

Nederlandse richtlijn Chronische urticaria – behandeling met omalizumab

M.T. van den Elzen¹, M.C. Urgert², M.B.A. van Doorn³, R.A. Tupker⁴, A.C. Knulst⁵, E.J. van Zuuren⁶

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

² Arts-onderzoeker, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

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

⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Drs. M.T. van den Elzen

E-mail: melzen3@umcutrecht.nl

Een belangrijke doelstelling van de Nederlandse richtlijn Chronische Urticaria is het presenteren van een stepped-caremodel voor de behandeling van chronische spontane urticaria (CSU). In dit artikel wordt de behandelmogelijkheid omalizumab besproken. Deze behandelmogelijkheid is uitgewerkt volgens de GRADE-methode, vanwege de eerdergenoemde discrepanties in de internationale richtlijnen, gemodificeerde methode die in de Europese richtlijn is gebruikt én om als werkgroep een goed onderbouwde uitspraak te kunnen doen over de plaats van deze behandelmogelijkheden in het stepped-caremodel.^{1,2}

Omalizumab is een gehumaniseerd monokonaal antilichaam dat selectief bindt aan humaan immunoglobuline E (IgE). Omalizumab blokkeert de binding van IgE aan de hoogaffiene IgE-receptor (FcεRI) op het oppervlak van onder andere, mastcellen en basofiele granulocyten. Hierdoor neemt de hoeveelheid vrije IgE die beschikbaar is af, en wordt de receptorexpressie verminderd. Het precieze werkingsmechanisme is echter niet volledig opgehelderd. Sinds februari 2014 is omalizumab in Europa geregistreerd als aanvullende therapie voor de behandeling van CSU bij volwassen en adolescente (12 jaar en ouder) patiënten

die onvoldoende reageren op behandeling met H1-antihistaminica.

METHODE

Voor deze uitgangsvraag is een systematische search verricht in de databases PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials. De search leverde 160 artikelen op uit PubMed en 20 uit Cochrane. Alleen studies over de behandeling van patiënten met chronische spontane of idiopathische urticaria werden geïncludeerd. Op basis van de beschikbare literatuur is gekozen alleen de gerandomiseerde, gecontroleerde studies te includeren.

De volgende vooraf bepaalde uitkomstmaten werden vastgesteld: verbetering van ziekteactiviteit (kritieke uitkomstmaat), verbetering van kwaliteit van leven (kritiek), proportie patiënten met bijwerkingen (kritiek), proportie patiënten met complete respons (belangrijke uitkomstmaat), proportie patiënten met partiële respons (belangrijk), proportie angio-oedeemvrije dagen (belangrijk) en proportie patiënten met remissie binnen een maand (minder belangrijke uitkomstmaat).

RESULTATEN

Er werden 5 studies met in totaal 1116 patiënten geïncludeerd die de veiligheid en effectiviteit van omalizumab bij patiënten met CSU hebben onderzocht.³⁻⁷ Alle studies zijn dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenter fase II- en fase III-RCTs waarbij patiënten werden geïncludeerd die matige tot ernstige CSU hadden ondanks behandeling met H1-antihistaminica, al dan niet gecombineerd met leukotriënantagonisten en/of H2-antihistaminica. Zij werden gedurende 4 tot 24 weken iedere 4 weken aanvullend behandeld met omalizumab in vaststaande doseringen (150 of 300 mg)³⁻⁷ of individueel bepaalde doseringen (75-375 mg).^{3,4} In één van de studies werden alleen CSU-patiënten geïncludeerd met IgE-antilichamen tegen thyroïdperoxidase (TPO).⁴

De werkgroep is van mening dat al deze studies een laag risico op bias hebben. De kwaliteit van bewijs volgens de GRADE-methodiek was voor iedere uitkomstmaat hoog, zodat de algehele kwaliteit van bewijs voor behandeling met omalizumab hoog is. Voor de meta-analyses zijn alleen de data van 300 mg en 75-375 mg omalizumab gepoold, waardoor het aantal patiënten per analyse kan afwijken van het totale aantal geïncludeerde patiënten.

Alle 5 studies hebben de ziekteactiviteit in vergelijking met de baseline onderzocht in 749 patiënten (464 omalizumab, 285 placebo) middels de urticaria activiteitscore (UAS7).⁸ Gemiddeld was de UAS7 na behandeling 11,58 punten lager in de omalizumab 300 mg-groep dan in de placebogroep (*mean difference* (MD) -11,58, 95%CI -13,39 tot -9,77; $P < 0,00001$). De *minimal important difference* (MID) van de UAS7 ligt tussen de 9,5 en 10,5. Een verschil van -11,58 is hiermee dus een klinisch relevante verbetering.⁹

4 studies hebben de kwaliteit van leven in vergelijking met de baseline bepaald in 703 patiënten (439 omalizumab en 264 placebo) middels de *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU-Q2oL, range in score 0-115). De CU-Q2oL was na de behandeling met omalizumab 300 mg gemiddeld 13,12 punten lager dan na de behandeling met placebo (MD -3,12, 95% CI -16,3 tot -9,95; $P < 0,00001$). De klinische relevantie van dit verschil is niet duidelijk omdat de MID nog niet bepaald is.

Het aantal bijwerkingen tijdens de behandeling is in alle studies beschreven bij 749 patiënten (464 omalizumab, 285 placebo). Bijwerkingen kwamen bij 64,2% voor in de placebogroep en bij 73,97% in de omalizumab 300 mg-groep (relatieve risico (RR) 1,05, 95% CI 0,96 tot 1,16). Dit risico op bijwerkingen is niet significant verschillend in vergelijking met placebo ($P = 0,29$) en komt neer op 32 keer vaker een bijwerking per 1000 patiënten in vergelijking met placebo. Het aantal ernstige bijwerkingen tijdens de behandeling in de 5 geïncludeerde studies varieerde van 0%-6,9% in de placebogroep en van 0%-7,1% in de omalizumabgroepen.

De proportie patiënten met complete respons is bepaald in alle 5 studies (749 patiënten; 464 omalizumab en 285 placebo) en werd in 37,9% van de gevallen bereikt na behandeling met omalizumab 300 mg, en in slechts 5,6% van de gevallen na behandeling met placebo (RR 6,44, 95% CI 3,93 tot 10,43; $P < 0,00001$). Dit betekent dat 305 keer vaker complete respons wordt bereikt per 1000 patiënten in vergelijking met placebo.

De uitkomstmaat partiële respons is in 4 studies bepaald middels de UAS7, ≤ 6 óf middels de proportie patiënten met 75% verbetering in UAS7 (700 patiënten waarvan 437 omalizumab en 263 placebo). Het relatieve risico op een partiële respons is 4,08 (95% CI 2,98 tot 5,60; $P < 0,00001$). Per 1000 patiënten wordt 422 keer vaker een partiële respons

bereikt na de behandeling met omalizumab 300 mg vergeleken met placebo.

Het percentage angio-oedeemvrije dagen werd in 3 studies onderzocht in 576 patiënten (372 omalizumab, 204 placebo) en was gemiddeld 5,66 hoger in vergelijking met placebo (MD 5,66; 95% CI 2,55 tot 8,76; $P = 0,0004$).

De proportie patiënten met remissie binnen 1 maand is in geen van de studies onderzocht.

OVERIGE OVERWEGINGEN

Omalizumab lijkt een goede therapeutische optie voor patiënten met CSU. De werkgroep is zich ervan bewust dat het een relatief duur geneesmiddel is dat op het moment van schrijven van dit artikel nog niet wordt vergoed door zorgverzekeraars. Daarnaast wordt het voornamelijk in het ziekenhuis gegeven vanwege de kans op anafylaxie. Ook zijn er nog geen gegevens over veiligheid en werkzaamheid van behandeling omalizumab bij CSU langer dan zes maanden.

CONCLUSIE

De ziekteactiviteit gemeten met de UAS7 is significant lager na behandeling met omalizumab in vergelijking met placebo. Het gaat om een klinisch relevante verbetering. Daarnaast verbetert de kwaliteit van leven gemeten middels de CU-Q2oL significant na behandeling met omalizumab in vergelijking met placebo. Doordat de MID van deze vragenlijst nog niet bekend is, is de klinische relevantie hiervan nog niet duidelijk.

De proportie patiënten met bijwerkingen na behandeling met omalizumab verschilt niet significant van behandeling met placebo.

Door de behandeling met omalizumab bereiken significant meer patiënten een partiële respons, maar ook complete respons (UAS7 = 0), dan met de behandeling van placebo.

Na de behandeling met omalizumab zijn er meer angio-oedeemvrije dagen vergeleken met placebo.

Omalizumab vormt een goede therapeutische optie vanwege de aangetoonde effectiviteit en het gunstige bijwerkingenprofiel en verdient daarmee een plaats in het stepped-caremodel voor behandeling van CSU.

LITERATUUR

1. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Versie 5.1.0 Laatste update maart 2011. The Cochrane Collaboration, 2011. Beschikbaar via www.cochrane-handbook.org.*
2. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Laatste update oktober 2013. The GRADE Working Group, 2013. Beschikbaar via www.guidelinedevelopment.org/handbook.*
3. Saini S, Rosen KE, Hsieh H-J, et al. *A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab*

- in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567-73.e1.
4. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202-9.e5.
 5. 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* 2014;(July):1-9.
 6. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
 7. 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;132:101-9.
 8. M□ynek 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.
 9. 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;108:20-4.

SAMENVATTING

Een belangrijke doelstelling van de Nederlandse richtlijn Chronische urticaria is het presenteren van een stepped-caremodel voor de behandeling van chronische spontane urticaria (CSU). In dit artikel wordt de behandelbaarheid met omalizumab, een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat selectief bindt aan humaan immunoglobuline E (IgE), besproken. Deze behandelbaarheid is uitgewerkt volgens de GRADE-methode met uitkomstmaten gericht op onder andere ziekteactiviteit, kwaliteit van leven, bijwerkingen, complete respons en partiële respons. De werkgroep is van mening dat alle geïncludeerde studies een laag risico op bias hebben. De algehele kwaliteit van bewijs werd beoordeeld als hoog. De behandeling met omalizumab leidt tot een verlaging van ziekteactiviteit (vaker partiële en complete respons), verbetering van kwaliteit van leven en vermindering van het percentage angio-oedeemvrije dagen in vergelijking met placebo. De proportie patiënten met bijwerkingen na behandeling met omalizumab verschilt niet significant van behandeling met placebo. Met deze effectiviteit en dit bijwerkingenprofiel is omalizumab een goede therapeutische optie voor CSU.

TREFWOORDEN

urticaria – chronische spontane urticaria – CSU – chronische induceerbare urticaria – CINDU – omalizumab – therapie

SUMMARY

The Dutch guideline Chronic Urticaria aims to present a stepped-care model for the treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU). In this manuscript omalizumab is discussed as a **treatment** option. Omalizumab is a humanized monoclonal antibody that

selectively binds to **immunoglobulin E (IgE)**. We have used the GRADE method to assess predefined outcome measures with regards to omalizumab, including disease activity, quality of life, adverse events, and complete and partial response. **All 5 included studies were assessed as being of a 'low risk of bias'. The quality evidence was assessed as high.** Treatment with omalizumab results in improvement of disease activity (including complete and partial response), improvement in quality of life, and an increase in angioedema free days. The proportion of patients suffering from adverse events after treatment with omalizumab does not differ significantly from placebo. Omalizumab is considered to be a good treatment option for CSU.

KEYWORDS

urticaria – chronic spontaneous urticaria – CSU – chronic inducible urticaria – CINDU – omalizumab – therapy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Mignon van den Elzen: Sprekersfees ontvangen van Novartis, sponsoring ontvangen van Novartis voor opzetten database en onderzoek naar mode of action omalizumab. Martijn van Doorn: Sprekersfees ontvangen van Novartis, lid nationale medische adviesraad omalizumab en sponsoring ontvangen van Novartis voor bijeenkomsten medische adviesraad. Ron Tupker: lid nationale medische adviesraad omalizumab. André Knulst: lid medische adviesraad omalizumab, nationaal en internationaal; sponsoring ontvangen van Novartis voor bijeenkomsten medische adviesraad, opzetten database en onderzoek naar mode of action omalizumab, sprekersfees ontvangen van Novartis.