



## Chronische spontane urticaria:

# Gepersonaliseerde omalizumabbehandeling

T. Niemeyer-van der Kolk<sup>1</sup>, M.S. van Maaren<sup>2</sup>, M.B.A. van Doorn<sup>3</sup>

**De vaste dosis en het gefixeerde doseerinterval zijn belangrijke beperkingen bij de omalizumabbehandeling van patiënten met chronische spontane urticaria (CSU). Gepersonaliseerde behandeling waarin zowel de mogelijkheid tot aanpassing van de dosis als het doseerinterval een optie is, kan leiden tot een hogere effectiviteit bij patiënten met een partiële respons en voorkomt overbehandeling bij patiënten in complete remissie. In dit artikel bespreken we een behandelalgoritme dat gemakkelijk kan worden toegepast in de dagelijkse praktijk.**

Het advies van de meest recente (inter)nationale richtlijn voor de behandeling van therapieresistente CSU is om te starten met 300 mg omalizumab per vier weken als *add-on*-therapie bij behandeling met een tweedegeneratie-H<sub>1</sub>-antihistaminicum tot viermaal de geregistreerde dosering. Tijdens de behandeling met omalizumab wordt geadviseerd om regelmatig de ziekteactiviteit te evalueren met gevalideerde vragenlijsten (Urticaria Activiteit Score [UAS], Urticaria Controle Test [UCT] en indien van toepassing Angio-oedeem Activiteit Scores [AAS]), waarbij hoofdzakelijk de UAS7 van belang is. [1-3] De minimale klinisch relevante afname van de UAS7-score is vastgesteld op  $\geq 9,5$ . Omdat de behandeling met omalizumab in de klinische studies maximaal zes maanden bedroeg, is het onduidelijk wat de vervolgstappen in de behandeling zouden kunnen zijn (standaarddosering continueren, aanpassen van de dosis of doseerintervallen). Vanuit de reumatologische literatuur is bekend dat het verlagen van de dosering van biologics bij patiënten met minimaal actieve reumatoïde artritis in veel gevallen mogelijk is zonder verlies van effectiviteit. [4,5] Recentelijk hebben wij ook vergelijkbare bevindingen gedaan bij de behandeling met verschillende biologics bij patiënten met stabiele plaque psoriasis. [6]

Met deze kennis, en onze ervaringen uit de praktijk dat een deel van de CSU-patiënten onvoldoende reageert op de standaarddosering van 300 mg per vier weken, werd in het Erasmus MC in Rotterdam een behandelingschema voor omalizumab opgesteld met zowel de optie tot verhoging van de dosering als aanpassing van het doseerinterval om zo voor iedere patiënt een optimale behandeling te kunnen bewerkstelligen. Bovendien kan het verlengen van het doseerinterval bij patiënten in complete remissie leiden tot een significante kostenbesparing. Het behandelingschema en een retrospectieve analyse van deze strategie kunt u, tezamen met een advies voor

toepassing in de praktijk, vinden in dit artikel. Dit nieuwe concept werd recentelijk gepubliceerd in *the Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [7]

### BEHANDELSHEMA

Het gepersonaliseerde behandelingschema voor omalizumab (algoritme) kunt u vinden in figuur 1. Patiënten worden geïnstrueerd de opgehoogde dosering antihistaminica tijdens behandeling met omalizumab en gedurende minimaal drie maanden na de eventuele stop van de omalizumab te continueren en deze vervolgens langzaam af te bouwen. Non-responders op de opgehoogde dosering worden na stop van omalizumab bij voorkeur behandeld met ciclosporine zoals beschreven in de nationale en internationale richtlijnen.

### RETROSPECTIEVE ANALYSE PRAKTIJK ERASMUS MC

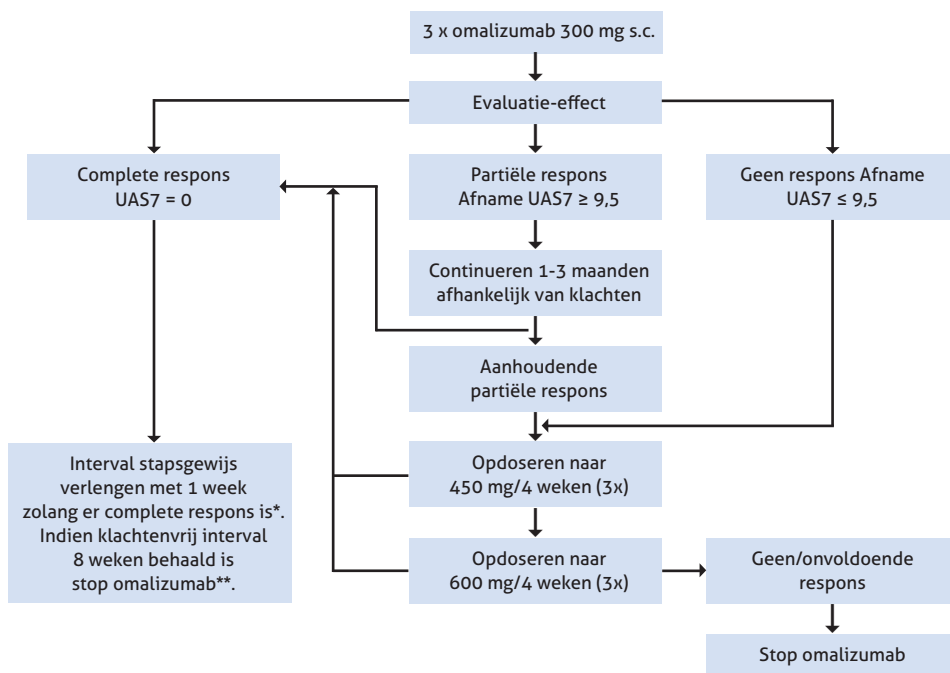
In de periode tussen oktober 2014 en november 2017 werden 63 patiënten met CSU in het Erasmus MC te Rotterdam behandeld volgens het bovengenoemde schema met de mogelijkheid om individuele aanpassingen te maken (figuur 2). 14 partiële responders bereikten met het gepersonaliseerde behandelingschema alsnog een complete remissie. Bij 6 patiënten door de standaarddosering van 300 mg per 4 weken langer te continueren, 4 door de dosering op te hogen en de laatste 4 door de dosering op te hogen in combinatie met een korter doseerinterval van 3 weken. De initiële non-responder werd eerst behandeld met een stootkuur prednison voor de behandeling met omalizumab werd hervat. Hierbij werd afgeweken van het behandelingschema (dosis niet direct verhoogd) in verband met de hevigheid van de klachten. Na herstart van de omalizumabbehandeling bereikte deze patiënt alsnog complete remissie. Er werden door geen van de opgedoseerde patiënten bijwerkingen gemeld die aan de behandeling met omalizumab konden worden toegeschreven.

Dit artikel is eerder gepubliceerd in het *Ned Tijdschr Allergie, Astma, Klin Immunol* 2019;19:80-8.

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, Centre for Human Drug Research, Leiden en afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>2</sup> Allergoloog, afdeling Allergologie, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam



\*Voor gestart wordt met intervalverlenging eerst stapsgewijs afbouwen naar de standaarddosering van 300 mg/4 weken bij partiële responders die klachtenvrij zijn met een hogere dosering.

\*\*Bij een relapse na staken wordt omalizumab herstart.

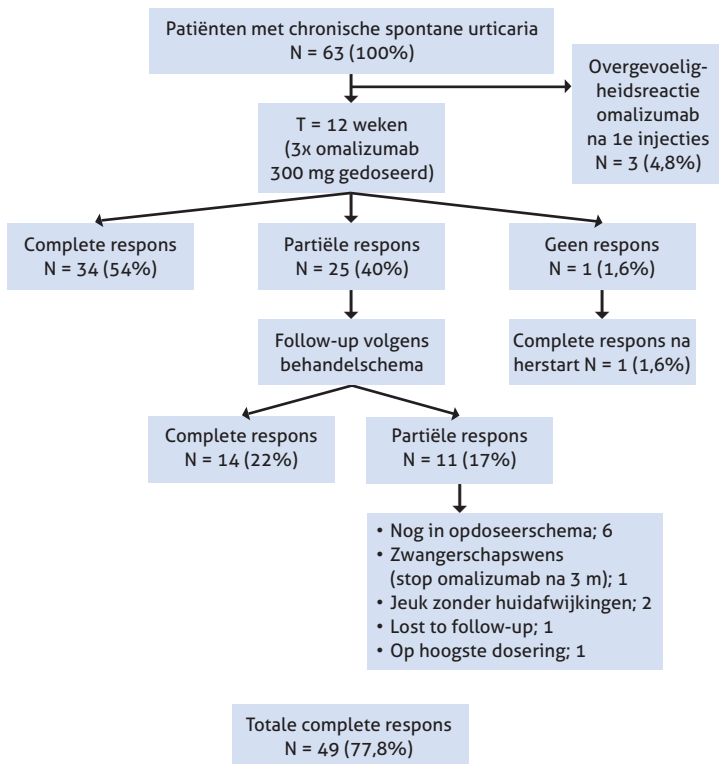
Figuur 1. Behandelingschema omalizumab.

Van de 63 patiënten doorliepen 24 het volledige afbouwschema tot en met het staken van de omalizumabbehandeling. 14 patiënten (58%) bleven hierbij in complete remissie, met een gemiddelde klachtenvrije periode op het moment van de analyse van 208 weken. Bij 10 patiënten (42%) waren er recidiefklachten die bij 7 patiënten na ongeveer 12 weken optraden. Bij deze patiënten werd de omalizumabbehandeling opnieuw opgestart waarbij complete remissie werd bereikt na een eenmalige dosering van 300 mg en werd vervolgens het langste klachtenvrije doseerinterval van 12 weken aangehouden. Bij de overige 3 patiënten met recidiefklachten na stop van omalizumab was er een duidelijke trigger te identificeren (bij 2 patiënten een infectie en bij 1 patiënt een operatie met NSAID-gebruik). Er werd hierbij gekozen om omalizumab te herstarten met een interval van 4 weken, direct gevolgd door het stapsgewijs verlengen van het interval met 1 tot 8 weken waarna de behandeling opnieuw kon worden gestaakt.

Samenvattend werd met het gepersonaliseerde behandelingschema een complete remissie bereikt bij 77,8% van de patiënten, en een partiële remissie met acceptabele kwaliteit van leven bij 17% van de patiënten. Dit is aanzienlijk hoger dan de gecombineerde cijfers van vijf RCTs (38,1% complete remissie en 55,1% partiële remissie). [8] Met het afbouwschema bleef 58% van de patiënten klachtenvrij na staken van de behandeling, wat ook aanzienlijk hoger is dan eerder gerapporteerde cijfers waarbij behandeling gestaakt werd zonder afbouwschema (12% en 39% in twee retrospectieve analyses). [9,10]

## BESPREKING EN AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

De belangrijkste bevinding van onze retrospectieve analyse is dat verhogen van de dosering bij patiënten in partiële remissie kan leiden tot een hogere effectiviteit. Op dit moment zijn er nog geen goede voorspellers beschikbaar om voor aanvang van de behandeling een onderscheid te kunnen maken tussen patiënten die uiteindelijk een hogere dosering nodig zullen hebben en patiënten die aan de standaarddosering van 300 mg voldoende zullen hebben. In dit kader zou *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) mogelijk een uitkomst kunnen bieden. Tot op heden zijn er nog geen studies verricht waarbij de geneesmiddelconcentraties (dalspiegels) in relatie tot het effect en de mogelijke invloed van *antidrug antibodies* zijn onderzocht, zoals dit wel is gedaan voor verschillende biologics die beschikbaar zijn voor de behandeling van chronische plaque psoriasis en reumatoïde artritis. [11,12] In CSU-patiënten is eerder wel geëvalueerd of serum IgE-waarden op baseline correleerden met de effectiviteit van de omalizumabdoseering, zoals is beschreven bij astmapatiënten. Dit bleek ook het geval bij CSU-patiënten. [13] Daarnaast is waargenomen dat er een relatie lijkt te zijn tussen de verandering die het totaal serum IgE van CSU-patiënten doormaakt gedurende het eerste doseerinterval tussen nul en vier weken. Het vrije serum IgE van responders steeg terwijl het gelijk bleef of zelfs daalde bij non-responders. [14] De verklaring voor deze stijging is het verschuiven van IgE gebonden aan de hoge affiniteit receptor FcεRI op mestcellen en basofielen naar IgE gebonden aan omalizumab, wat meetbaar is als vrij serum IgE.



Figuur 2. Flowchart van de patiënten in de retrospectieve studie.

Onze retrospectieve analyse laat ook zien dat er een onderscheid kan worden gemaakt tussen ‘snelle’ en ‘langzame’ responders. De hypothese bestaat dat er ‘autoallergische’ en ‘auto-immuun’-CSU-subtypes bestaan. Omalizumab bindt aan de Fc-regio van het vrije IgE, waardoor een sterke verlaging van vrij serum IgE zal plaatsvinden. Dit is een snel proces dat bij de ‘autoallergische’ patiënt zal leiden tot een vlotte en complete remissie. Voor de ‘auto-immuun’-patiënt is er daarentegen geen direct voordeel van de vermindering van het vrije serum IgE. Het merendeel van de patiënten heeft waarschijnlijk IgG-antilichamen tegen de hoge affiniteit IgE-receptor FcεRI. Echter, door een vermindering van het vrije IgE zal er op termijn downregulatie plaatsvinden van de FcεRI-receptor op de mestcel. Dit is een langzaam proces, waardoor deze patiënten na behandeling met omalizumab pas op termijn vermindering van de symptomen zullen bemerken. De boodschap voor de praktijk is dan ook om deze twee mechanismen in het achterhoofd te houden, en de therapie niet te vroeg te stoppen bij initieel onvoldoende of uitblijven van een respons. Het gepersonaliseerde behandelingschema houdt rekening met beide patiëntengroepen.

Als laatste zien we dat het afbouwen van omalizumab volgens een schema waarin de doseerintervallen geleidelijk worden verlengd mogelijk is in een aanzienlijk deel van de CSU-patiënten zonder verlies van effectiviteit. Dit suggereert een potentieel ziektemodulerend effect. Het blijft echter ook mogelijk dat wij hier aankijken tegen spontane remissie die per jaar in ongeveer 20% van de CSU-patiënten optreedt. [15] Echter, het

percentage patiënten in de retrospectieve analyse dat in complete remissie bleef na staken van de behandeling is hoger dan het natuurlijke beloop. Onze bevindingen met betrekking tot het afbouwen van omalizumab bij complete responders zal in de toekomst bevestigd moeten worden in een grote gerandomiseerde studie. Het spreekt voor zich dat dit concept grote voordelen zou hebben voor zowel de patiënt (minder overbehandeling, minder risico op bijwerkingen, minder ziekenhuisbezoeken en hogere kwaliteit van leven) als de gezondheidszorg en maatschappij (hogere kosteneffectiviteit). Een nadeel is het mogelijk induceren van korte CSU-opvlamming, waarbij een tijdelijke vermindering van kwaliteit van leven voor de patiënt zal ontstaan. Gezien de genoemde voordelen en het feit dat alle patiënten na herstart van de behandeling met omalizumab opnieuw snel in remissie kwamen, kan zeker worden overwogen het afbouwschema al in de klinische praktijk toe te gaan passen. In de multidisciplinaire NVDV *Richtlijn Chronische spontane urticaria* wordt hiervoor ook enige ruimte geboden.

## CONCLUSIE

Gepersonaliseerde behandeling met omalizumab volgens een behandelingschema waar ruimte is voor individuele dosisaanpassingen kan leiden tot een hogere effectiviteit ten opzichte van het vaste behandelingschema. Het doorlopen van een stapsgewijs afbouwschema en uiteindelijk staken van behandeling lijkt mogelijk te zijn bij een aanzienlijk deel van de CSU-patiënten en kan leiden tot minder belasting voor de patiënt en aanzienlijk lagere kosten. Onze resultaten zullen in een grote gerandomiseerde (kosteneffectiviteit)studie bevestigd moeten worden. In de praktijk kan het gebruik van het voorgestelde algoritme reeds worden overwogen.

## LITERATUUR

- Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. *Allergy* 2018;73(1):251-5.
- Ohanyan T, Schoepke N, Bolukbasi B, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(6):1710-3.e11.
- Weller K, Groffik A, Church MK, 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(5):1365-72.e1-6.
- van der Maas A, Kievit W, van den Bemt BJ, van den Hoogen FH, van Riel PL, den Broeder AA. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1849-54.
- van Ingen IL, Lamers-Karnebeek F, Jansen TL. Optimizing the expediency of TNFi in rheumatoid arthritis: offering a TNFi holiday in patients having reached low-disease activity in the maintenance phase. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14(12):1761-7.
- van Bezooijen JS, van Doorn MBA, Schreurs MWJ, et al. Prolongation of biologic dosing intervals in patients with stable psoriasis: a feasibility study. *Ther Drug Monit* 2017;39(4):379-86.
- 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.

8. Urgert MC, van den Elzen MT, Knulst AC, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol* 2015;173(2):404-15.
9. Metz M, Ohanyan 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(1):57-62.
10. Turk M, Yilmaz I, Bahcecioglu SN. Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: real life experience with twenty-five patients. *Allergol Int* 2017.
11. Menting SP, van den Reek JM, Baerveldt EM, et al. The correlation of clinical efficacy, serum trough levels and antidrug antibodies in ustekinumab-treated patients with psoriasis in a clinical-practice setting. *Br J Dermatol* 2015;173(3):855-7.
12. Menting SP, Coussens E, Pouw MF, et al. Developing a therapeutic range of adalimumab serum concentrations in management of psoriasis: a step toward personalized treatment. *JAMA Dermatol* 2015;151(6):616-22.
13. 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.
14. 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.
15. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, Akita T, Tanaka J, Hide M. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy* 2013;68(2):229-35.

## SAMENVATTING

Een belangrijke beperking bij de omalizumabbehandeling van patiënten met chronische spontane urticaria (CSU) betreft de vaste dosis en het gefixeerde doseerinterval (300 mg per 4 weken). Dit artikel biedt een praktische handleiding (algoritme) voor gepersonaliseerde omalizumabbehandeling van patiënten met CSU waarin zowel de mogelijkheid tot aanpassing van de dosis als het doseerinterval wordt beschreven. Een retrospectieve analyse in onze eigen patiëntenpopulatie (n = 63) liet zien dat na ophogen van de omalizumabdoserings bij patiënten met een partiële respons, 56% van deze patiënten alsnog een complete respons behaalde. Daarnaast kon bij een aanzienlijk aantal patiënten met een complete respons (n = 24) het doseerinterval uiteindelijk met succes worden verlengd naar acht weken en de behandeling uiteindelijk worden gestaakt. Van deze patiënten bleef 58% in langdurige, complete remissie. Hoewel onze resultaten nog moeten worden bevestigd in een groter prospectief onderzoek, is het voorgestelde algoritme reeds toepasbaar in de klinische praktijk.

## TREFWOORDEN

chronische spontane urticaria – omalizumab – gepersonaliseerde behandeling – optimalisatie dosering – opdoseren – doseerinterval

## SUMMARY

A major limitation of omalizumab treatment in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) concerns the fixed dose and dosing intervals (300 mg every 4 weeks). Tailoring the therapy to the needs of the individual patient may provide significant clinical benefit over a fixed dosing regimen. This paper provides a practical guide (algorithm) for personalized omalizumab treatment with the option of up and down dosing in CSU patients. A retrospective analysis of our patient population (n = 63) showed that after up dosing of the partial responders, 56% reached a complete response. In a significant number of complete responders (n = 24), the dosing interval was successfully extended to eight weeks, and omalizumab was subsequently discontinued. Of those patients, 58% reached a durable complete remission. Although larger prospective clinical trials are needed to confirm our findings, the proposed algorithm can already be applied in clinical practice.

## KEYWORDS

chronic spontaneous urticaria – omalizumab – personalized treatment – dose optimization – up dosing – dosing interval

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling  
 MvD: deelname adviesraden, consultancy, sprekershonorarium, unrestricted grant en onderzoeker klinische studies voor Novartis.  
 MvM: sprekershonorarium, unrestricted grant en onderzoeker klinische studies voor Novartis.

## CORRESPONDENTIEADRES

Martijn van Doorn

E-mail: m.b.a.vandoorn@erasmusmc.nl