

FOUR-WEEK TOTAL IGE/BASELINE TOTAL IGE RATIO – BIOMARKER FOR OMALIZUMAB GOOD RESPONSE IN CSU REAL-LIFE PATIENTS

Leonor Esteves Caldeira, Ana Bernardino,
Marisa Paulino, Célia Costa

J Allergy Clin Immunol Pract 2023 Dec;11(12):3808-3811.
doi: 10.1016/j.jaip.2023.09.010. Epub 2023 Sep 18.

Introdução: O omalizumab (anticorpo monoclonal anti-IgE) é uma alternativa terapêutica eficaz e bem tolerada na urticária crónica espontânea (UCE) refratária aos anti-histamínicos H1. Contudo, os fatores preditores de resposta ao omalizumab não estão totalmente definidos. Este estudo tem como objetivo avaliar o potencial da IgE total basal e do rácio IgE total às 4 semanas de tratamento com omalizumab/IgE total basal (4sIgE/blgE) como biomarcadores preditores de resposta ao omalizumab.

Métodos: Estudo retrospectivo de doentes adultos com UCE sob tratamento com omalizumab 300mg a cada 4 semanas há pelo menos 6 meses. Foram recolhidos dados clínicos, incluindo resposta clínica ao omalizumab com recurso ao questionário UAS7, que foi aplicado pré-omalizumab (T0) e às 16 semanas de tratamento, tendo-se dividido os doentes em dois grupos: respondedores (UAS7 <7) versus respondedores parciais (UAS7=7-15)/ não respondedores (UAS7 > 15). Avaliou-se, ainda, a IgE total basal (T0) e às 4 semanas de omalizumab (T1). A análise estatística dos dados clínicos e laboratoriais foi realizada com recurso ao SPSS (v.25), comparando os dois grupos referidos.

Resultados: Foram incluídos 96 doentes com uma média de idades de 49 ± 14 anos, sendo 80% do sexo feminino. 60% eram respondedores e 40% respondedores parciais/não respondedores. No grupo de respondedores verificou-se que a mediana do valor de IgE total às 4 semanas era significativamente superior face aos restantes grupos, contudo não se encontrou diferença estatisticamente significativa quanto ao valor de IgE total basal entre os grupos. A mediana do rácio 4sIgE/blgE foi significativamente superior no grupo de respondedores versus respondedores parciais/não respondedores ($p < 0,001$). Com recurso a curvas ROC definiu-se o *cut-off* que permitia prever boa resposta ao omalizumab, correspondente a rácio 4sIgE/blgE > 2,27, com 84,5% de sensibilidade e 43,7% de especificidade. No subgrupo de doentes com IgE total basal baixa (<28UI/mL, correspondente ao 1.º quartil), 93% eram respondedores parciais/não respondedores, enquanto nos grupos com IgE basal mais elevada (2.º, 3.º e 4.º quartis) esta percentagem era de 35% ($p < 0,0001$). Quanto à variação do valor da IgE total às 4 semanas de tratamento com omalizumab versus valor basal, verificou-se que 93% dos doentes cujo valor aumentou para o dobro às 4 semanas eram respondedores parciais ou totais. Fatores clínicos como a duração da UCE, urticária indutível concomitante, angioedema, atopia ou doenças autoimunes não tiveram uma associação estatisticamente significativa com a resposta ao omalizumab.

Conclusões: A IgE total apresenta-se como um biomarcador com potencial na predição de resposta ao omalizumab. Um valor de IgE total basal baixa (<28 UI/ml) pré-omalizumab parece ser um fator preditor de pior resposta ao omalizumab, enquanto a duplicação (2x) do valor de IgE total às 4 semanas de tratamento versus o

valor de IgE total basal, assim como valores mais elevados do rácio 4sIgE/bIgE se apresentam como biomarcadores preditivos de boa resposta ao omalizumab nos doentes com UCE.

Comentário: A UCE é uma patologia frequente e quando não controlada tem um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. O tratamento de primeira linha passa pela utilização de anti-histamínicos H1 de segunda geração não sedativos (AH2^{ag}) diariamente (até ao máximo de 4x a dose aprovada/dia), com vista ao controlo sintomático total. O omalizumab constitui a segunda linha terapêutica, tendo-se revelado um tratamento seguro e eficaz no controlo desta patologia. Contudo, existe alguma variabilidade no tipo e rapidez de resposta a esta terapêutica, e os fatores preditores de resposta não se encontram ainda bem definidos.

Este artigo reporta um estudo de vida real, retrospectivo, que incluiu 96 doentes adultos com UCE sob omalizumab há pelo menos 6 meses, com o objetivo de determinar biomarcadores clínicos e laboratoriais de resposta a esta terapêutica. De acordo com a pontuação no score UAS7 às 16 semanas de omalizumab, os doentes foram divididos em dois grupos (respondedores *versus* respondedores parciais/não respondedores) e recolheram-se dados clínicos e laboratoriais, incluindo o valor de IgE total pré-tratamento e às 4 semanas de terapêutica. Foi calculado o rácio 4sIgE/bIgE e foi gerada uma curva ROC de forma a determinar o *cut-off* ótimo de predição de boa resposta ao omalizumab com base neste rácio.

Nesta análise, verificou-se que o grupo de respondedores apresentava uma mediana de 4sIgE/bIgE significativamente superior relativamente ao grupo de respondedores parciais/não respondedores e que a presença de IgE total basal baixa se associou a pior resposta ao omalizumab, conforme previamente descrito em outros estudos.

Na subanálise realizada, com base nos doseamentos de IgE total, verificou-se que 93% dos doentes cuja IgE total aumentou para o dobro às 4 semanas de omalizumab foram respondedores totais ou parciais às 16 semanas de terapêutica, confirmando a aplicabilidade da regra “2x4” sugerida num único artigo prévio (Ertas *et al*, 2018), onde foi demonstrado que este aumento da IgE basal às 4 semanas de omalizumab seria preditor de boa resposta.

Este estudo é inovador e único ao nível nacional, destacando-se a dimensão da amostra de doentes com UCE sob omalizumab com *time-points* de avaliação bem definidos. Revela-se, ainda, importante para a prática clínica diária no seguimento destes doentes, nomeadamente na melhor definição do prognóstico. Além de permitir verificar a reprodutibilidade da aplicação e eficácia de fatores preditores previamente descritos na literatura (IgE total basal e às 4 semanas de tratamento e rácio 4sIgE/bIgE), conseguiu pela primeira vez definir um *cut-off*, não só do valor de IgE total basal (<28 UI/ml) como fator preditivo de pior resposta ao omalizumab, mas também do rácio 4sIgE/bIgE (>2,27) como preditor de maior probabilidade de boa resposta ao omalizumab num grupo de doentes reais portugueses com UCE submetidos a omalizumab. Estes dados validam a facilidade e praticidade da aplicação destes parâmetros como potenciais biomarcadores a utilizar na prática clínica, dado que o doseamento da IgE total se encontra amplamente acessível nos diversos centros, fazendo parte do painel laboratorial de avaliação dos doentes com UCE, recomendado pelas últimas *guidelines* internacionais, não incorrendo desta forma em custos adicionais.

Ana Filipa Vassalo

Interna de formação especializada em Imunoalergologia da Unidade Local de Saúde Santa Maria

REMIBRUTINIB DEMONSTRATES FAVORABLE SAFETY PROFILE AND SUSTAINED EFFICACY IN CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA OVER 52 WEEKS

Jain V, Giménez-Arnau A, Hayama K, Reich A, Carr W, Tillinghast J *et al*

J Allergy Clin Immunol 2024 Feb;153(2):479-486.e4.
doi: 10.1016/j.jaci.2023.10.007.

Introdução: O remibrutinib é um inibidor seletivo da tirosina quinase de Bruton, atualmente em estudo no tratamento da urticária crónica espontânea (UCE) e com efeito farmacológico promissor até às 12 semanas no controlo da doença, em doentes sintomáticos sob terapêutica de primeira linha otimizada. O objetivo foi avaliar a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo com remibrutinib em doentes com UCE.

Métodos: Nesta extensão de estudo fase 2b prévio, multicêntrico, aberto e de braço único, doentes que completaram o estudo anterior e apresentaram scores de atividade de urticária (UAS7) ≥ 16 receberam tratamento com remibrutinib 100mg 2x/dia oral 52 semanas \pm anti-histamínico de segunda geração (anti-H1) a partir da 4.^a semana. A avaliação de eficácia incluiu a variação do UAS7, proporção de doentes com resposta completa ao tratamento (UAS7=0) e UCE controlada (UAS7 ≤ 6) na 4.^a semana e ao longo das 52 semanas de tratamento.

Resultados: 84,3% (194/230) dos doentes iniciaram remibrutinib, dos quais 71,6% mulheres, com média de idades de 45,5 \pm 14,12 anos e duração média da UCE de 5,8 anos. 27,8% doentes foram submetidos a omalizumab no passado.

95,9% dos eventos adversos reportados foram considerados ligeiros-moderados (comparável ao estudo prévio) e não relacionados com o remibrutinib pelos investigadores.

Verificou-se uma variação média do UAS7 de $-17,6 \pm 13$ entre o início do estudo e a 4.^a semana de tratamento, com redução progressiva até à 52.^a semana ($-21,8 \pm 10,70$).

A proporção de doentes com UAS7=0 aumentou progressivamente ao longo do tratamento, atingindo 28,2% e 55,8% na 4.^a e 52.^a semanas, respetivamente. A mesma tendência foi verificada nos doentes que atingiram UAS7 ≤ 6 , (52,7% e 68,0% de doentes, respetivamente).

Conclusão: O remibrutinib demonstrou um perfil de segurança favorável com eficácia global rápida e sustentada até às 52 semanas de tratamento em doentes com UCE.

Comentário: A UCE afeta até 1,5% de pessoas em todo o mundo. Cerca de metade destes doentes são refratários a terapêutica de primeira linha com anti-H1 até à dose 4x/dia e 1/3 permanece sintomático sob omalizumab.

Ainda que com número reduzido de participantes, este estudo, multicêntrico reforça resultados de estudos anteriores no que respeita à eficácia e segurança do tratamento com remibrutinib na UCE, mas num período mais alargado de tratamento. Estes resultados abrem caminho para o estabelecimento de novas opções terapêuticas em doentes com UCE, que mantêm controlo inadequado sob terapêutica de primeira linha.

Adicionalmente, a apresentação oral de remibrutinib também poderá conferir uma vantagem em relação a outras alternativas terapêuticas, quer pela maior facilidade e comodidade de administração pelo doente, como também pela possível redução de custos associados à prestação de cuidados por profissionais de saúde.

Os resultados mostram uma redução da média do valor UAS7(-17,6) logo nas primeiras 4 semanas de tratamento, num período sem administração concomitante de anti-H1. Embora habitualmente as terapêuticas de segunda linha sejam associadas à terapêutica de primeira linha, a possibilidade da administração de anti-H1 a partir da 4.^a semana poderá ter sobrevalorizado a eficácia da terapêutica com remibrutinib em avaliações subsequentes.

Neste estudo, seria interessante avaliar a resposta do remibrutinib no subgrupo dos 27,8% de doentes que realizaram terapêutica prévia com omalizumab. Adicionalmente, seria interessante uma análise comparativa de

biomarcadores clínicos e laboratoriais entre respondedores vs respondedores parciais/não respondedores, para o estabelecimento de preditores de resposta ao remibrutinib.

No futuro, estudos com maior número de participantes e estudos comparativos (nomeadamente com omalizumab) poderão apoiar a terapêutica com remibrutinib e mudar o paradigma atual do tratamento da UCE.

Ana Bernardino

Interna de formação especializada em Imunoalergologia da Unidade Local de Saúde Santa Maria

IMPACT OF CLIMATE CHANGE ON ATOPIC DERMATITIS: A REVIEW BY THE INTERNATIONAL ECZEMA COUNCIL

Wang SP, Stefanovic N, Orfali RL, Aoki V, Brown SJ, Dhar S, Eichenfield LF, Flohr C, Ha A, Mora C, Murase JE, Rosenbach M, Srinivas SM, Thyssen JP, Wei ML, Irvine AD, Abuabara K.

Allergy 2024 Jan 24. doi: 10.1111/all.16007. Epub ahead of print.

Introdução: Múltiplos fatores ambientais interagem diretamente com a barreira cutânea, o microbioma e o sistema imunológico da pele. Os doentes com dermatite atópica (DA) apresentam maior suscetibilidade a esta interação. O objetivo deste estudo foi sumariar a literatura sobre desastres climáticos e DA.

Métodos: Revisão da literatura com inclusão de estudos que associem DA e desastres climáticos relacionados com a emissão de gases de efeito de estufa, nomeadamente aquecimento global, ondas de calor, seca, precipitação, incêndios, cheias, tempestades, subida no nível do mar, alteração climática oceânica e alteração da paisagem terrestre. Utilizando dados do *World Climate Research Programme's Coupled Model Intercomparison Project*

e do estudo *Global Burden of Disease*, foram estimadas a exposição a desastres climáticos em 2005 e em 2017 e a alteração na prevalência de DA entre estes anos.

Resultados: Foram incluídos 18 estudos. Relativamente ao aquecimento, foram encontrados resultados contraditórios, com um estudo a reportar associação com pior controlo da DA e em três diminuição da gravidade. A ocorrência de incêndios foi associada a agravamento dos sintomas de DA em três estudos. Nove estudos analisaram o impacto da precipitação, com a maioria a encontrar associação com agravamento ou aumento do risco de ter DA. Um estudo que analisou o impacto das tempestades e dois de inundações encontraram associação com aumento das consultas por DA. Não foi encontrada associação entre alteração da paisagem terrestre e DA em dois estudos. Nenhum dos estudos incluídos analisou associação entre DA e ondas de calor, seca, subida do nível do mar ou alteração climática oceânica.

Os desastres climáticos em 2005 foram mais frequentes nos países dos trópicos com regiões costeiras, no Cazaquistão e na China. Entre 2005 e 2017 verificou-se um aumento da prevalência de DA nestes dois países, bem como em países costeiros de regiões tropicais do Sudeste Asiático e de África.

Conclusão: Este estudo compila a informação existente e acrescenta dados que suportam que os desastres climáticos têm impacto na DA.

Comentário: Nesta revisão da literatura foi encontrada evidência que suporta o impacto de diferentes desastres climáticos na DA, nomeadamente na sua prevalência, agravamento sintomático e/ou necessidade de recorrer a cuidados de saúde.

Apesar de os estudos incluídos serem de diferentes regiões (América do Norte, Europa, Ásia e África), existem várias lacunas na informação disponível de várias partes do mundo, incluindo sobre as regiões costeiras dos trópicos, que são as mais acometidas por este tipo de alterações climáticas.

A maioria dos estudos incluídos acaba por focar-se apenas num tipo específico de desastre. Estes fenómenos

estão na maioria das vezes interligados e são indissociáveis, pelo que o seu impacto na DA se deve mais provavelmente à coexistência de múltiplos fatores. Para acrescentar à complexidade, a DA é também uma doença multifatorial, com múltiplos fenómenos biológicos e psicossociais envolvidos nas manifestações clínicas. As repercussões destes desastres são não só sentidas a nível individual, mas também na comunidade, podendo estar envolvidos, além dos fatores que influenciam diretamente a DA em cada doente, dificuldades na distribuição e aquisição dos tratamentos.

É ainda de destacar que a Rússia foi um dos países em que o aumento estimado da prevalência de DA foi maior, apesar de, neste país, a exposição a desastres climáticos em 2005 ter sido relativamente baixa. Isto vem também dar destaque à multifatorialidade da fisiopatologia da DA.

A grande maioria dos estudos nesta área tem foco não nas consequências das alterações climáticas, mas nos efei-

tos diretos da poluição atmosférica na DA, enfatizando o efeito das partículas com diâmetro inferior a 2,5 µm na disrupção da barreira cutânea. Estas matérias particuladas de pequenas dimensões são também libertadas em grandes quantidades durante a ocorrência dos incêndios.

As alterações climáticas são um assunto atual de enorme importância pelo seu impacto global na “saúde” de todo o planeta Terra, estimando-se que os desastres venham a ser cada vez menos localizados, mais frequentes e de maior intensidade. São necessários mais estudos que incluam maior distribuição geográfica e que tentem integrar os múltiplos fatores envolvidos nestes fenómenos, para melhor estudar o seu impacto, nomeadamente em doenças como a DA.

Ricardo Moço Coutinho

Interno de formação específica de Imunoalergologia
da ULS São João