



Intervalverlenging bij omalizumab behandeling van patiënten met chronische urticaria

M.A.J. Meertens¹, M. Alizadeh Aghdam², R.H. Pieterse³, P.A. Kentie⁴, F. Rijken⁵, A.C. Knulst⁵, H. Röckmann⁵

Deze studie bevat een gedetailleerde analyse van omalizumab behandelintervallen in een grote populatie met onderliggende actieve ziekte. De resultaten van deze studie zijn in 2020 in *JACI in practice* gepubliceerd. We presenteren hier een samenvatting van de meest belangrijke data voor Nederlandse collega's.

INLEIDING

Patiënten met de diagnose chronisch spontane urticaria (CSU) kunnen volgens de meest recente richtlijn klachten vertonen van urticaria, angio-oedeem (AO) of een combinatie. Als de symptomen langer dan 6 weken bestaan, is er sprake van chronische urticaria (CU). CU kan door fysische triggers zoals koude, warmte, druk, water of inspanning worden geïnduceerd; dit noemen we chronisch induceerbare urticaria (CINDU). Bij CSU treden de klachten spontaan op zonder fysische trigger. [1]

De eerste stap in de behandeling van CSU bestaat uit tweede generatie, niet-sederende antihistaminica, die volgens de richtlijnen tot de viervoudige standaarddosering gegeven kunnen worden. [1,2] De ziekteactiviteit en het effect van behandeling worden gemeten via gevalideerde scorelijsten, namelijk de Urticaria Control Test (UCT), Urticaria Activiteit Score per 7 dagen (UAS7) en Angio-oedeem Activiteit Score (AAS). [2-4] Als behandeling met viermaal daags antihistaminica niet voldoende effectief is, kan als add-on therapie gestart worden met omalizumab, een monoklonaal antilichaam tegen IgE. [1,7] De aanbevolen dosering van omalizumab is 300mg per 4 weken. In de praktijk past men de dosering of de intervallen vaak aan, waarbij intervallen worden verkort bij patiënten die onvoldoende effect ervaren en verlengd bij patiënten met een goede respons op de behandeling en goede ziektecontrole. [5,6] Er zijn echter nog geen duidelijke protocollen over het aanpassen van dit interval bij patiënten met een goede respons. Omalizumab is een duur geneesmiddel en met het verlengen van intervallen zouden de kosten kunnen worden gereduceerd vanwege een lager aantal giften en minder ziekenhuisbezoeken.

In een aantal retrospectieve studies met een klein aantal patiënten (n=7-20) is intervalverlenging bij patiënten met een actieve ziekte onderzocht. [8-11] Deze studies suggereren dat intervalverlenging bij de meerderheid van de patiënten mogelijk is, dan wel dat behandeling uiteindelijk gestopt kan worden bij afwezigheid van ziekteactiviteit. [9] Het mediane interval in de studie van Montjoye et al. (2018) was 6,8 weken. [8] Naast het kleine aantal patiënten is er maar beperkte informatie beschikbaar over het verlengen van behandelintervallen bij patiënten met een actieve ziekte, waarbij het niet mogelijk is om behandeling te beëindigen. [4,8] Derhalve was onze doelstelling te onderzoeken wat het maximale effectieve omalizumab behandelinterval is in een grote populatie patiënten met CU bij wie het vanwege actieve ziekte niet mogelijk is om omalizumab volledig te staken.

METHODEN

We includeerden alle patiënten van het Universitair Medisch Centrum Utrecht met chronische urticaria behandeld met omalizumab in de periode februari 2012 tot oktober 2019. Patiëntgegevens werden verzameld uit de elektronische medische dossiers. Het onderzoek werd goedgekeurd en beoordeeld als niet-WMO plichtig door de Medisch Ethische Commissie (WAG/mb/18/028735).

De patiënten werden volgens de internationale en Nederlandse richtlijnen initieel behandeld met 300mg omalizumab per 4 weken. [1,6] De ziekteactiviteit werd gemeten via de UCT, UAS7 en AAS-vragenlijsten. Goede ziektecontrole werd beschouwd als UAS7 ≤ 6 of UCT ≥ 12. Matige tot ernstige ziekteactiviteit

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

³ Student, Universiteit Utrecht, Utrecht

⁴ Verpleegkundig specialist, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

werd gedefinieerd als $UAS7 \geq 16$, $UCT < 12$ of $AAS \geq 25$. [2-4] Volgens het UMCU-behandelprotocol, gebaseerd op internationale richtlijnen, werd bij goede ziektecontrole het behandelinterval na 6 giften omalizumab verlengd door na iedere gift het interval te verlengen met een week. [6] Behandeling met omalizumab eindigde bij een goede ziektecontrole na een behandelinterval van 8 weken. In individuele gevallen was het noodzakelijk om omalizumab behandeling met intervallen langer dan 8 weken voort te zetten. Bij het ontwikkelen van klachten tijdens een verlengd behandelinterval werd het interval verkort naar het laatste klachtenvrije interval.

Om het risico op bias vanwege een korte behandelperiode te verkleinen, werden patiënten met een behandelperiode van 16 maanden of korter (ST groep) geëxcludeerd van de analyses. Hierdoor hebben patiënten ten minste de minimale behandelperiode van 12,5 maanden en een follow-up periode van 2 maal 8 weken (*steady-state*) doorlopen.

Steady state interval

Om het maximale effectieve omalizumab interval per patiënt te bepalen, werd het steady-state interval vastgesteld. Dit werd gedefinieerd als het langste behandelinterval met goede ziektecontrole ($UCT \geq 12$ of $UAS7 \leq 6$) gedurende tenminste 2 achtereenvolgende giften. Dit interval mocht eenmalig worden onderbroken door een langer onsuccesvol interval als de patiënt daarna terugkeerde naar een klachtenvrij *steady-state interval*.

Studiepopulatie

De studiepopulatie werd ingedeeld in vier groepen:

1. Patiënten waarbij omalizumab werd beëindigd vanwege goede respons (Good response, GR-stop).
2. Patiënten waarbij omalizumab aanvankelijk werd beëindigd vanwege goede respons, maar later herstart vanwege een terugval (Good response, restart, GR-RS).
3. Patiënten met continue omalizumab behandeling (Continuous treatment, CT).
4. Patiënten waarbij omalizumab werd beëindigd vanwege slechte respons (Poor response, PR).

Voor de GR-RS groep werden behandelperiodes gedifferentieerd in een eerste behandelperiode vooraf aan discontinuatie

van omalizumab (GR-RS1), en een tweede behandelperiode na herstart met omalizumab (GR-RS2).

In de GR-stop en de GR-RS1 groep werd omalizumab behandeling beëindigd vanwege afwezigheid van ziekteactiviteit. In de GR-RS2 en CT-groep was het voor patiënten nodig om de behandeling te herstarten, of niet mogelijk om omalizumab behandeling te beëindigen vanwege onderliggende actieve ziekte. Met de term 'onderliggende actieve ziekte' wordt een status aangegeven waarbij de symptomen onderdrukt worden door behandeling, maar de ziekte zelf nog aanwezig is. In dit artikel zal dit verder benoemd worden als 'actieve ziekte'.

Statistische analyse

De verschillen in ziekteactiviteit scores werden geanalyseerd via een *Wilcoxon matched-pairs signed rank test*. De subgroepen werden met elkaar vergeleken via een chi-kwadraat toets en Mann-Whitney U test.

RESULTATEN

Er werden 238 patiënten die zijn behandeld met omalizumab tussen februari 2012 en oktober 2019 geselecteerd, waarvan 132 patiënten werden geïncludeerd:

1. 38 patiënten (29%) in de GR-stop groep;
2. 26 patiënten (20%) in de GR-RS groep;
3. 58 patiënten (48%) in de CT groep;
4. 10 patiënten (4%) in de PR groep;

Van de 238 geselecteerde patiënten werden 106 patiënten vanwege een behandelduur of follow-up van minder dan 16 maanden geëxcludeerd.

Patiëntkarakteristieken

De populatie ($n=132$) bestond uit overwegend vrouwelijke patiënten (72%) en de mediane leeftijd van de gehele populatie was 41,5 jaar. Het merendeel van de patiënten had de hoofddiagnose CSU (81%). Omalizumab behandeling werd gestart na een mediaan van 3,0 jaar na start van CU symptomen. Er waren geen significante verschillen in de baseline karakteristieken (tabel 1) tussen de verschillende groepen.

De ziekteactiviteit van de geanalyseerde populatie (GR-stop, GR-RS1, CT en PR) toonde een significante verbetering tijdens

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken

	Totaal n=132	GR-stop n=38	GR-RS1 n=26	CT n=58	PR n=10
Vrouw	95(72%)	31(82%)	16(62%)	43(74%)	5(50%)
Leeftijd ^a	41.5(14.6)	40.0(15.3)	45.2(16.3)	42.1(12.4)	36.2(18.3)
Ziekte duur ^b	3.0(1-7)	2.50(1-7)	3.00(1-8)	3.20(2-7)	1.88(1-6)
Hoofddiagnose^c					
CSU-galbulten	107(81%)	35(92%)	22(85%)	43(74%)	7(70%)
CSU-AO	18(14%)	1(3%)	4(15%)	11(19%)	2(20%)
CindU	7(5%)	2(5%)	0(0%)	4(7%)	1(10%)

a. Leeftijd bij start behandeling, mediaan ($\pm SD$) in jaren; b. Ziekte duur in jaren voor start omalizumab, mediaan (IQR 25-75). c. Hoofddiagnose geeft aan welke vorm van CU er op de voorgrond staat. Het kan voorkomen dat patiënten een combinatie van verschillende soorten CU hebben.

Tabel 2. Percentage patiënten die een specifiek (of langer) steady-state interval hebben bereikt

	Geanalyseerd n=132	Actieve ziekte n=84	GR-RS2 n=26	CT n=58
3 weken of langer	121(92%)	76(91%)	19(73%)	57(98%)
4 weken of langer	119(90%)	74(88%)	19(73%)	55(95%)
5 weken of langer	108(82%)	63(75%)	19(73%)	44(76%)
6 weken of langer	96(73%)	50(60%)	18(69%)	32(55%)
7 weken of langer	87(66%)	38(45%)	15(58%)	23(40%)
8 weken of langer	75(57%)	21(25%)	10(39%)	11(19%)
9 weken of langer	68(52%)	10(12%)	6(23%)	4(7%)
10 weken of langer	68(52%)	9(11%)	5(19%)	4(7%)
11 weken of langer	66(50%)	5(6%)	3(12%)	2(3%)
12 weken of langer	65(49%)	3(4%)	2(8%)	1(2%)
Niet vastgesteld	1(1%)	8(10%)	7(27%) ^a	1(2%) ^b

De GR-stop en GR-RS1 groep zijn niet apart weer-gegeven in deze tabel aangezien al deze patiënten een steady-state interval van 12 weken of langer hebben bereikt (100%). De PR groep is niet weer-gegeven in deze tabel omdat er bij deze patiënten geen steady-state interval bereikt kon worden. Geanalyseerde populatie = GR-stop, GR-RS1, CT, PR groepen. Actieve ziekte = combinatie van GR-RS2 en CT groep. Met actieve ziekte wordt hier een status aangegeven waarbij de symptomen onderdrukt worden door behandeling, maar waarbij de ziekte zelf nog aanwezig is.

^a Vanwege korte behandelduur in de tweede behan-delepisode.

^b Vanwege onduidelijkheid in activiteitscores.

behandeling. De UAS7 scores verbeterden van een mediane score van 27 punten bij baseline naar 0 punten bij het einde van de behandeling of bij data lock ($p < 0,001$). De UCT scores verbeterden van een mediane score van 4 naar 16 punten ($p < 0,001$) en de AAS scores verbeterden van een mediane score van 23 naar 0 punten ($p = 0,07$).

Steady-state interval

Het mediane *steady-state interval* van patiënten met een actieve ziekte (GR-RS2 en CT) was 7 weken (IQR 5-8). Het mediane *steady-state interval* was langer bij patiënten die waren gestopt en herstart, vergeleken met patiënten met continue behandeling, respectievelijk 8 en 6 weken (GR-RS2 vs. CT, $p < 0,001$). Daarnaast werd er in 60% van de patiënten met actieve ziekte een steady-state interval bereikt van 6 weken of langer, en bij 25% een *steady-state interval* van 8 weken of langer. Slechts bij 25% van de patiënten was het niet mogelijk om het interval te verlengen (tabel 2). Patiënten die waren gestopt en herstart, bereikten significant eerder hun steady-state interval dan patiënten met continue behandeling ($p < 0,001$). Verder zagen wij dat bij patiënten met herstart (GR-RS2) het percentage dat een steady-state interval van 8 weken of langer kon bereiken groter was (39%) dan bij patiënten met continue behandeling (19%, $p = 0,005$, tabel 2).

Bij 73% van de patiënten die voor de eerste keer gestart waren met omalizumab (GR-stop, GR-RS1, CT en PR) kon een steady-state interval van 6 weken of langer worden bereikt, en bij 57% een *steady-state interval* van 8 weken of langer. Slechts bij 18% van deze patiënten was het niet mogelijk om het interval te verlengen (tabel 2).

Patiënten met een vroege goede klinische respons op omalizumab behandeling (UCT $\geq$ 12 binnen een maand) hadden meer kans op het bereiken van een steady-state interval van 6 weken of langer vergeleken met patiënten met een late respons (87% versus 70%, $p = 0,023$).

DISCUSSIE

Succesvolle implementatie van intervalverlenging bij omalizumab behandeling van patiënten met CU is eerder beschreven in meerdere onderzoeken met kleine patiëntenaantallen. [8-11] Echter zijn gedetailleerde data over aangepaste omalizumab behandelintervallen in patiënten met actieve ziekte beperkt. Twee eerdere studies toonden aan dat behandelintervallen konden worden verlengd tot ten minste 6 weken in respectievelijk 80% ($n=20$) [11] en 43% ($n=7$) [9,10] van de patiënten met actieve ziekte. Uysal et al. (2014) toonden aan dat 30% van de patiënten kon worden behandeld met een 8 weken interval [11], wat vergelijkbaar is met onze data van 25% patiënten met actieve ziekte met een interval van 8 weken of langer.

Dit is de eerste studie met een gedetailleerde analyse van omalizumab behandelintervallen in een grote populatie met actieve ziekte. Bij 75% van de patiënten met actieve ziekte zijn de behandelintervallen succesvol verlengd: bij 60% naar 6 weken of langer en bij 25% naar 8 weken of langer. Onze data bevestigen in een grote populatie de resultaten van eerdere studies [9,10,12] dat er eenvoudig en effectief gebruik kan worden gemaakt van protocollaire intervalverlenging op patiënt-niveau, met behoud van adequate ziektecontrole.

Intervalverlenging heeft ook een gunstige invloed op de kosten van de behandeling. Door intervalverlenging neemt het aantal giften van omalizumab af. Daarnaast kan dit ook zorgen voor een afname in ziekenhuisbezoeken en reistijd.

CONCLUSIE EN AANBEVELING

De doelstelling van ons onderzoek was in een grote populatie te onderzoeken wat het maximale omalizumab behandelinterval is bij patiënten met CU, met behoud van goede ziektecontrole. Bij 73% van de geanalyseerde patiënten kon intervalverlenging worden bereikt met een *steady-state interval* van 6 weken of langer. Slechts 18% van de patiënten met

respons op behandeling was niet in staat om het interval voorbij 4 weken te verlengen. Onze resultaten toonden daarnaast aan dat intervalverlenging het meest succesvol was bij patiënten met een vroege klinische respons en bij patiënten die zijn herstart met omalizumab na eerdere beëindiging van de behandeling.

Door gebruik te maken van protocollaire verlenging van intervallen kan dit eenvoudig worden geïmplementeerd in het zorgproces. De behandeling wordt inzichtelijker voor de patiënt, doordat er een eindpunt wordt aangehouden, namelijk beëindiging van de behandeling met omalizumab bij een *steady-state interval* van 8 weken. Daarnaast is onze ervaring

dat het benoemen van de data van het onderzoek kan zorgen voor een toenemend vertrouwen van de patiënt in intervalverlenging. Men dient wel rekening te houden met dat iedere intervalverlenging per individuele situatie moet worden bekeken. Bij sommige patiënten kan omalizumab niet definitief worden gestaakt na 8 weken, maar dient dit te worden gecontinueerd, waarbij het interval in de praktijk varieert van 9-12 weken.

Kortom, intervalverlenging is een waardevolle toevoeging aan de behandeling met omalizumab, en dit kan bij een merendeel van de patiënten met CU succesvol worden uitgevoerd.

AANDACHTSPUNTEN

- Patiënten met chronisch spontane urticaria (CSU) waarbij omalizumab geïndiceerd is, worden initieel behandeld met 300mg, met een interval van 4 weken. Intervalverlenging bij omalizumab lijkt gunstig en effectief. Echter, hierover zijn maar beperkte data beschikbaar.
- Deze studie bevat een gedetailleerde analyse van omalizumab behandelintervallen in een grote populatie met onderliggende actieve ziekte.
- In onze studie werd er bij 75% van de patiënten (96/132) een *steady-state interval* van 6 weken of langer bereikt.
- Iedere intervalverlenging vereist een individuele beoordeling.
- Kortom, intervalverlenging is een waardevolle toevoeging

aan succesvolle behandeling met omalizumab, dit kan bij een merendeel van de patiënten met CU succesvol worden uitgevoerd.

TREFWOORDEN

chronische urticaria - omalizumab - intervalverlenging - gepersonaliseerde behandeling

KEYWORDS

chronic urticaria - omalizumab - intervals - personalized treatment

BELANGENVERSTRENGELING

Geen financiële belangenverstrengelingen.

LITERATUUR

1. Zuberbier TAW, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018;73(5).
2. Mlynek 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(6):777-80.
3. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-92.
4. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, Martus P, Casale TB, Staubach P, Maurer M. 2014. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1365-72.1372.e1-6.
5. Alizadeh Aghdam M, van den Broek F, Rijken F, Knulst AC, Röckmann H. High-dose omalizumab use in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Apr;8(4):1426-1427.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.018. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31678293.
6. Urgert MC. Multidisciplinaire evidence based richtlijn chronische spontane urticaria. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*. 2016;26(1):6.
7. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεR1 expression and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):527-30.
8. de Montjoye L, Herman A, Dumoutier L, Lambert M, Tromme I, Baeck M. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria: A real-life experience of dose and intervals adjustments in Belgium. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(5):620-2.
9. Silva PM, Costa AC, Mendes A, Barbosa MP. Long-term efficacy of omalizumab in seven patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(2):168-73.
10. Tontini C, Marinangeli L, Cognigni M, Bilo MB, Antonicelli L. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria: patient-tailored tapering or planned discontinuation? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(2):147-8.
11. Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindeslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):914-5 e2.
12. Niemeyer-van der Kolk T, van Maaren MS, van Doorn MBA. Personalized omalizumab treatment improves clinical benefit in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(6):1992-4.

CORRESPONDENTIEADRES

Heike Röckmann

E-mail: h.rockmann@umcutrecht.nl