

Omalizumab bij pediatrie patiënten met ernstig constitutioneel eczeem

Nikkie Hosseinnia MSc^{a*}, dr. Enes Hajdarbegovic^b

^a Apotheker, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam.

^b Dermatoloog, DermaHaven, Rotterdam.

* Correspondentie: nikkie.hosseinnia@gmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Hosseinnia N, Hajdarbegovic E. Omalizumab bij pediatrie patiënten met ernstig constitutioneel eczeem. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2021;6:a1740.

KERNPUNTEN

- Omalizumab is onderzocht als (adjuvante) therapie bij pediatrie patiënten met constitutioneel eczeem waarbij standaardtherapie faalde.
- De werkzaamheid van omalizumab is niet ondubbelzinnig aangetoond bij kinderen met ernstig constitutioneel eczeem.
- Omalizumab lijkt in subgroep analyses effect te hebben bij patiënten met lage immunoglobuline E (IgE)-spiegels.
- Omalizumab is veilig bij pediatrie patiënten.
- Andere systemische middelen kunnen niet vervangen worden door omalizumab als eerste of tweede keus bij pediatrie patiënten met constitutioneel eczeem.

INLEIDING

Constitutioneel eczeem (CE) is de meest voorkomende huidaandoening bij prepuberale kinderen. Het is een chronische inflammatoire huidaandoening die veelal geassocieerd wordt met verhoogde serumspiegels van immunoglobuline E (IgE), als gevolg van een verstoorde barrièrefunctie van de huid [1,2]. De meeste patiënten kunnen met topische corticosteroiden afdoende geholpen worden en circa 80% van de pediatrie patiënten 'groeit eroverheen'.

Doeltreffende behandeling voor pediatrie patiënten met ernstig CE ontbreekt. De richtlijn van de Federatie Medische Specialisten vermeldt echter nog andere behandel mogelijkheden na falen van lokale therapie, zoals ciclosporine (immunosuppressieve therapie) of dupilumab (monoklonaal antilichaam) bij CE.

ABSTRACT

Omalizumab in paediatric patients with severe atopic dermatitis

Background

Atopic dermatitis is the most common skin disease in children. This skin disease negatively impacts the quality of life. Atopic dermatitis is mostly treated with topical corticosteroids. Occasionally, atopic dermatitis can be recalcitrant to these therapies. For more severe cases systemic and biologic therapies are considered.

Objective

Our objective is to determine the effectiveness and safety of omalizumab in children with severe atopic dermatitis.

Design and methods

A systematic literature review was carried out. PubMed and Cochrane library were searched on 23 May 2020. Multiple articles were selected and analyzed.

Results

Recently, omalizumab was associated with clinically meaningful improvement in paediatric patients with severe dermatitis in one randomized clinical trial. In contrast, the remaining two systematic reviews and meta-analyses showed no clinical improvement of omalizumab in patients with severe dermatitis. Patients with a lower baseline of total immunoglobulin E (IgE) however responded more favorably. Furthermore, omalizumab showed a good tolerability and safety profile in paediatric patients.

Conclusion

A subgroup of paediatric patients with atopic dermatitis (with low IgE levels) appear to benefit from treatment with omalizumab. Additionally, omalizumab seems to be relatively safe in paediatric patients. However, it is unlikely that omalizumab will replace other systemic agents in paediatric patients with atopic dermatitis due to widely various outcomes. Nonetheless, it is not recommended to perform further research based on these results.

CE maakt samen met astma, allergische rhinoconjunctivitis en voedselallergie deel uit van het atopisch syndroom [2]. Omalizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat onder andere wordt toegepast bij de behandeling van pediatrisch patiënten met astma of chronische urticaria [3]. Gerapporteerde bijwerkingen zijn onder andere faryngitis, hoofdpijn en injectieplaatsreacties. Verder is ook koorts gemeld bij pediatrische patiënten [3,4].

De werking van omalizumab berust op de selectieve binding met IgE. Hiermee wordt de binding aan de *Fc epsilon RI*-receptoren op de basofielen en mestcellen verhinderd [5]. Autoreactief IgE wordt geïmpliceerd in het onderhoud van inflammatie bij CE [6]. Door het werkingsmechanisme zou omalizumab dus theoretisch ook werkzaam kunnen zijn bij CE.

Dit artikel zal op basis van bestaande literatuur de klinische effectiviteit van omalizumab bij pediatrische patiënten met CE uiteenzetten.

METHODEN

Om te bepalen of omalizumab effectief is bij pediatrische patiënten met CE is een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van PubMed en Cochrane Library. PubMed geeft tevens ook toegang tot de database Medline [7].

De databases zijn doorzocht op 23 mei 2020. De PubMed-database is doorzocht met behulp van de volgende zoekterm: *“(omalizumab”[MeSH Terms] OR “omalizumab”[All Fields]) AND (“children”[All Fields]) AND (“atopic dermatitis”[All Fields])*. Alle artikelen met raakvlakken met de onderzoeksvraag zijn geïncludeerd. Klinische trials, systematische reviews en meta-analyses werden geïncludeerd. Tevens zijn alleen Engelstalige artikelen geselecteerd.

RESULTATEN

De search in PubMed en Cochrane Library resulteerde in 57 artikelen (figuur 1). Met behulp van de *duplicates tool* in Refworks zijn vijf dubbele artikelen verwijderd. Na het lezen van het abstract en de titels zijn vervolgens nog 43 artikelen verwijderd. Na de beoordeling van de volledige tekst zijn drie artikelen geïncludeerd, namelijk: de systematische review en meta-analyse van Snast

et al. en Wang et al. en een gerandomiseerde klinische trial (RCT) van Chan et al. [8-10].

De redenen van exclusie van de overige artikelen waren: geen volledige tekst beschikbaar en/of ontbrekende gegevens (n = 11), ongeschikte patiëntenpopulatie (n = 3), patiënt-controleonderzoek (n = 6), *expert opinion* (n = 11), niet Engelstalig (n = 1) of geen raakvlakken met de onderzoeksvraag. (n = 12). Tevens zijn handmatig nog vijf dubbelpublicaties geconstateerd en geëxcludeerd.

In 2018 onderzocht Snast et al. met een systematische review en meta-analyse onder andere de klinische effectiviteit van omalizumab. Hierbij zijn acht observationele onderzoeken en twee RCT's geïncludeerd [9]. Eerder – in 2016 – onderzocht Wang et al. met een systematische review en meta-analyse ook de klinische effectiviteit van omalizumab. Hierbij zijn dezelfde RCT's geïncludeerd en dertien casuïstische mededelingen [8].

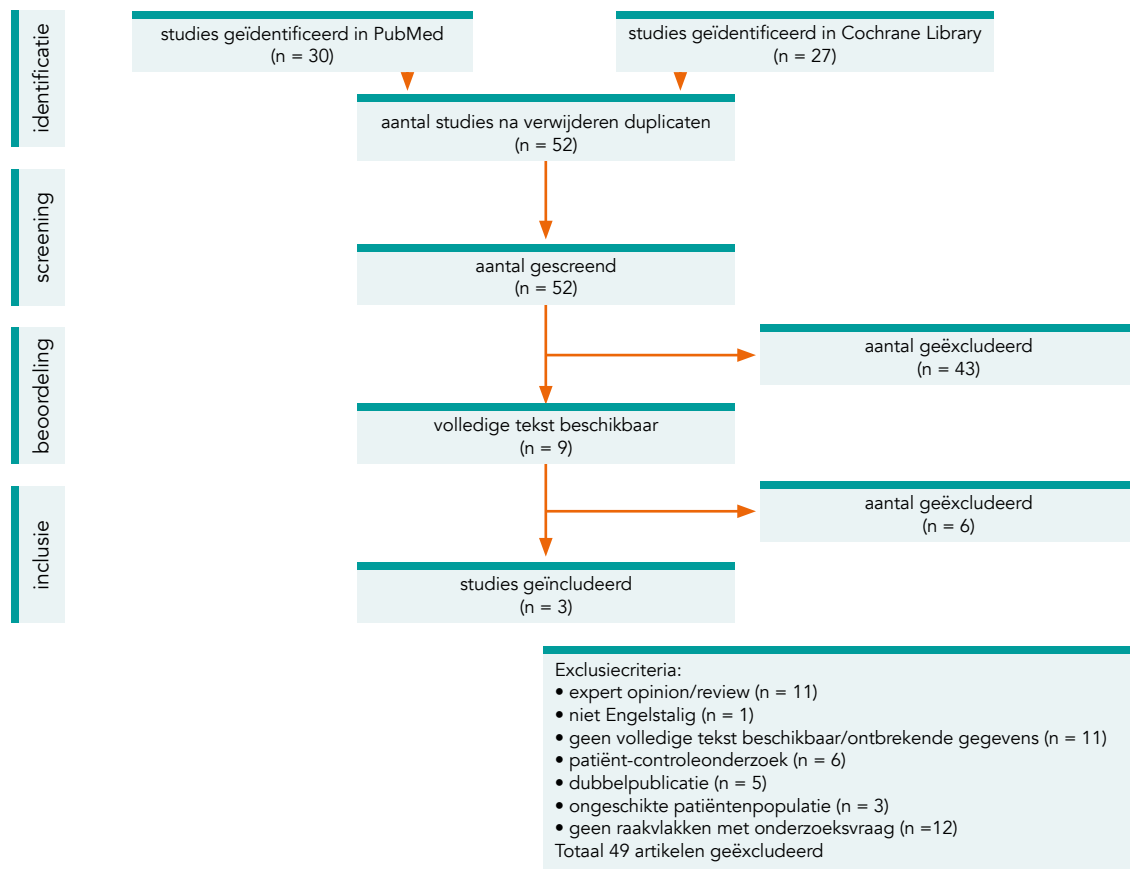
Doordat niet exact dezelfde studies zijn geïncludeerd in beide meta-analyses worden beide onderzoeken apart benoemd. De resultaten van de genoemde meta-analyses zijn uiteengezet in tabel 1 [8,9]. Middels De Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)-tool is de ernst van het constitutioneel eczeem bepaald [11]. Zoals te zien in tabel 1 is geen significant verschil aangetoond voor omalizumab ten opzichte van placebo [8].

Tevens werd bij patiënten met lage IgE-spiegels (< 700 IU/mL) een betere klinische respons van omalizumab aangetoond ten opzichte van patiënten met hogere IgE-spiegels (700 tot 5000 IU/mL) (*odds ratio* = 12,3; 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) = 2,46-62,5) [8]. In beide studies werd gesuggereerd dat omalizumab effectief kan zijn in vooraf geselecteerde patiënten, afhankelijk van de hoogte van IgE-spiegels en de toegepaste dosering van omalizumab [8,9].

Chan et al. onderzochten in 2019 met een dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT de klinische effectiviteit van omalizumab bij pediatrische patiënten (4-19 jaar) met ernstige CE. Dit is tot dusver de grootste RCT (n = 62) die de klinische effectiviteit van omalizumab heeft bestudeerd in pediatrische patiënten [10].

Er werd een statistisch significant verschil aangetoond in de objectieve SCORAD-index. Het gemiddelde verschil tussen de controlegroep (placebo) en de interventiegroep (omalizumab) bedroeg: -6,9 (95%-BI = -12,2- -1,5; P = 0,01) [10]. De kwaliteit van leven is gemeten middels de Children's Dermatology Life Quality Index/Dermatology

FIGUUR 1 STROOMSCHEMA VAN STUDIESELECTIE



Life Quality Index (CDLQI/DLQI) en bleek ook significant verbeterd te zijn met een gemiddeld verschil van $-3,5$ (95%-BI = $-6,4$ - $-0,5$) [10].

Verder bleek uit de resultaten van deze studie dat patiënten met lagere IgE-spiegels een betere respons hadden op omalizumab. Het gemiddelde van de objectieve SCORAD-index nam namelijk toe (in week 24) in de omalizumabgroep (0,3; 95%-BI = $-0,2$ -0,7) bij hogere IgE-niveaus (toename vanaf startniveau 1000 IE/ml). Daarnaast bleek een reductie in het aantal gebruikersdagen van topicale corticosteroiden bij gebruik van omalizumab op te treden [10].

Betreffende de veiligheid van het geneesmiddel concludeerden Snast et al. dat omalizumab goed verdragen wordt door kinderen [9]. In tabel 1 staat een overzicht

van de veiligheidsuitkomsten. In het onderzoek van Chan et al. is anafylaxie bij een deelnemer gemeld tien uur na de derde injectie van omalizumab. De deelnemer bleek uit zijn voorgeschiedenis bekend te zijn met idiopathische anafylaxie en wekelijkse allergische reacties. In de omalizumabgroep zijn verder zeven bijwerkingen gemeld (20%) en in de placebogroep zes (19%) [10].

BESCHOUWING

Op basis van de resultaten kan worden geconcludeerd dat omalizumab voor pediatrische patiënten met ernstig CE geen voor de hand liggend geneesmiddel is. Omalizumab bij CE lijkt net zo veilig als bij andere pediatrische indicaties (astma, urticaria). De werkzaamheid is echter

niet consistent en met adequaat grote effectmaten aangetoond [8-10].

Hoewel Snast et al. en Wang et al. geen significant verschil aantoonde van omalizumab ten opzichte van placebo moeten de resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat er een grote variatie bestaat in de IgE-spiegels (373 tot 4927 IU/mL) bij de patiënten van de geïncludeerde studies. Ook de doseringen varieerden aanzienlijk [8,9].

Verder werd bij patiënten met lage IgE-spiegels een betere klinische respons van omalizumab aangetoond ten opzichte van patiënten met hogere IgE-spiegels [8]. Doordat omalizumab selectief bindt aan humaan IgE is dit een paradoxaal resultaat welke niet goed te verklaren is [5]. Waarschijnlijker is dat het bij lage IgE-spiegels om minder ernstig aangedane CE-patiënten gaat en betreft het hier een subgroepenanalyse bevinding die positief uitvalt aangezien het afkappunt van 700 IU/mL arbitrair lijkt gekozen.

In beide studies werd bovendien gesuggereerd dat omalizumab effectief kan zijn in vooraf geselecteerde patiënten, maar dat dit afhankelijk is van de hoogte van

IgE-spiegels en de toegediende dosering van omalizumab [8,9]. Hieruit is echter niet duidelijk af te leiden of dit ook voor pediatrische patiënten geldt.

Chan et al. toonde daarentegen wel een significant verschil aan betreffende de klinische effectiviteit van omalizumab bij pediatrische patiënten met CE [10]. Doch moeten ook deze resultaten voorzichtig worden geïnterpreteerd doordat de *minimal clinically important difference* (MCID) voor de SCORAD-index 8,7 en de MCID voor de CDLQI/DLQI slechts 4 bedraagt [12], waardoor relatief snel een significant verschil kan worden gevonden. Een klein voordeel lijkt echter wel het besparend effect van topicale steroïden tijdens gebruik van omalizumab. Opvallend is dat ook in deze studie, patiënten met lagere IgE-spiegels een betere klinische respons hadden [10].

Omalizumab lijkt goed verdragen te worden door kinderen (tabel 1) en de studies schetsen een relatief gunstig veiligheidsprofiel [8,9]. Daarbij wordt omalizumab ook al (geregistreerd) gebruikt bij andere pediatrische indicaties zoals astma en chronische urticaria > 12 jaar [3]. Wel is anafylaxie bij een deelnemer gemeld tien uur na de

TABEL 1 OVERZICHT VAN DE RESULTATEN UIT DE META-ANALYSES VAN SNAST ET AL. EN

Studie	Geïncludeerde studies	Onderzoekspopulatie
Snast et al. (2018)	<ul style="list-style-type: none"> • RCT (n = 2) • observationeel onderzoek (n = 8) 	<ul style="list-style-type: none"> • in 5/10 studies zijn ook kinderen geïncludeerd • meeste patiënten hadden bij aanvang matige tot ernstige CE (n = 125)
Wang et al. (2016)	<ul style="list-style-type: none"> • RCT (n = 2) • casuïstische mededelingen (n = 13) 	<ul style="list-style-type: none"> • gemiddelde leeftijd: 30,2 ± 15,1 (n = 83) • ernst van CE (gemiddelde bij start): 65,1 ± 17,1 (SCORAD) • meeste patiënten (60,5%) hadden ernstige CE (n = 103)
Studie	Klinische effectiviteit	
Snast et al. (2018)	<ul style="list-style-type: none"> • in beide RCT's is geen significant verschil van omalizumab ten opzichte van placebo aangetoond • zes observationele studies rapporteerden een reductie in de SCORAD-score van 31 ± 19% bij 69 patiënten • twee andere studies toonden op basis van de vijfpunts IGA-schaal aan dat 57% van de zeven patiënten een IGA 0/1 hadden bereikt; daarnaast bereikte 95% van de 21 patiënten een milde tot duidelijke IGA-respons 	
Wang et al. (2016)	<ul style="list-style-type: none"> • 43% (n = 44/103) van de patiënten hadden een uitstekende klinische respons • 27,2% van de patiënten hadden een redelijke klinische respons • 30,1% toonde geen tot minimale klinische verandering; in sommige gevallen zelfs verslechtering 	

RCT: gerandomiseerde klinische trial, CE: constitutioneel eczeem, SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis, IGA: Investigator Global Assessment, RR: relatief risico, 95%-BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval.

derde injectie van omalizumab in het onderzoek van Chan et al. De deelnemer bleek echter bekend te zijn met idiopathische anafylaxie en wekelijks allergische reacties [10].

Tevens zijn in de literatuur enkele casuïstische mededelingen gevonden die de effectiviteit van omalizumab bij pediatrische patiënten beschrijven, zo ook die van Ianneli et al. die niet uitsluit dat de effectiviteit van omalizumab bij pediatrische patiënten anders is bij aanwezigheid van de atopische comorbiditeit astma. Een interessante bijkomende vraag is of door atopische comorbiditeiten met omalizumab te behandelen CE ook verbetert. Dit lijkt theoretisch niet onwaarschijnlijk [13]. Onderzoeken naar effectiviteit van omalizumab in volwassenen met CE geven ongeveer dezelfde resultaten aan. Omalizumab blijkt ook hier een relatief veilig middel te zijn en enig klinisch voordeel te geven. Bij de onderzoeken in volwassenen blijkt echter ook het gebrek aan RCT's een grote limitatie te zijn [14].

Hoewel er geen direct vergelijkende studies zijn tussen omalizumab en andere adjuvantia zijn, is er weinig ruimte op de therapeutische ladder van CE voor omali-

zumab om het te plaatsen tussen topicale corticosteroïden en het veel werkzaamere, doch minder veilige, ciclosporine. Sterke concurrenten zijn verder de nieuwe topicale JAK-remmers [17].

Tevens is dupilumab – een andere biological – reeds geregistreerd voor kinderen vanaf twaalf jaar. De werkzaamheid van dupilumab is aangetoond in 251 adolescenten (12-17 jaar) met CE in een multicentrisch RCT. Na zestien weken is een verbetering gezien in de Investigator's Global Assessment (IGA), van 'schoon' tot 'bijna schoon' in 24,4% (dupilumab-groep) ten opzichte van 2,4% (placebogroep). Verder bereikte een significant hoger percentage patiënten met dupilumab een snellere verbetering op de pruritus-NRS-schaal voor de mate van jeuk in vergelijking met placebo [15,16]. Daarnaast zullen ook andere monoklonale antilichamen binnenkort geregistreerd worden (nemolizumab, lebrikizumab en tralokinumab) [15].

Bovendien is omalizumab prijstechnisch niet een voor de hand liggende keuze. De prijs voor een injectieflacon (150 mg) komt gemiddeld uit op € 425,95 [18]. De doseringen in de onderzoeken liepen op tot 900 mg per maand. Hierdoor kunnen de prijzen erg oplopen.

Ten slotte is slechts een klein aantal klinische trials geïnccludeerd en zijn in de meta-analyses zowel volwassenen als kinderen geïnccludeerd [8,9].

WANG ET AL. [8,9]

Dosering en duur	IgE-niveau bij start (IU/mL)
<ul style="list-style-type: none"> • 150 mg elke vier weken • 375 mg elke twee weken • duur (weken): 16-51 	bereik: 373-4927
<ul style="list-style-type: none"> • < 600 mg/maand (33,3%) • > 600 mg/maand (66,7%) • bereik: 150-900 mg/maand • gemiddelde duur (maanden): 3-29 	gemiddeld: 6838 (n = 83)
Veiligheid	
<ul style="list-style-type: none"> • vier van de zes studies die bijwerkingen beschrijven rapporteerden geen bijwerkingen • één studie vond geen verschil tussen de gerapporteerde bijwerkingen van omalizumab en placebo (RR = 1,4; 95%-BI = 0,7-2,7) • geen deelnemer had ernstige bijwerkingen of trok zich terug vanwege bijwerkingen 	
<ul style="list-style-type: none"> • in de studie van Fernandez-Anton Martinez et al. (2012) is een vasovagale reactie gemeld [19] 	

CONCLUSIE

De effectiviteit van omalizumab is niet ondubbelzinnig aangetoond bij pediatrische patiënten met ernstig constitutioneel eczeem. In subgroepanalyses lijken patiënten met lage IgE-spiegels meer baat te hebben, maar deze conclusie is gebaseerd op een beperkt aantal beschikbare studies. Hoewel omalizumab een relatief veilig middel in pediatrische setting is, is het onwaarschijnlijk dat omalizumab wordt opgenomen in de richtlijnen voor pediatrische patiënten met ernstig constitutioneel eczeem. Mild eczeem is ook geen voor de hand liggende indicatie, aangezien hiervoor reeds veilige en werkzame dermatocorticosteroïden bestaan. Op basis van deze resultaten en andere beschikbare opties is het niet aan te bevelen om verder onderzoek te doen naar omalizumab als aanvullende behandeling bij CE. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.