

Omalizumab 在慢性自發性蕁麻疹的治療角色

鄭傑夫¹ 陳長宏²

臺南市立醫院 ¹免疫風濕科 ²胸腔內科

摘 要

慢性自發性蕁麻疹，又稱為慢性原發性蕁麻疹，定義為六週以上不明原因反覆自然產生的風疹塊或血管性水腫。根據目前治療指引，慢性自發性蕁麻疹的第1線治療是第2代抗組織胺，而對於標準劑量反應不佳的患者，可增加抗組織胺劑量最高到標準劑量4倍。然而即使增加抗組織胺的使用劑量，仍有將近4分之1的患者無法獲得明顯改善。根據第3期臨床試驗所呈現出的顯著療效與安全性，歐洲藥品管理局、美國食品藥品監督管理局，與台灣衛生福利部食品藥物管理署相繼於2014年核准omalizumab作為附加治療，用於經標準劑量的抗組織胺治療而仍有症狀、年齡在12歲到75歲之間的慢性自發性蕁麻疹患者。更長期的研究與實際的臨床觀察進一步支持omalizumab在慢性自發性蕁麻疹的療效與安全性。在症狀控制與生活品質改善方面，omalizumab 300 mg的效果都比omalizumab 150 mg來得更好。雖然許多患者在停藥後症狀會復發，但大部分患者重新接受omalizumab治療後可以再次獲得良好控制。屬於不同分子機轉型的患者對於omalizumab的治療反應可能有所不同。目前在孕婦、小於12歲的慢性自發性蕁麻疹患者，以及物理性蕁麻疹患者的治療方面，仍有待進一步研究來評估其安全性與效果。臨床醫師也必須注意到曾有少數慢性自發性蕁麻疹患者在接受omalizumab治療後發生過敏性休克。

關鍵詞：慢性自發性蕁麻疹 (Chronic spontaneous urticaria)
慢性原發性蕁麻疹 (Chronic idiopathic urticaria)
Omalizumab
過敏性休克 (Anaphylaxis)

引 言

慢性自發性蕁麻疹 (chronic spontaneous urticaria, CSU)，又稱為慢性原發性蕁麻疹 (chronic idiopathic urticaria, CIU)，定義為六週以上不明原因反覆產生的風疹塊 (wheals) 或血管性水腫 (angioedema)。Fricke 等人統計慢性自發性蕁麻疹在全世界的盛行率為 0.7%¹，而朱家瑜醫師等人根據臺灣健保資料庫的研究也

發現慢性自發性蕁麻疹在臺灣的盛行率為 0.69-0.79%²。慢性自發性蕁麻疹除了影響患者睡眠與日常生活，平均而言患者的工作效率也會下降 27%，對國家社會經濟方面構成一大負擔³。Omalizumab 已為慢性自發性蕁麻疹的治療帶來大幅進展，但同時也有許多臨床問題有待解決。本文將針對慢性自發性蕁麻疹的致病機轉、目前omalizumab在慢性自發性蕁麻疹的治療角色，以及相關臨床問題作介紹。

慢性自發性蕁麻疹的致病機轉

目前認為慢性自發性蕁麻疹主要分為兩種不同分子機轉型 (endotypes)。一、患者體內出現對抗「自體過敏原 (autoallergens)」的 E 型免疫球蛋白 (immunoglobulin E, IgE)；有別於典型的過敏反應是對外來的過敏原 (例如塵蟎) 產生反應，這種對自體過敏原產生反應的致病機轉稱為自體過敏 (autoallergy)，也稱為第 I 型自體免疫 (type I autoimmunity)。其中可能的自體過敏原包括甲狀腺過氧化物酶 (thyroperoxidase)、甲狀腺球蛋白 (thyroglobulin)、組織因子 (tissue factor)、介白素 24 (interleukin-24)，與去氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA)^{4,5,6,7}。二、患者體內出現對抗高親和力 E 型免疫球蛋白受體 (high-affinity IgE receptor, FcεRI) 或膜鑲嵌 E 型免疫球蛋白 (membrane-bound IgE) 等「自體抗原 (autoantigens)」的 G 型免疫球蛋白 (immunoglobulin G, IgG) 自體抗體 (autoantibodies)，這些自體抗體與上述自體抗原結合後會造成肥大細胞 (mast cells) 與嗜鹼性球 (basophils) 的活化^{8,9,10,11}。這種致病機轉又稱為第 IIb 型自體免疫 (type IIb autoimmunity)。

歐洲過敏和臨床免疫學會 (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) 所定義的「自體免疫慢性自發性蕁麻疹 (autoimmune chronic spontaneous urticaria, ACU)」則屬於第 IIb 型自體免疫的致病機轉¹²。根據歐洲過敏和臨床免疫學會的建議，可將同時符合以下條件的慢性自發性蕁麻疹定義為自體免疫慢性自發性蕁麻疹：一、嗜鹼性白血球組織胺釋放測定 (basophil histamine release assay, BHRA) 或嗜鹼性白血球活化試驗 (basophil activation test, BAT) 呈現陽性反應。二、自體血清皮膚試驗 (autologous serum skin test, ASST) 呈現陽性反應。三、透過西方墨點法 (Western Blot) 或酵素結合免疫吸附分析法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 證實血清中存在對抗高親和力 E 型免疫球蛋白受體或膜鑲嵌 E 型免疫球蛋白的 G 型免疫球蛋白自體抗體¹²。Schoepke 等人於 2019 年 PURIST

研究發現，182 名慢性自發性蕁麻疹患者當中，107 人 (59%) 自體血清皮膚試驗為陽性，46 人 (25%) 嗜鹼性白血球組織胺釋放測定與嗜鹼性白血球活化試驗為陽性，105 人 (58%) 血清中對抗高親和力 E 型免疫球蛋白受體或膜鑲嵌 E 型免疫球蛋白的 G 型免疫球蛋白自體抗體為陽性，而三項均為陽性者僅有 15 人 (8%)。與其他患者相比，自體免疫慢性自發性蕁麻疹的患者往往較嚴重，其血清中 E 型免疫球蛋白的濃度較低，而血清中抗甲狀腺過氧化物酶的 G 型免疫球蛋白的濃度較高，後者暗示著自體免疫慢性自發性蕁麻疹與其他自體免疫疾病的相關性¹³。

Maurer 等人整理出這兩種不同分子機轉型的慢性自發性蕁麻疹在實驗室檢查、臨床表現、與治療反應方面差異 (表一)¹⁴。

慢性自發性蕁麻疹的治療原則

慢性自發性蕁麻疹的第 1 線治療藥物是第 2 代 H1 抗組織胺 (second-generation H1 antihistamines)。然而在標準劑量 (licensed dose) 的使用之下，只有不到 4 成的患者能夠獲得明顯改善¹⁵。歐洲過敏氣喘及臨床免疫學會 (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI)、全球過敏氣喘歐洲網絡 (Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN)、歐洲皮膚病論壇 (European Dermatology Forum, EDF)，與世界過敏組織 (World Allergy Organization, WAO) 於 2008 年所共同發表的蕁麻疹治療指引 (以下簡稱歐洲 / 世界過敏組織蕁麻疹治療指引)，以及在 2013 年、2018 年的兩次指引更新當中皆建議，如果標準劑量的抗組織胺治療效果不佳，可將抗組織胺的劑量增加到標準劑量最高 4 倍作為第 2 線治療^{16,17,18}。然而即使增加抗組織胺的使用劑量，仍有將近 4 分之 1 的患者無法獲得明顯改善¹⁵。

在 2009 年版與 2013 年版的歐洲 / 世界過敏組織蕁麻疹治療指引當中，針對已使用 4 倍標準劑量的抗組織胺仍無明顯改善的患者，建議可以考慮加上白三烯拮抗劑 (leukotriene antagonists) 作為第 3 線治療^{16,17}。但因缺乏研究證據

支持，2018 年版歐洲 / 世界過敏組織蕁麻疹治療指引已不再建議使用白三烯拮抗劑作為第 3 線治療，取而代之的則是作為附加 (add-on，意即與抗組織胺併用) 治療的 omalizumab¹⁸。而在 2016 年版的臺灣皮膚科醫學會蕁麻疹治療指引 (以下簡稱臺灣蕁麻疹治療指引) 當中，同樣將作為附加治療的 omalizumab 列入第 3 線治療¹⁹。然而也要注意，在美國過敏氣喘與免疫學會 (American Academy of Allergy Asthma and Immunology, AAAAI) 與美國過敏氣喘與免疫學院 (American College of Allergy, Asthma and Immunology, ACAAI) 所共同發表的 2014 年版蕁麻疹治療指引 (以下簡稱美國蕁麻疹治療指引) 當中，目前仍將 omalizumab 列為第 4 線治療²⁰。表二比較 2018 年版歐洲 / 世界過敏組織蕁麻疹治療指引、2016 年版臺灣蕁麻疹治療指引，以及 2014 年版美國蕁麻疹治療指引的內容。

Omalizumab 在慢性自發性蕁麻疹的治療角色

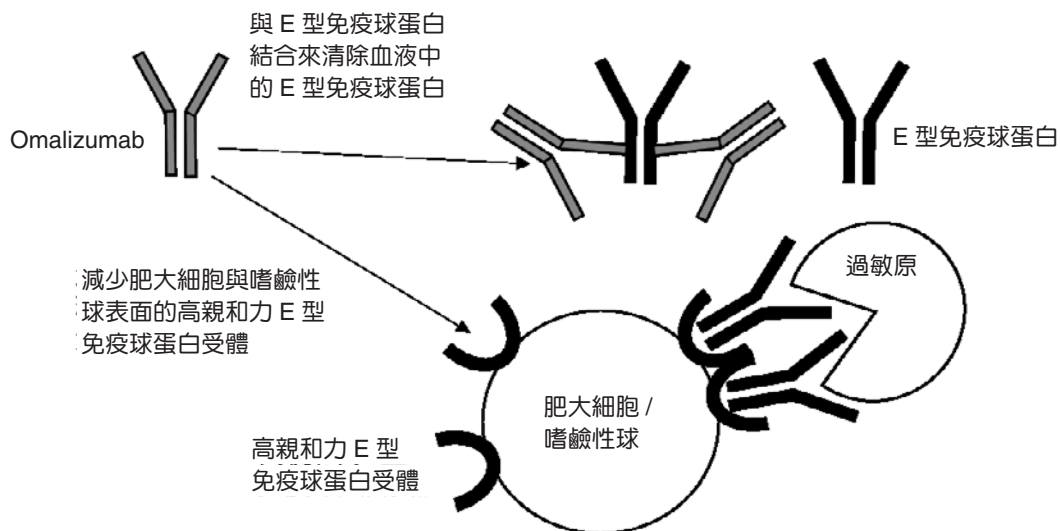
Omalizumab 是一種能夠對抗 E 型免疫球蛋白的人類化 (humanized) 單株抗體 (monoclonal antibody)，藉由與 E 型免疫球蛋白的固定部位 (constant region) 結合來清除血液中的 E 型免疫球蛋白，並進一步減少 (down-regulate) 肥大細胞與嗜鹼性球表面的高親和力 E 型免疫球蛋白受體的數量，使得肥大細胞與嗜鹼性球無法受到活化，進而減少抗組織胺 (histamine) 與其他發炎性細胞激素 (proinflammatory cytokines) 的釋放 (圖一)²¹。E 型免疫球蛋白在過敏性氣喘致病機轉中扮演重要角色，而 omalizumab 早已被證明可有效降低患者氣喘急性發作頻率²²，於 2003 年經美國食品藥品監督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准用於治療中重度持續性過敏性氣喘，並且於 2005 年經歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 核准

表一：比較兩種不同分子機轉型的慢性自發性蕁麻疹¹⁴

特徵	第 I 型自體免疫	第 IIb 型自體免疫
自體抗體 (autoantibodies)	自體 E 型免疫球蛋白 (auto-IgE)	自體 G 型免疫球蛋白 (auto-IgG)
實驗室診斷依據	自體 E 型免疫球蛋白總量 對抗特定自體過敏原的 E 型免疫球蛋白	嗜鹼性白血球之組織胺釋放測定或嗜鹼性白血球活化試驗 自體血清皮膚試驗 西方墨點法或酵素結合免疫吸附分析法
疾病嚴重度	通常較輕微	通常較嚴重
疾病持續時間	通常較短	通常較長
同時合併其他自體免疫疾病的比例	通常較低	通常較高
同時合併其他過敏疾病的比例	可能較高	可能較低
E 型免疫球蛋白總量	正常或偏多	偏少
嗜鹼性球 (basophil) 減少的比例	可能較低	可能較高
嗜酸性球 (eosinophil) 減少的比例	通常較低	通常較高
C 反應蛋白 (C-reactive protein) 值	可能較低	可能較高
抗細胞核抗體 (antinuclear antibodies) 陽性比例	可能較低	可能較高
對於第二代抗組織胺的治療反應	可能較好	可能較差
對於 omalizumab 的治療反應	較好	較差
對於 omalizumab 的治療反應速度	較快	較慢
其他		免疫抑制劑可能有效

表二：慢性自發性蕁麻疹治療指引比較

治療指引	2018 年版歐洲過敏氣喘及臨床免疫學會 / 全球過敏氣喘歐洲網絡 / 歐洲皮膚病論壇 / 世界過敏組織蕁麻疹治療指引 ¹⁸	2016 年版臺灣皮膚科醫學會蕁麻疹治療指引 ¹⁹	2014 年版美國過敏氣喘與免疫學會 / 美國過敏氣喘與免疫學院蕁麻疹治療指引 ²⁰
第一線治療	標準劑量第二代 H1 抗組織胺 如經過 2-4 週 (或者更早) 治療仍無明顯改善, 建議第二線治療, 並考慮轉診專科醫師	標準劑量第二代 H1 抗組織胺	標準劑量第二代 H1 抗組織胺 避免相關誘發因素
第二線治療	增加第二代 H1 抗組織胺劑量 (最高為標準劑量 4 倍) 如經過 2-4 週 (或者更早) 治療仍無明顯改善, 建議第三線治療	選擇下列其中一種治療方式或併用不同治療方式: 1. 增加原使用第二代 H1 抗組織胺劑量 (最高為標準劑量 4 倍) 2. 加上另外一種第二代 H1 抗組織胺 3. 如患者可以忍受, 加上第一代 H1 抗組織胺或易引起嗜睡的抗組織胺 4. 加上 H2 抗組織胺 5. 加上自體全血注射 (autologous whole blood injection) 若治療 1-2 週後症狀持續, 使用不同治療方式或併用不同治療方式 急性期 (Exacerbation): 全身性類固醇 (1 個月內最多 10 天)	選擇下列其中一種治療方式或併用不同治療方式: 1. 增加原使用第二代 H1 抗組織胺劑量 2. 加上另外一種第二代 H1 抗組織胺 3. 加上 H2 抗組織胺 4. 加上白三烯拮抗劑 5. 睡前加上第一代 H1 抗組織胺
第三線治療	第二代 H1 抗組織胺劑量加上 omalizumab (需在專科醫師監督下進行) 如經過 6 個月 (或者更早) 治療仍無明顯改善, 建議第四線治療	加上下列其中一種治療方式: 1. Omalizumab 2. Cyclosporine 3. 白三烯拮抗劑 4. 其他抗發炎藥物	如患者可以忍受, 增加強效抗組織胺 (例如 hydroxyzine、doxepin) 劑量
第四線治療	第二代 H1 抗組織胺劑量加上 cyclosporine (需在專科醫師監督下進行)	無	加上下列其中一種治療方式: 1. Omalizumab 2. Cyclosporine 3. 其他抗發炎藥物、免疫抑制劑、或生物製劑



圖一：Omalizumab 的作用機轉²¹。

用於治療重度持續性過敏性氣喘。

根據 Maurer 等人 (ASTERIA II)²³、Kaplan 等人 (GLACIAL)²⁴，以及 Saini 等人 (ASTERIA I)²⁵ 所發表的第 3 期臨床研究成果，對於抗組織胺無法有效控制，即連續 7 日蕁麻疹活性量表 (Urticaria Activity Score during a 7-day period, UAS7) 分數在 16 分以上且每週搔癢嚴重度量表 (weekly itch severity score, WISS) 分數在 8 分以上，且至少有 1 天蕁麻疹活性量表 (Urticaria Activity Score, UAS) 分數在 4 分以上，年齡在 12 歲到 75 歲之間的慢性自發性蕁麻疹患者，omalizumab 可顯著改善患者症狀。其中，ASTERIA II 研究顯示，接受每 4 週 1 劑、連續 3 劑 omalizumab 150 mg 或 omalizumab 300 mg 治療的患者，在每週搔癢嚴重度量表的分數上都有顯著改善，並以 omalizumab 300 mg 的治療效果較好²³。GLACIAL 研究也顯示，接受每 4 週 1 劑、連續 6 劑 omalizumab 300 mg 治療的患者，在每週搔癢嚴重度量表的分數上有顯著改善²⁴。而 ASTERIA I 研究則顯示，接受每 4 週 1 劑、連續 6 劑 omalizumab 75 mg、omalizumab 150 mg，或 omalizumab 300 mg 治療的患者，在每週搔癢嚴重度量表的分數上都有顯著改善，但仍以 omalizumab 300 mg 的治療效果較好²⁵。

Casale 等人進一步分析上述第 3 期臨床試驗的資料後發現，對於抗組織胺治療反應不佳的慢性自發性蕁麻疹患者，有超過半數在接受每 4 週 1 劑 300 mg omalizumab 的治療後可獲得良好控制 (連續 7 日蕁麻疹活性量表分數在 6 分以下)，而分別有 40.0% (ASTERIA I/II) 與 33.7% (GLACIAL) 的患者甚至可達到完全緩解 (連續 7 日蕁麻疹活性量表分數為 0 分)。Casale 等人也發現 omalizumab 300 mg 比 omalizumab 150 mg 更為有效：與安慰劑相比，在開始使用 omalizumab 300 mg 治療後第 12 週，每週搔癢嚴重度量表的分數平均可進一步下降分別有 38% (ASTERIA I/II) 與 36% (GLACIAL)；相較之下，在開始使用 omalizumab 150 mg 治療後第 12 週，每週搔癢嚴重度量表的分數平均僅進一步下降 25% (ASTERIA I/II)²⁷。

同時 Casale 等人發現，在 omalizumab 150 mg

療程結束後，獲得良好控制的患者在中位數 3 週後症狀復發 (即連續 7 日蕁麻疹活性量表分數在 16 分以上)；相較之下，在 omalizumab 300 mg 療程結束後，獲得良好控制的患者則在中位數 5 週 (ASTERIA I/II) 或 7 週 (GLACIAL) 後症狀復發。症狀復發的時間未因為患者接受 omalizumab 治療的時間長短而有所差異，暗示 omalizumab 對於慢性自發性蕁麻疹沒有疾病修飾 (disease modification) 的效果。在安全性方面，平均而言，只有 4% 的患者因為副作用而停止接受治療；在 12 週治療期間，接受安慰劑治療的患者發生副作用或嚴重副作用的比例皆高於接受 omalizumab 150 mg 或 300 mg 治療的患者。另一方面，接受 omalizumab 300 mg 治療的患者發生鼻竇炎 (sinusitis, 4.9% vs 2.1%)、上呼吸道感染 (upper respiratory tract infection, 0.5% vs 0%)、關節痛 (arthralgia, 2.9% vs 0.4%)、頭痛 (headache, 6.1% vs 2.9%)，與咳嗽 (cough, 2.2% vs 1.2%) 的比例高於接受安慰劑治療的患者，而接受 omalizumab 150 mg 治療的患者發生鼻咽炎 (nasopharyngitis, 9.1% vs 7.0%)、關節痛 (arthralgia, 2.9% vs 0.4%)，與頭痛 (headache, 12.0% vs 2.9%) 的比例高於接受安慰劑治療的患者²⁷。這些副作用與過去 omalizumab 在氣喘患者的治療經驗相似，而在第 3 期臨床試驗當中，並未有患者因為接受 omalizumab 治療而發生過敏性休克 (anaphylaxis)²⁷。

根據第 3 期臨床試驗所證明的顯著療效與安全性，歐洲藥品管理局、美國食品藥品監督管理局，與臺灣衛生福利部食品藥物管理署相繼於 2014 年核准 omalizumab 作為附加治療，用於經標準劑量的抗組織胺治療而仍有症狀、年齡在 12 歲到 75 歲之間的慢性自發性蕁麻疹患者。到目前為止，omalizumab 仍是被官方核准用於治療對於抗組織胺反應不佳的慢性自發性蕁麻疹患者的唯一藥物。

更多的研究與使用經驗

Hide 等人於 2017 年發表東亞第 1 篇針對 omalizumab 用於治療慢性自發性蕁麻疹的第 3 期臨床研究成果 (POLARIS)，該研究發現，對

於經標準劑量的抗組織胺治療仍有明顯症狀，即連續 7 日蕁麻疹活性量表分數在 16 分以上且每週搔癢嚴重度量表分數在 8 分以上，且至少有 1 天蕁麻疹活性量表分數在 4 分以上，年齡在 12 歲到 75 歲之間的慢性自發性蕁麻疹患者，每 4 週 1 劑、連續 3 劑 omalizumab 150 mg 或 omalizumab 300 mg 皆可顯著改善患者在每週搔癢嚴重度量表的分數。該研究成果支持 omalizumab 在東亞人種的治療效果²⁸。

Maurer 等人於 2017 年所發表的第 4 期臨床研究成果 (XTEND-CIU) 主要探討 omalizumab 300 mg 在慢性自發性蕁麻疹患者的長期治療效果與安全性²⁹。這個前瞻性隨機分派雙盲研究分為 2 個階段。首先，有 205 位經抗組織胺治療仍有明顯症狀，即連續 7 日蕁麻疹活性量表分數在 16 分以上，年齡在 12 歲到 75 歲之間的慢性自發性蕁麻疹患者，接受每 4 週 1 劑，連續 6 劑 omalizumab 300 mg 治療，其中，134 位 (65.4%) 患者獲得明顯改善 (即連續 7 日蕁麻疹活性量表分數在 6 分以下)。接下來，這些症狀有明顯改善的患者被隨機分派接受每 4 週 1 劑，連續 6 劑 omalizumab 300 mg 或安慰劑治療。研究發現，大部分 (60.4%) 於經 omalizumab 300 mg 治療 24 週後症狀明顯改善而改為接受安慰劑治療的患者症狀會復發 (即連續 7 日蕁麻疹活性量表分數在 12 分以上)，而繼續接受 omalizumab 300 mg 治療的患者僅有 21% 症狀復發。接受安慰劑治療後症狀復發的患者，在重新接受 omalizumab 300 mg 治療 12 週後其症狀可再次獲得改善，其連續 7 日蕁麻疹活性量表分數平均下降 29.5 分。而無論患者接受 24 週或 48 週 omalizumab 300 mg 治療，在停藥後 12 週症狀復發的比例 (43.4% vs 45.1%) 沒有顯著差異。此外，在總共 60 週的觀察時間內，並未發現有別於過去研究的不良反應，除了 1 例因 omalizumab 治療而發生過敏性休克。Maurer 等人的研究證明長期使用 omalizumab 300 mg 治療的效果與安全性，但延長治療時間並未減少患者在停藥後復發的機會，與先前第 3 期研究的結果相似。而較令人放心的是，即使症狀在停藥後復發，患者再次接受 omalizumab

治療後往往也可以重新獲得良好控制²⁹。

實際 (real-world) 的臨床觀察進一步支持 omalizumab 在慢性自發性蕁麻疹的療效。Bernstein 等人針對 84 篇觀察性的 (observational) 研究所進行的系統性文獻回顧 (systemic review) 發現，在接受 omalizumab 治療的慢性自發性蕁麻疹患者中，大部分 (62.6%) 所接受的起始劑量為 300 mg。整體來說，85% 的患者在接受 omalizumab 治療後可獲得改善，而 67.9% 的患者可達到完全緩解。患者連續 7 日蕁麻疹活性量表分數平均下降 86.9%，而蕁麻疹活性量表分數平均下降 82.4%³⁰。Tharp 等人針對 67 篇觀察性的研究所進行的統合分析 (meta-analysis) 也發現，使用 omalizumab 治療後，患者連續 7 日蕁麻疹活性量表分數平均下降 25.6 分，蕁麻疹活性量表分數平均下降 4.7 分。高達 72.2% 的患者在接受 omalizumab 治療後可達到完全緩解，而另外 17.8% 的患者可以獲得部分緩解³¹。

Omalizumab 的劑量

Agache 等人針對過去 10 個隨機分派研究做了系統性文獻回顧與統合分析，來探討 omalizumab 在慢性自發性蕁麻疹的治療效果與安全性，並發現若以連續 7 日蕁麻疹活性量表分數作為療效評估的標準，每 4 週 1 劑 omalizumab 150 mg 的治療效果與安慰劑並沒有顯著差異；相對而言，每 4 週 1 劑 omalizumab 300 mg 則有顯著療效。此外，接受每 4 週 1 劑 omalizumab 300 mg 治療的患者在每週搔癢嚴重度量表以及皮膚學生活品質量表 (Dermatology Life Quality Index, DLQI) 的分數方面也都有明顯下降，而接受每 4 週 1 劑 omalizumab 150 mg 治療的患者則否³²。因此整體而言，每 4 週 1 劑 omalizumab 300 mg 的治療效果優於每 4 週 1 劑 omalizumab 150 mg。

Sussman 等人最近發表的研究成果 (OPTIMA) 進一步支持 omalizumab 300 mg 在慢性自發性蕁麻疹的治療角色。在這個前瞻性隨機分派研究當中，總共收入 314 位經抗組織胺治療仍有明顯症狀的慢性自發性蕁麻疹患者。這些患者被隨機分派接受每 4 週 1 劑、連

續 6 劑 omalizumab 150 mg 或 300 mg 治療。接受 omalizumab 150 mg 治療的患者若無法獲得良好控制 (即連續 7 日蕁麻疹活性量表分數在 6 分以下)，可在 8 週後增加劑量為 300 mg。在完成 6 劑治療後 8 週的觀察期內，若患者症狀復發 (即連續 7 日蕁麻疹活性量表分數在 16 分以上)，可接受起始劑量的 omalizumab 治療總共 3 劑。結果發現，在第 24 週，有 36.6% 的患者獲得良好控制。其中，在被分派到接受 omalizumab 150 mg 治療的患者當中，有 79.2% 的患者因為無法獲得良好控制而於 8 週後改接受 omalizumab 300 mg 治療；這些患者在接受 omalizumab 300 mg 治療後，其連續 7 日蕁麻疹活性量表分數平均進一步下降了 9.5 分。同時 Sussman 等人也觀察到，無論接受 omalizumab 150 mg 或 300 mg 治療，在獲得良好控制的患者當中，有將近半數 (48.7%) 的患者症狀在停藥後平均 4.7 週後復發，其中大部分 (87.8%) 的患者可在重新接受 omalizumab 治療後獲得良好控制。平均而言，患者在一開始接受 omalizumab 治療 3.6 週後症狀可獲得良好控制，而停藥後症狀復發的患者，在重新接受 omalizumab 治療 3.1 週後症狀可再次獲得良好控制³³。

總結 Agache 等人的系統性文獻回顧與統合分析以及 Sussman 等人的 OPTIMA 研究，雖然 omalizumab 150 mg 與 omalizumab 300 mg 在慢性自發性蕁麻疹同樣具有療效，但整體而言，無論在症狀控制或生活品質改善方面，omalizumab 300 mg 的效果都比 omalizumab 150 mg 的效果來得更好。此外，接受 omalizumab 150 mg 治療仍無法獲得良好控制的患者，增加劑量為 300 mg 後有機會獲得進一步改善。而無論患者接受 omalizumab 150 mg 或 omalizumab 300 mg 治療，在症狀獲得良好控制後也許可以安心停藥；因為，即使在停藥後症狀復發，大部分患者在接受原劑量 omalizumab 治療後可很快再次獲得良好控制。2018 年版歐洲 / 世界過敏組織蕁麻疹治療指引建議 omalizumab 的使用劑量為 300 mg、每 4 週 1 劑¹⁸；2016 年版臺灣蕁麻疹治療指引¹⁹與 2014 年版美國蕁麻疹治療指引²⁰對於 omalizumab 的使用劑量則未有特別

建議 (表二)。

表三整理到目前為止 omalizumab 用於治療慢性自發性蕁麻疹的重要研究。

邁向慢性自發性蕁麻疹的個人化醫療

Kaplan 等人根據 ASTERIA I/II 與 GLACIAL 等 3 個第 3 期臨床研究的資料發現，接受 omalizumab 300 mg 治療的慢性自發性蕁麻疹患者，需要經過中位數 6 週的治療才能獲得良好控制，並且需要經過中位數 12 週 (ASTERIA I) 或 13 週 (GLACIAL) 的治療才能達到完全緩解。在接受 omalizumab 300 mg 治療 12 週後仍未獲得良好控制的患者當中，有 58.1% (ASTERIA I) 或 48.9% (GLACIAL) 的患者可在後續治療當中獲得良好控制³⁴。Ferrer 等人指出對 omalizumab 治療有反應的慢性自發性蕁麻疹患者大致可分為「對治療反應快 (fast responders，也就是在 4-6 週內對治療有反應)」與「對治療反應慢 (slow responders，也就是需要經過 12-16 週的治療才有反應)」兩個族群。也就是說，雖然平均而言 omalizumab 的治療反應相當快速，但由於患者個別差異的存在，若只是因為在使用 omalizumab 治療後 12 週內的反應不好而停藥，有可能使得部分患者失去獲得良好控制的機會³⁵。Türk 等人使用 omalizumab 治療至少 6 個月後才會考慮是否需因為效果不好而改變治療方式³⁶。2018 年版歐洲 / 世界過敏組織蕁麻疹治療指引建議，對於接受 omalizumab 治療 6 個月 (或更早) 仍無法獲得良好控制的慢性自發性蕁麻疹患者，才考慮第四線治療¹⁸。

另一方面，Ferrer 等人根據 ASTERIA I/II 的研究資料也發現，患者在接受 omalizumab 治療前症狀越嚴重 (連續 7 日蕁麻疹活性量表分數越高)、或接受 omalizumab 治療後症狀改善速度越慢，則將來在停藥後復發的速度較快而復發的症狀也較嚴重³⁷。Maurer 等人指出患者對於 omalizumab 治療反應的差異可以用不同分子機轉型來解釋 (表一)。在第 I 型自體免疫的慢性自發性蕁麻疹患者，omalizumab 可快速與血液中對抗自身抗原的 E 型免疫球蛋白結合

表三：Omalizumab 用於治療慢性自發性蕁麻疹的重要研究整理

作者	研究名稱	研究類型	研究對象	對象年齡	治療方式	主要發現 (primary outcome)
Maurer 等人 ²³	ASTERIA II	前瞻性隨機分派雙盲研究	323 位經標準劑量的抗組織胺治療仍有明顯症狀的慢性自發性蕁麻疹患者	12 歲到 75 歲之間	每 4 週 1 劑、連續 3 劑 omalizumab 75 mg、omalizumab 150 mg、omalizumab 300 mg，或安慰劑	在第 12 週，與安慰劑相比，接受 omalizumab 150 mg 與 omalizumab 300 mg 治療的患者在每週搔癢嚴重度量表的分數上有顯著改善
Kaplan 等人 ²⁵	GLACIAL	前瞻性隨機分派雙盲研究	335 位經最高 4 倍標準劑量的抗組織胺合併 H2 受體阻劑或白三烯拮抗劑治療仍有明顯症狀的慢性自發性蕁麻疹患者	12 歲到 75 歲之間	每 4 週 1 劑、連續 6 劑 omalizumab 300 mg 或安慰劑	在第 12 週，與安慰劑相比，接受 omalizumab 300 mg 治療的患者在每週搔癢嚴重度量表的分數上有顯著改善
Saini 等人 ²⁶	ASTERIA I	前瞻性隨機分派雙盲研究	319 位經標準劑量的抗組織胺治療仍有明顯症狀的慢性自發性蕁麻疹患者	12 歲到 75 歲之間	每 4 週 1 劑、連續 6 劑 omalizumab 75 mg、omalizumab 150 mg、omalizumab 300 mg，或安慰劑	在第 12 週，與安慰劑相比，接受 omalizumab 75 mg、omalizumab 150 mg，與 omalizumab 300 mg 治療的患者在每週搔癢嚴重度量表的分數上有顯著改善
Hide 等人 ²⁸	POLARIS	前瞻性隨機分派雙盲研究	218 位經標準劑量的抗組織胺治療仍有明顯症狀的慢性自發性蕁麻疹患者	12 歲到 75 歲之間	每 4 週 1 劑、連續 3 劑 omalizumab 150 mg、omalizumab 300 mg，或安慰劑	在第 12 週，與安慰劑相比，接受 omalizumab 150 mg 與 omalizumab 300 mg 治療的患者在每週搔癢嚴重度量表的分數上有顯著改善
Maurer 等人 ²⁹	XTEND-CIU	前瞻性隨機分派雙盲研究	205 位經抗組織胺治療仍有明顯症狀的慢性自發性蕁麻疹患者	12 歲到 75 歲之間	第一階段：所有研究對象接受每 4 週 1 劑，連續 6 劑 omalizumab 300 mg 第二階段：134 位獲得明顯改善 (即連續 7 日蕁麻疹活性量表分數在 6 分以下) 的患者接受每 4 週 1 劑，連續 6 劑 omalizumab 300 mg 或安慰劑	在第 24 週至第 48 週的觀察期間，與安慰劑相比，繼續接受 omalizumab 300 mg 治療的患者症狀惡化 (即連續 7 日蕁麻疹活性量表分數在 12 分以上) 的比例顯著下降
Sussman 等人 ³⁴	OPTIMA	前瞻性隨機分派雙盲研究	314 位經抗組織胺治療仍有明顯症狀的慢性自發性蕁麻疹患者	12 歲到 75 歲之間	每 4 週 1 劑、連續 6 劑 omalizumab 150 mg 或 omalizumab 300 mg 接受 omalizumab 150 mg 治療的患者若無法獲得良好控制，可在 8 週後增加劑量為 omalizumab 300 mg 在完成 6 劑治療後 8 週的觀察期內，若患者症狀復發，可接受起始劑量的 omalizumab 治療總共 3 劑	在第 24 週至第 32 週的觀察期間，有 48.7% 接受 omalizumab 150 mg 或 omalizumab 300 mg 治療且獲得良好控制的患者在停藥後症狀復發 針對停藥後復發的患者，在第 32 週至第 48 週的觀察期間，有 87.8% 重新接受 omalizumab 治療的患者獲得良好控制

進而避免肥大細胞活化，因此大部分患者在接受 omalizumab 治療後 1 個月內症狀即可獲得改善。相對地，在第 IIb 型自體免疫的慢性自發性蕁麻疹患者，omalizumab 與血液中的 E 型免疫球蛋白結合後需要時間來減少肥大細胞表面的高親和力 E 型免疫球蛋白受體的數量，因此這些患者往往需要數個月的時間才能獲得改善¹⁴。有許多研究支持這樣的觀點。Straesser 等人發現，E 型免疫球蛋白濃度較高（第 I 型自體免疫的特徵之一）的患者，對於 omalizumab 治療的反應較好³⁸；Nettis 等人、Weller 等人、Marzano 等人，與 Maoz-Segal 等人也有類似發現³⁹⁻⁴²。而 Ertas 等人則發現，E 型免疫球蛋白濃度較高的患者，對於 omalizumab 治療的反應速度較快⁴³。相對地，Gericke 等人發現，嗜鹼性白血球之組織胺釋放測定或自體血清皮膚試驗呈現陽性反應（第 IIb 型自體免疫的特徵之一）的患者，對於 omalizumab 治療的反應較慢⁴⁴。Nettis 等人也發現，自體血清皮膚試驗呈現陽性反應的患者，對於 omalizumab 治療的反應較慢³⁹。而 Deza 等人則發現，嗜鹼性球表面的高親和力 E 型免疫球蛋白受體表現較少的患者，對於 omalizumab 治療的反應較慢；一個可能的解釋是對抗高親和力 E 型免疫球蛋白受體的 G 型免疫球蛋白的存在（第 IIb 型自體免疫的特徵之一）會影響嗜鹼性球表面的高親和力 E 型免疫球蛋白受體的測定⁴⁵。

對於慢性自發性蕁麻疹不同分子機轉型的認識有助於提供患者個人化醫療，然而目前仍有待更多研究來進一步了解兩種不同的免疫機轉在慢性自發性蕁麻疹的角色，而在自體抗體的實驗室檢查方面也需要進一步標準化¹⁴。

臨床上會遇到的問題

目前在歐美與臺灣，用於治療慢性自發性蕁麻疹方面，omalizumab 不管在官方所核准的適應症上或是學會指引都建議與抗組織胺合併使用。雖然有研究報告發現實際上有 20.4%-33% 的患者使用 omalizumab 作為單一治療^{46,47}，但需要更多研究來證明 omalizumab 作為慢性自發性蕁麻疹的單一治療是否確實有

效。

另一方面，即使大部分慢性自發性蕁麻疹患者經 omalizumab 治療後可以獲得完全緩解或至少部分改善，實際觀察發現有 10.5% 的患者在接受 omalizumab 治療後仍無法獲得改善³¹，如何治療這些患者成為臨床醫師的極大挑戰。從 2014 年至今陸續有許多已發表的文章報告使用更高劑量 omalizumab 在實際臨床治療方面的經驗，Metz 等人整理這些報告後發現，對於 omalizumab 300 mg 治療反應不好的患者，在使用 omalizumab 450 mg 甚至 omalizumab 600 mg 治療後，有 32%-75% 患者可以進一步獲得改善⁴⁸。另一方面，過去隨機雙盲對照研究以及臨床觀察已發現 cyclosporine 在慢性自發性蕁麻疹的治療效果⁴⁹⁻⁵¹，而 2018 年版歐洲 / 世界過敏組織蕁麻疹治療指引也建議，對於接受 omalizumab 治療仍無法獲得良好控制的慢性自發性蕁麻疹患者，可考慮以 cyclosporine 合併抗組織胺作為第 4 線治療¹⁸。此外，許多作者報告合併使用 omalizumab 與 cyclosporine 的治療經驗⁵²⁻⁵⁵，而 Salman 等人則報告合併使用 omalizumab、dapsone，和 colchicine 的治療經驗⁴⁷。然而需要更多研究證據來支持這些治療策略是否確實安全有效。

針對接受 omalizumab 治療後達到完全緩解的慢性自發性蕁麻疹患者，目前沒有研究探討停藥的最佳時機，也沒有研究發現有任何指標可以有效預測患者在停藥是否會復發³⁶。臨床研究發現許多患者在停藥後會復發，例如在前述 XTEND-CIU 研究中，43.4% 接受 24 週 omalizumab 300 mg 治療的患者在停藥 12 週後復發，而 45.1% 接受 48 週 omalizumab 300 mg 治療的患者在停藥 12 週後復發²⁹；而前述 OPTIMA 研究也發現，在接受 24 週 omalizumab 治療而獲得良好控制的患者當中，一旦停藥會有將近半數的患者症狀在 8 週內復發³³。Ertas 等人發現，血中 E 型免疫球蛋白濃度較高的患者，在停藥後會比較快復發⁵⁶。Vadasz 等人發現，實際上接受 omalizumab 治療患者幾乎很難在 1-2 年內停藥後而不復發⁵⁷。Türk 等人針對使用 omalizumab 治療後達到完全緩解的患者，

至少繼續使用 omalizumab 治療 1 年後才會考慮停藥，或試著延長治療間隔³⁶。然而即使停藥後復發，根據 XTEND-CIU 研究和 OPTIMA 研究，大部分患者重新接受 omalizumab 治療後還是可以獲得控制^{29,33}。

另外一個問題是理論與現實的差距。實際上，仍有許多慢性自發性蕁麻疹患者未獲得適當治療。Maurer 等人在德國所進行的 1 項觀察性研究 (AWARE) 發現，經過 1 年的觀察時間，仍有 42.2% 的慢性自發性蕁麻疹患者未受到良好控制 (即連續 7 日蕁麻疹活性量表分數仍在 12 分以上)。在接受標準劑量的抗組織胺治療而未獲得良好控制的患者中，只有 6.7% 的患者在 1 年之內接受更高劑量的抗組織胺治療；而在接受更高劑量的抗組織胺治療仍無法獲得良好控制的患者中，只有 11.1% 的患者在 1 年之內接受 omalizumab 治療⁵⁸。Maurer 等人認為現實中治療不足的現象有兩方面原因：一、臨床醫師不認為增加抗組織胺的劑量會改善治療性果、不願意使用仿單核准適應症外 (off-label) 的治療劑量，或者因為缺乏使用經驗而不願意使用 omalizumab，二、患者擔心抗組織胺的副作用或擔心藥物依賴的問題而不願意增加抗組織胺劑量⁵⁸。另外，即使 omalizumab 具有非常好的治療效果與安全性，高昂的費用仍是一大問題¹⁹。

另外要注意的是，目前 omalizumab 並未被核准用於治療物理性蕁麻疹 (physical urticarial，一種慢性蕁麻疹)，但 Maurer 等人的系統性回顧發現 omalizumab 對於皮膚劃紋症 (dermatographism)、冷蕁麻疹 (cold urticaria)、與日光性蕁麻疹 (solar urticaria) 等物理性蕁麻疹也有幫助⁵⁹。而目前 omalizumab 也並未被核准用於小於 12 歲的慢性自發性蕁麻疹患者。

不良反應

過去臨床研究發現，在接受 omalizumab 的過敏性氣喘患者當中，最常出現的不良反應包括注射部位的反應 (injection-site reaction，45%)、病毒感染 (viral infection，23%)、上呼吸道感染 (upper respiratory tract infection，20%)、

鼻竇炎 (sinusitis，16%)、頭痛 (headache，15%)、咽炎 (pharyngitis，11%)⁶⁰，而在過敏性氣喘的實際治療經驗中，omalizumab 的安全性也相當良好⁶¹。然而根據美國過敏氣喘免疫學會與美國過敏氣喘免疫學院的統計，在接受 omalizumab 治療的 39510 位過敏性氣喘患者當中，有 0.09% 的比例發生過敏性休克。在這些發生過敏性休克的患者，有 61% 發生在施打前 3 劑後 2 小時內，有 14% 發生在施打第 4 劑以後 30 分鐘內⁶²。而在 omalizumab 的仿單上，也特別加註有關過敏性休克的警語。美國過敏氣喘免疫學會與美國過敏氣喘免疫學院建議：一、omalizumab 只能由醫師或其他有執照的醫療人員，在有足夠藥物、設備、與人力應對過敏性休克發生的場合施打。二、施打 omalizumab 前 3 劑後觀察 2 小時，而第 4 劑以後觀察 30 分鐘也許足夠，但觀察時間的長短可在醫師與患者討論風險並根據醫師臨床評估來調整。三、必須訓練所有接受 omalizumab 治療的患者，能夠辨認過敏性休克的症狀與徵象以及使用腎上腺素注射筆。醫師也必須建議患者，在接受 omalizumab 治療期間，隨時備有腎上腺素注射筆⁶²。然而 Lieberman 等人的研究與分析指出，在接受 omalizumab 治療後發生過敏性休克患者中，有不少人在過去就曾因為其他原因發生過敏性休克，因此認為可能需要重新檢視美國過敏氣喘免疫學會與美國過敏氣喘免疫學院的建議⁶³。而廖信閔醫師等人則指出：「目前在台灣是建議此藥物應在醫療院所施打，且施打後應該在醫療院所觀察 30 分鐘，沒有產生明顯副作用後患者才能離開醫療單位⁶⁴」。雖然在 ASTERIA I、ASTERIA II，與 GLACIAL 等 3 個第 3 期臨床研究當中並未有慢性自發性蕁麻疹患者因為接受 omalizumab 治療而發生過敏性休克²⁷，但在第 4 期臨床研究 XTEND-CIU 當中則出現 1 位因 omalizumab 治療而發生過敏性休克的病例²⁹。Gönül 等人與 Ertaş 等人亦曾報告在接受 omalizumab 治療後發生過敏性休克的慢性自發性蕁麻疹病例^{65,66}。因此，在使用 omalizumab 治療慢性自發性蕁麻疹患者前，需確保患者已被明確告知並且充分了

解過敏性休克的風險。

在高風險地區，omalizumab 可能會增加過敏性氣喘患者發生寄生蟲感染風險⁶⁷。此外，曾有研究報告過敏性氣喘患者在使用omalizumab 後發生嗜酸性肉芽腫多發性血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis，又稱為 Churg–Strauss syndrome)，但兩者之間的相關性目前並不明⁶⁸。而目前則沒有明確證據顯示omalizumab 會增加惡性腫瘤的發生風險^{69,70}，也沒有明確證據顯示omalizumab 會增加心血管疾病的發生風險^{71,72}。

在孕婦的治療方面，Namazy 等人的小型研究發現患有中重度過敏性氣喘並接受omalizumab 治療的孕婦其後代發生嚴重先天性畸形的比例並未增加⁷³，而許多作者也曾報告使用omalizumab 在患有慢性自發性蕁麻疹的孕婦的治療經驗⁷⁴⁻⁷⁸。然而目前仍沒有足夠證據來確認omalizumab 在孕婦的安全性⁷⁹。目前omalizumab 在美國食品藥品監督管理局的懷孕分類 (FDA Pregnancy Categories) 為 B。

結 論

臨床研究與實際經驗已證實omalizumab 在慢性自發性蕁麻疹的治療效果，而對於抗組織胺治療反應不好的慢性自發性蕁麻疹患者，omalizumab 也是目前唯一被官方核准使用的藥物。整體而言，每4週1劑omalizumab 300 mg 的療效優於每4週1劑omalizumab 150 mg。然而在孕婦、小於12歲的慢性自發性蕁麻疹患者，以及物理性蕁麻疹患者的治療方面，仍有待進一步研究來證明omalizumab 的安全性與效果。臨床醫師也必須注意到曾有少數慢性自發性蕁麻疹患者在接受omalizumab 治療後發生過敏性休克。

是否有接受任何來源之贊助 (Financial disclosure)

無。

利益衝突 (Conflict of interest)

無。

參考文獻

1. Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy* 2020; 75: 423-32.
2. Chu CY, Cho YT, Jiang JH, Lin EI, Tang CH. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Taiwan: A nationwide population-based study. *J Dermatol Sci* 2017;88(2):192-8.
3. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy* 2017;72(12):2005-16.
4. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Causal relationship between anti-TPO IgE and chronic urticaria by in vitro and in vivo tests. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11(1): 29-42.
5. Cugno M, Asero R, Ferrucci S, et al. Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2018;73(12):2408-11.
6. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142(3): 876-82.
7. Hatada Y, Kashiwakura J, Hayama K, et al. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 161(Suppl 2): 154-8.
8. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328(22):1599-604.
9. Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(6):1056-62.
10. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988;90:213-7.
11. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991;21:695-704.
12. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: Evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013; 68(1):27-36.
13. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy* 2019; 74(12):2427-36.
14. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181(5):321-33.
15. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria:

- A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016; 175(6):1153-65.
16. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: Management of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1427-43.
 17. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69(7):868-87.
 18. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73(7):1393-414.
 19. Chung WH, Chu CY, Huang YH, Wang WM, Yang CH, Tsai TF. Taiwanese Dermatological Association consensus for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *J Formos Med Assoc* 2016;115(11):968-80.
 20. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5):1270-7.
 21. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(2):337-42.
 22. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1(1):CD003559.
 23. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368(10):924-35.
 24. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, Saini SS. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(1):20-4.
 25. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):101-9.
 26. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135(1):67-75.
 27. Casale TB, Bernstein JA, Maurer M, et al. Similar Efficacy with Omalizumab in Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Despite Different Background Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(5):743-50.
 28. Hide M, Park HS, Igarashi A, et al. Efficacy and safety of omalizumab in Japanese and Korean patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *J Dermatol Sci* 2017;87(1):70-8.
 29. Maurer M, Kaplan A, Rosén K, et al. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(3):1138-9
 30. Bernstein JA, Kavati A, Tharp MD, et al. Effectiveness of omalizumab in adolescent and adult patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: A systematic review of 'real-world' evidence. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18(4): 425-48.
 31. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (Spontaneous) urticaria: A meta-analysis of "Real-world" evidence. *JAMA Dermatol* 2019; 155(1):29-38.
 32. Agache I, Rocha C, Pereira A, et al. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy* 2021;76(1):59-70.
 33. Sussman G, Hébert J, Gulliver W, et al. Omalizumab retreatment and step-up in patients with chronic spontaneous urticaria: Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria: 1-year Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(7):2372-8.
 34. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/ spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:474-81.
 35. Ferrer M, Boccon-Gibod I, Gonçalves M, et al. Expert opinion: Defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol* 2017;27(5):455-63.
 36. Türk M, Carneiro-Leão L, Kolkhir P, Bonnekoh H, Buttgerit T, Maurer M. How to treat patients with chronic spontaneous urticaria with omalizumab: questions and answers. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(1):113-24.
 37. Ferrer M, Giménez-Arnau A, Saldana D, et al. Predicting chronic spontaneous urticaria symptom return after omalizumab treatment discontinuation: Exploratory analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1191-7.
 38. Straesser MD, Oliver E, Palacios T, et al. Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(4):1386-8.
 39. Nettis E, Cegolon L, Di Leo E, et al. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Efficacy, safety, predictors of treatment outcome, and time to response. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121(4):474-8.
 40. Weller K, Ohanyan T, Hawro T, et al. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. *Allergy* 2018;73(12):2406-8.
 41. Marzano AV, Genovese G, Casazza G, et al. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(5):918-24.
 42. Maoz-Segal R, Levy T, Haj-Yahia S, Offengenden I, Iancovich-Kidon M, Agmon-Levin N. Combination therapy with omalizumab and an immune-suppressive agent for resistant chronic spontaneous urticaria - A real-life experience. *World Allergy Organ J* 2020;13(8):100448.
 43. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy* 2018;73(3):705-12.
 44. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, et al. Serum autoreactivity

- predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3):1059-1.
45. Deza G, Bertolín-Colilla M, Sánchez S, et al. Basophil FcεRI expression is linked to time to omalizumab response in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(6):2313-6.
 46. Lapeere H, Baeck M, Stockman A, et al. A retrospective analysis omalizumab treatment patterns in patients with chronic spontaneous urticaria: a real-world study in Belgium. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:127-34.
 47. Salman A, Ergun T, Gimenez-Arnau AM. Real-life data on the effectiveness and safety of omalizumab in monotherapy or combined for chronic spontaneous urticaria: A retrospective cohort study. *J Dermatolog Treat* 2020;31(2):204-9.
 48. Metz M, Vadasz Z, Kocaturk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab up dosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-world evidence. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020;59:38-45.
 49. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365-72.
 50. Vena G, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Neo-I-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:705-9.
 51. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010;65:1478-82.
 52. Mawhirt S, Diaz J, Fonacier L. P170 Concomitant omalizumab and cyclosporine for chronic idiopathic urticaria: a case series. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:S44.
 53. Rosenblum JD, Nassau S, Fonacier L, Mawhirt SL. Concomitant treatment with omalizumab and cyclosporine for chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;S1081-1206(20):30268-74
 54. Sánchez J, Alvarez L, Cardona R. Cyclosporine and omalizumab together: A new option for chronic refractory urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(6):2101-3.
 55. Maoz-Segal R, Levy T, Haj-Yahia S, Offengenden I, Iancovich-Kidon M, Agmon-Levin N. Combination therapy with omalizumab and an immune-suppressive agent for resistant chronic spontaneous urticaria - A real-life experience. *World Allergy Organ J* 2020;13(8):100448.
 56. Ertas R, Ozyurt K, Ozlu E, et al. Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab-discontinued chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(6):1749-51.
 57. Vadasz Z, Tal Y, Rotem M, et al. Omalizumab for severe chronic spontaneous urticaria: Real-life experiences of 280 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(6):1743-5.
 58. Maurer M, Raap U, Staubach P, et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria: 1-year data from the AWARE study. *Clin Exp Allergy* 2019;49(5):655-62.
 59. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(2):638-49.
 60. Plosker GL, Keam SJ. Omalizumab: a review of its use in the treatment of allergic asthma. *BioDrugs* 2008;22(3):189-204.
 61. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: Systematic review. *Allergy* 2016;71(5):593-610.
 62. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(6):1373-7.
 63. Lieberman PL, Jones I, Rajwanshi R, Rosén K, Umetsu DT. Anaphylaxis associated with omalizumab administration: Risk factors and patient characteristics. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(6):1734-6.
 64. 廖信閔、張漢煜。第二型嚴重氣喘病患的精準治療。內科學誌 2020 ; 31(3) : 157-69。
 65. Gönül M, Özenergün Bittacı A, Ergin C. Omalizumab-induced triphasic anaphylaxis in a patient with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(11):e135-6.
 66. Ertaş R, Özyurt K, Yıldız S, Ulaş Y, Turasan A, Avcı A. Adverse reaction to omalizumab in patients with chronic urticaria: Flare up or ineffectiveness? *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2016;15(1):82-6.
 67. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy* 2007;37(2):197-207.
 68. Winchester DE, Jacob A, Murphy T. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 2006;355(12):1281-2.
 69. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(4):983-9.
 70. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(3):560-7.
 71. Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(5):1489-95.
 72. Iribarren C, Rothman KJ, Bradley MS, Carrigan G, Eisner MD, Chen H. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Pooled analysis of patient-level data from 25 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(5):1678-80.
 73. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(2):407-12.
 74. Vieira Dos Santos R, Locks Bidese B, Rabello de Souza J, Maurer M. Effects of omalizumab in a patient with three types of chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2014;170:469-71.

75. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Successful and safe treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab in a woman during two consecutive pregnancies. *Case Rep Med* 2015;2015:368053.
76. Cuervo-Pardo L, Barcena-Blanch M, Radojicic C. Omalizumab use during pregnancy for CIU: A tertiary care experience. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016;48(4):145-6.
77. Ensina LF, Cusato-Ensina AP, Camelo-Nunes IC, Sole D. Omalizumab as third-line therapy for urticaria during pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27:326-7.
78. Gonzalez-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, Gimenez-Arnau A. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): Report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:e245-6.
79. Levi-Schaffer F, Mankuta D. Omalizumab safety in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(2):481-3.

The Role of Omalizumab in the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria

Jie-Fu Zheng¹, and Chang-Hung Chen²

¹Department of Immunology and Rheumatology, ²Department of Chest Medicine, Tainan Municipal Hospital

Chronic spontaneous urticaria, also known as chronic idiopathic urticaria, is defined by the presence of recurrent wheals, angioedema, or both, for a period of six weeks or longer. According to the latest guidelines, the first-line treatment of chronic spontaneous urticaria is second-generation antihistamines, which may be up-dosed to four times the approved dose as the second-line treatment. However, nearly one quarter of patients still respond poorly to up-dosed antihistamines. Based on phase III studies, which showed the significant efficacy and safety of omalizumab in chronic spontaneous urticaria, European Medicines Agency, U.S. Food and Drug Administration, and Taiwan Food and Drug Administration approved omalizumab as add-on therapy of chronic spontaneous urticaria in adults and adolescents 12 years of age and older who remain symptomatic despite antihistamine treatment. Studies of long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria as well as real-world studies further supported the efficacy and safety of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. Regarding symptoms control and quality of life improvement, omalizumab 300 mg has better efficacy than omalizumab 150 mg. Although relapses are common after omalizumab is stopped, re-treatment can effectively control symptoms most of time. In addition, patients of different endotypes may respond differently to omalizumab treatment. Further studies are needed to evaluate the efficacy and safety of omalizumab in pregnant women, children under 12 years of age, and in physical urticaria. Physicians should also note that few patients had anaphylaxis after receiving omalizumab. (*J Intern Med Taiwan* 2021; 32: 417-430)