



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DOCUMENTO DE CONSENSO

Algoritmo de tratamiento con omalizumab en urticaria crónica espontánea



J. Spertino^{a,*}, L. Curto Barredo^b, E. Rozas Muñoz^a, I. Figueras Nart^c,
A. Gimenez Arnau^b, E. Serra Baldrich^a, M. Bonfill-Ortí^c, V. Expósito-Serrano^d,
A. Guilabert^e, G. Melé Ninot^f, M. Villar Buil^g, J. Garcias Ladaria^h, X. García Navarroⁱ,
M. Vilavella^j, I. Bielsa Marsol^k, G. Aparicio Ortiz^l, C. Baliu Piqué^m, A. Álvarez Abellaⁿ,
N. Lamas Domenech^o, J.M. Mascaró^p, S. Gómez^p, J.I. Torné Gutiérrez^q, A. Vicente Villa^r
y A. Gimenez Arnau^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Parc de Salut Mar-Hospital del Mar, Barcelona, España

^c Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^d Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^e Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona, España

^f Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España

^g Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^h Hospital de Manacor, Manacor, Islas Baleares, España

ⁱ Consorci Sanitari del Garraf, Sant Pere de Ribes, Barcelona, España

^j Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^k Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^l Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^m Consorci Sanitari de l'Anoia, Igualada, Barcelona, España

ⁿ Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^o Hospital Dos de Maig, Barcelona, España

^p Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^q Hospital Sant Llützer, Terrassa, Barcelona, España

^r Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 18 de marzo de 2018; aceptado el 1 de julio de 2018

Disponible en Internet el 11 de agosto de 2018

PALABRAS CLAVE

Omalizumab;
Urticaria crónica
espontánea;

Resumen

Antecedentes y objetivo: Los ensayos pivotaes de omalizumab en urticaria crónica espontánea (UCE) tienen un periodo de tratamiento de entre 12 y 24 semanas. Sin embargo, muchos pacientes en práctica clínica requieren periodos de tratamiento más prolongados. Por ello el objetivo es presentar un algoritmo de manejo del fármaco.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jspertino@outlook.com (J. Spertino).

Algoritmo de tratamiento

Materiales y métodos: El documento de consenso que detallamos nace de la puesta en común, aceptación, revisión y confrontación de la literatura reciente del grupo de trabajo de UCE «Xarxa d'Urticària Catalana i Balear» (XURCB).

Resultados: Se inicia el tratamiento a dosis autorizada y se ajusta la dosis en intervalos trimestrales en función del *Urticaria Activity Score* de los últimos 7 días (UAS7) y/o el *Urticarial Control Test* (UCT).

Conclusiones: El algoritmo propuesto pretende servir de guía respecto a cómo ajustar dosis, cómo y cuándo parar el fármaco y el modo de reintroducirlo en casos de recaída.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Omalizumab;
Chronic spontaneous urticaria;
Treatment algorithm

Algorithm for Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab

Abstract

Background and objective: Pivotal trials with omalizumab for treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU) are generally run over 12 to 24 weeks. However, in clinical practice, many patients need longer treatment. In this article, we present an algorithm for treatment with omalizumab.

Material and methods: The consensus document we present is the result of a series of meetings by the CSU working group of "Xarxa d'Urticària Catalana i Balear" (XURCB) at which data from the recent literature were presented, discussed, compared, and agreed upon.

Results: Treatment with omalizumab should be initiated at the authorized dose, and is adjusted at 3-monthly intervals according to the *Urticaria Activity Score Over 7 days*, the *Urticaria Control Test*, or both.

Conclusions: The algorithm proposed is designed to provide guidance on how to adjust omalizumab doses, how and when to discontinue the drug, and how to reintroduce it in cases of relapse.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El motivo por el cual es necesario establecer un algoritmo de tratamiento con omalizumab es que los estudios pivotaes en pacientes con urticaria crónica espontánea (UCE) tienen una duración de tratamiento de entre 3 y 6 meses¹⁻³. Sin embargo, los pacientes con UCE requieren a menudo tratamientos más prolongados. Por otra parte, dado que la UCE es una enfermedad que remite espontáneamente, se plantea la necesidad de establecer unas directrices respecto a cómo y cuándo retirar el fármaco, lo cual tampoco está resuelto en los ensayos clínicos. En tercer lugar, el presente algoritmo introduce como novedad el aumento de dosis a 450/600 mg cada 4 semanas en los pacientes que no logran conseguir un buen control de la actividad de la enfermedad, definido como *Urticaria Activity Score 7* (UAS7) igual o inferior a 6⁴. La [figura 1](#) corresponde al algoritmo propuesto por este grupo de trabajo.

Materiales y métodos

El documento de consenso que detallamos nace de la puesta en común, aceptación, revisión y confrontación de la literatura reciente. El grupo de dermatólogos que firman dicho documento forman parte de un grupo de trabajo vinculado a una área geográfica y constituido como «Xarxa d'Urticària Catalana i Balear (XURCB)», que se formó hace 2 años con

la intención de consensuar y compartir la experiencia en el manejo de los pacientes con UCE.

Se realizaron reuniones trimestrales en las que se propuso un algoritmo inicial basado en los datos provenientes de los ensayos pivotaes, las publicaciones científicas de omalizumab en práctica clínica y la propia experiencia de los integrantes del grupo que en su conjunto tiene más de 300 pacientes que han recibido tratamiento con omalizumab. Las búsquedas se llevaron a cabo mediante la plataforma OVID en las bases de datos Medline, Embase y Cochrane. En sucesivas reuniones y tras la realización de un estudio sobre la utilidad de subir dosis a 450/600, que fue aceptado para su publicación, se estableció como algoritmo de tratamiento con omalizumab⁴ el presentado en la [figura 1](#).

Pacientes susceptibles de ser tratados con omalizumab

Dado que la UCE puede durar meses o años, los pacientes requieren un tratamiento efectivo y seguro a largo plazo. Las guías EAACI/GA²LEN/EDF/WAO recomiendan los antihistamínicos anti-H1 de segunda generación a dosis licenciadas autorizadas como tratamiento de primera línea, y como segunda línea subir hasta 4 veces la dosis del antihistamínico escogido⁵. Sin embargo, una proporción considerable de pacientes continúa con síntomas a pesar de subir la dosis

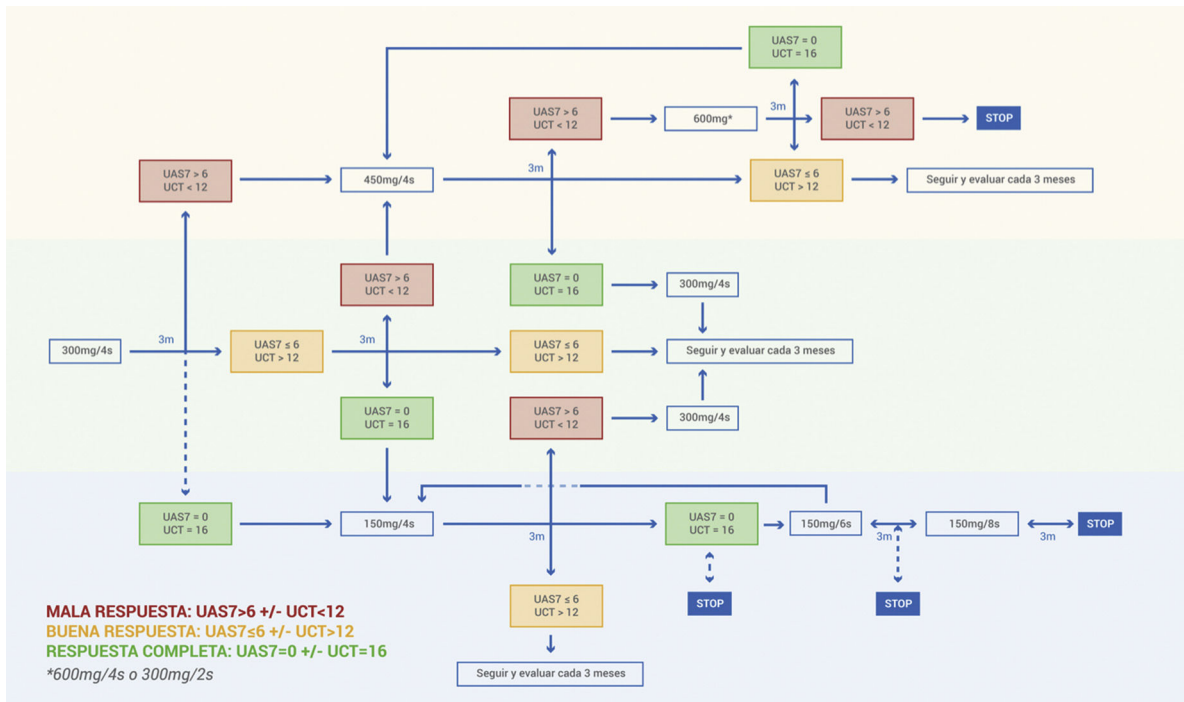


Figura 1 Algoritmo de tratamiento de la UCE con omalizumab.

Buen control	UCE leve	UCE moderada	UCE grave
1-6	7-15	16-27	28-42

Figura 2 Categorías de actividad de la UCE. Fuente: modificado de Stull et al.⁹.

de antihistamínicos^{6,7}: estos son los pacientes susceptibles de ser tratados con omalizumab

Herramientas para evaluar la respuesta al tratamiento

Para evaluar la actividad de la UCE se recomienda el UAS7^{5,8}, que evalúa el número de habones y la intensidad del prurito de manera diaria en la última semana. La puntuación va de 0 a 42 y permite definir 5 «categorías de actividad de la enfermedad» a partir de la puntuación resultante⁹. De esta manera, un UAS7 ≤ 6 se corresponde con un control de la actividad de la enfermedad, una puntuación entre 7 y 15 con una actividad leve, entre 16 y 27 con una actividad moderada y ≥ 28 con una actividad grave (fig. 2) La escala fue validada en 2008 para medir la actividad de la urticaria¹⁰.

Si bien el UAS7 es de gran utilidad, presenta dos limitaciones: en primer lugar no permite evaluar la actividad de las urticarias inducibles, las cuales en muchas ocasiones se asocian a la UCE; en segundo lugar, no tiene en cuenta el angioedema, el cual afecta a un número considerable de pacientes con UCE y repercute negativamente en su calidad de vida. Por este motivo proponemos considerar el *Urticaria*

Control Test (UCT) en el seguimiento de los pacientes, sobre todo a la hora de considerar ajustes de dosis. El UCT es un cuestionario sencillo y adaptado transculturalmente al castellano que se puede realizar en el mismo momento de la consulta (fig. 3). Se le pregunta al paciente por la intensidad de los síntomas de la urticaria (prurito, habones y angioedema), la afectación de la calidad de vida, la capacidad del tratamiento para controlar la enfermedad y la valoración global por parte del paciente del control de su urticaria en las últimas 4 semanas^{11,12}. El valor de UCT puede variar entre 0 y 16, correspondiendo 16 al control completo de la enfermedad. Se considera buen control de la enfermedad cuando el UCT es superior a 12.

Dosis de inicio

La dosis de inicio de omalizumab en pacientes con UCE es de 300 mg cada 4 semanas, ya que es la dosis que en los estudios fase III consiguió mayor cumplimiento de los objetivos de eficacia y que mejor controló el angioedema. Sin embargo, un estudio en práctica clínica real mostró que un porcentaje considerable de pacientes se beneficia de realizar tratamiento con dosis menores (150 mg/4 semanas) y que en el 86% de los casos se conseguía una reducción del UAS7 mayor al 90% a las 4 semanas de la primera dosis. Una posible estrategia a plantear en pacientes sin angioedema y sin urticaria inducible asociada podría ser comenzar con una dosis de 150 mg y evaluar respuesta a las 4 semanas; si el UAS7 es ≤ 6, se continuaría con esta dosis. De esta forma se conseguiría un mejor perfil coste-efectividad pero, dado que se trata de un estudio con un tamaño muestral bajo y sin grupo control, solo debería considerarse en pacientes

¿Cuánto ha sufrido en las últimas 4 semanas los síntomas físicos de la urticaria (picor, ronchas y/o hinchazón)?				
Mucho=0	Bastante=1	Regular=2	Poco=3	Nada=4
¿Se ha visto afectada su calidad de vida en las últimas 4 semanas debido a la urticaria?				
Mucho=0	Bastante=1	Regular=2	Poco=3	Nada=4
¿Con qué frecuencia en las últimas 4 semanas el tratamiento no ha sido suficiente para controlar los síntomas?				
Mucho=0	Bastante=1	Regular=2	Poco=3	Nada=4
Globalmente, indique cómo de bien controlada ha tenido su urticaria en las últimas 4 semanas				
Nada=0	Poco=1	Regular=2	Bastante=3	Totalmente=4

Figura 3 Urticaria Control Test.

individualizados o en aquellos centros en los que la presión sobre el gasto sanitario sea mayor¹³.

Ajuste de dosis

Proponemos realizar ajustes de dosis en función del valor de UAS7 y/o el UCT. Se considera que un $UAS7 \leq 6$ corresponde a un buen control de la enfermedad. Conseguir un $UAS7 \leq 6$ es uno de los objetivos de los ensayos ASTERIA y GLACIAL, y un estudio reciente ha comprobado una muy buena correlación entre $UAS7 \leq 6$ y buenas puntuaciones de DLQI, CU-Q20I e interferencia con las actividades de la vida diaria⁹. Además, las actuales guías EAACI/GA²LEN/EDF/WAO fijan como objetivo terapéutico el completo control de los síntomas, por lo cual $UAS7 \leq 6$ nos parece un buen parámetro para guiar los ajustes de dosis de omalizumab ya sea a la baja o al alza⁵.

Conseguir un $UAS7 \leq 6$ no es fácil, y debido al elevado coste del medicamento se puede plantear mantener la dosis en casos en que, a pesar de que no se consigue esta puntuación, hay mejoría respecto a la situación basal suficiente como para conseguir un $UCT > 12$.

Importancia del UAS7 semanal durante todo el mes

La valoración ideal del UAS7 en los pacientes tratados con omalizumab requiere considerar este dato semana a semana desde la administración del fármaco. Solo así se tiene una idea clara de cuál ha sido la respuesta terapéutica durante todo el mes. Existen variaciones individuales relativas a la

respuesta terapéutica y variaciones de respuesta a lo largo de un tratamiento completo. De manera que un paciente puede haber estado con UAS7 inferiores a 6 durante las 3 primeras semanas y no así durante la cuarta semana, y ello no ha de ser considerado del mismo modo que el paciente que no consiguió un control de la enfermedad durante todo el periodo inter-administraciones mostrando UAS7 superiores a 6.

Definición de buen respondedor, respondedor parcial y no respondedor

Como se mencionó con anterioridad, buen respondedor es aquel paciente que consigue un $UAS7 \leq 6$. Un respondedor parcial es aquel que consigue una disminución del UAS7 basal previo al inicio del tratamiento y cuyo valor oscila entre 7 y 16 lo cual corresponde con lo que se considera una actividad de la urticaria leve. Por último, un no respondedor es aquel paciente que no consigue disminuir el UAS7 basal a valores inferiores a 16.

Intervalo de evaluación de los pacientes

Proponemos evaluar la respuesta al tratamiento con omalizumab cada 3 meses. Esta recomendación se basa en los ensayos clínicos fase III de omalizumab en los que el porcentaje de pacientes que consiguieron un buen control de la urticaria ($UAS7 \leq 6$) aumentó de un 41% a la semana 4 hasta un 57% a la semana 12. Si tenemos en cuenta los dos estudios pivotaes que prolongan el tratamiento hasta la semana 24,

observamos que entre las semanas 12 y 24 esta diferencia es menor (del 52 al 59%). Por otro lado, el hecho de reevaluar a los pacientes cada 3 meses nos permite comparar los resultados en la práctica clínica con los objetivos principales de los ensayos clínicos, ya que estos han sido evaluados a las 12 semanas.

Tiempo de respuesta

En una publicación de práctica clínica se observó que el 57% de pacientes con UCE tratados con omalizumab conseguían una reducción de UAS7 superior al 90% del UAS7 inicial ya durante la primera semana de tratamiento. En esta misma serie, el 86% de los pacientes conseguían esta respuesta a las 4 semanas¹³. En nuestra experiencia de 286 pacientes analizados observamos que del total de pacientes que consiguen $UAS7 \leq 6$ a dosis licenciada, el 83% lo hacía en las primeras 12 semanas de tratamiento⁴.

A los 3 meses el aumento de dosis en pacientes con UAS7 entre 7 y 16 (actividad leve de la enfermedad) puede retrasarse, siempre y cuando el UCT sea > 12 , ya que se ha visto que hay respondedores tardíos que tardan entre 12 y 16 semanas en conseguir buen control de la enfermedad a la dosis de 300 mg/4 semanas¹⁴.

En nuestra serie hubo un 17% de pacientes que tardaron más de 3 meses en responder a dosis de 300 mg/4 semanas. Este es el motivo por el cual, en la evaluación de la semana 12, si el paciente aún no ha conseguido $UAS7 \leq 6$ se puede esperar otros 3 meses para subir la dosis siempre y cuando los síntomas no sean intolerables.

Aumento de dosis de omalizumab

En los ensayos pivotaes no hay datos de la utilidad del aumento de dosis de omalizumab pero es una estrategia que sí se ha realizado en estudios de práctica clínica¹⁵⁻¹⁷. En una serie de 45 pacientes, todos los pacientes que recibieron 300 mg/2 semanas consiguieron un buen control de la enfermedad¹⁵.

En nuestra serie de pacientes, en 79 de los 286 se aumentó la dosis de omalizumab a 450 o 600 mg/4 semanas debido a falta de respuesta a dosis de 300 mg/4 semanas ($UAS7 > 6$). En el 75% de estos pacientes se consiguió un $UAS7 \leq 6$ tras el aumento de dosis⁴. Por lo tanto, consideramos que esta estrategia de aumento de dosis es útil en un número considerable de pacientes.

Tal y como se indicó previamente, algunos pacientes presentan un buen control de la enfermedad durante las 2 o 3 semanas posteriores a la inyección de omalizumab pero empeoran durante la cuarta semana. En estos casos puede ser razonable acortar el intervalo de inyecciones. Para tal fin es muy útil que el paciente complete los registros de UAS7 no solo la semana previa a la visita, sino que lo haga diariamente entre visita y visita.

Retirada del fármaco por respuesta completa

En pacientes que consiguen $UAS7 = 0$ proponemos realizar una reducción de dosis a 150 mg/4 semanas y una nueva evaluación a los 3 meses. En este punto, si se mantiene

la respuesta completa, recomendamos alargar el intervalo de inyección a 6 semanas y posteriormente a 8 semanas. Si tras dos dosis de 150 mg/8 semanas el paciente continúa con $UAS7 = 0$, proponemos suspender el tratamiento y seguir al paciente durante al menos 6 meses para corroborar que no haya recaídas. Este intervalo y la dosis antes de la retirada del fármaco coinciden con el de un algoritmo danés en el que si había recaída se reiniciaba el medicamento a 150 mg/8 semanas¹⁸.

Retratamiento en caso de recaídas

En caso de recaída, la estrategia más utilizada en la literatura médica es reiniciar el tratamiento a la última dosis e intervalo eficaz. Un estudio que incluyó 25 pacientes con UCE tratados con omalizumab que recayeron tras haberse retirado el fármaco por haber conseguido una respuesta completa, mostró que el 100% de los pacientes respondió al retratamiento, y además lo hicieron de una forma rápida (tras la primera dosis). Por otra parte, el retratamiento no se asoció a mayor tasa de efectos adversos, por lo que los autores de este trabajo concluyen que el retratamiento con omalizumab en pacientes que recaen es efectivo y seguro. En la mayoría de los casos las recaídas se produjeron entre 4 y 8 semanas después de la última dosis de omalizumab, con la excepción de 2 pacientes que tardaron 4 y 7 meses en recaer^{17,18}.

En cuanto al porcentaje de recaídas tras suspender el tratamiento, tenemos datos de un estudio español en el que se incluyeron 110 pacientes con UCE tratados con omalizumab. En 41 de estos 110 pacientes fue posible suspender el tratamiento debido a respuesta completa, y de ellos, el 47% requirieron retratamiento por recaída¹⁹.

Un análisis de los ensayos fase III de omalizumab buscando factores predictores de recaída tras discontinuar el tratamiento puso de manifiesto mediante un método estadístico denominado Lasso que entre múltiples variables analizadas el riesgo de recaída se relaciona con el UAS7 basal y con la velocidad de respuesta en las primeras 4 semanas. Una rápida respuesta y un UAS7 moderado permite prever que no habrá recaída o que será tardía. Al contrario de una respuesta lenta a omalizumab y un UAS7 de mucha actividad, en estos casos la recaída es pronta²⁰.

Conclusiones

Consideramos que el algoritmo propuesto es útil, ya que los ensayos clínicos del tratamiento de la UCE con omalizumab tienen un periodo de seguimiento corto, y proponemos un intervalo trimestral de evaluación de los pacientes para realizar ajustes de dosis, principalmente en función del UAS7 pero considerando también UCT y UAS7 semanal durante como mínimo un mes, ya que de esta manera se consigue una valoración más completa de la efectividad del tratamiento. En caso de recaídas, proponemos el retratamiento a la última dosis e intervalo eficaces. Por último, es importante destacar que un número considerable de pacientes que no responden a la dosis licenciada de omalizumab se pueden beneficiar de un aumento de dosis (450-600 mg/4 semanas).

Conflicto de intereses

Novartis ha facilitado la reunión y el soporte técnico y metodológico, pero ninguno de sus miembros ha participado en el desarrollo y elaboración del material científico, las discusiones o el texto escrito.

Isabel Bielsa-Marsol, Montserrat Bonfill-Ortí, Sara Gómez, Carola Baliu-Piqué, Nuria Lamas-Domenech, Alba Álvarez, María Villar-Buil, Marta Vilavella, Jose Ignacio Torné-Gutiérrez, Gloria Aparicio y Xavier García-Navarro no tienen conflicto de intereses.

Jorge Spertino, Vicente Expósito-Serrano, Ignasi Figueras-Nart, José Manuel Mascaró, Gemma Mele i Ninot, Eduardo Rozas-Muñoz, Laia Curto-Barredo, Joan Garcías-Ladaria, Esther Serra-Baldrich y Antonio Guilabert han recibido honorarios de Novartis por la realización de acciones formativas en urticaria crónica.

José Manuel Mascaró ha recibido honorarios por parte de los siguientes laboratorios por haber sido ponente: Ferrer, MSD, ISDIN, Novartis y Leo Pharma.

Ana Giménez Arnau ha participado en proyectos de investigación y ha recibido honorarios por consultoría y acciones formativas con: Uriach Pharma, Genentech, Novartis, FAES, GSK, Menarini, Leo-Pharma, GSK, MSD y Almirall.

Agradecimientos

A Novartis, por facilitar el espacio para realizar las reuniones del grupo.

Bibliografía

- Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924–35.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:101–9.
- Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic urticaria/chronic spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1-antihistamines: A randomized placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135:67–75.
- Curto-Barredo L, Spertino J, Figueras-Nart I, Expósito-Serrano V, Guilabert A, Melé-Ninot G, et al. Omalizumab up-dosing allows disease activity control in refractory patients with chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.16379> [Epub ahead of print].
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1111/all.13397> [Epub ahead of print].
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317–30.
- Guillen-Aguinaga S, Jauregui 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;175:1153–65.
- Balañá M, Valero A, Giménez Arnau A, Ferrer M, Jauregui I, Ballesteros C. Validation of the Spanish version of the Urticaria Activity Score (UAS) and its use over one week (UAS7). *Value Health*. 2015;18:A426.
- Stull D, McBride D, Tian H, Gimenez Arnau A, Maurer M, Marsland A, et al. Analysis of disease activity categories in chronic spontaneous/idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*. 2017;177:1093–101.
- Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008;63:777–80.
- Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1365–72.
- García-Díez I, Curto-Barredo L, Weller K, Pujol RM, Maurer M, Giménez-Arnau AM. Adaptación transcultural del cuestionario Urticaria Control Test del alemán al castellano. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:746–52.
- Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014;73:57–62.
- Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:474–81.
- Clark JJ, Secrest AM, Hull CM, Eliason MJ, Leiferman KM, Gleich GJ, et al. The effect of omalizumab dosing and frequency in chronic idiopathic urticaria: Retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1274–6.
- Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: Evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol*. 2016;175:404–6.
- Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*. 2014;150:288–90.
- Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: Dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:914–5.
- Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J, et al. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: Analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13:1225–8.
- Ferrer M, Giménez-Arnau A, Saldana D, Janssens N, Balp MM, Khalil S, et al. Predicting chronic spontaneous urticaria symptom return after omalizumab treatment discontinuation: exploratory analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1191–7.