

Efficacy and safety of on-demand versus daily rupatadine in chronic spontaneous urticaria: A randomized trial

Eficacia y seguridad de rupatadina a demanda versus diaria en la urticaria crónica espontánea: un ensayo aleatorizado

Weller K^{1,2}, Gimenez-Arnau AM³, Baron J⁴, Brehler R⁵, Ferrer M^{6,7}, Groffik A⁸, Grundmann S⁹, Jakob T¹⁰, Labrador-Horrillo M¹¹, Müller S¹², Staubach P¹³, Wurpts G¹⁴, Metz M^{1,2}, Maurer M^{1,2}.

¹ Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Allergology and Immunology, Berlin, Germany.

² Institute of Allergology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany.

³ Department of Dermatology, Hospital del Mar, IMIM, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain.

⁴ Department of Dermatology and Allergy, University Hospital, RWTH Aachen, Aachen, Germany.

⁵ Department of Dermatology, University Hospital Muenster, Muenster, Germany.

⁶ Department of Allergy, Clinica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain.

⁷ RICORS Red De Enfermedades Inflamatorias (REI)-RD21/0002/0028, Madrid, Spain.

⁸ Department of Dermatology, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany.

⁹ Hospital of Dermatology, Bad Rothenfelde, Germany.

¹⁰ Department of Dermatology and Allergy, University Medical Center, Justus Liebig University Gießen, Giessen, Germany.

¹¹ Allergy Department, Hospital Universitario Vall d'Hebron, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

¹² Department of Dermatology, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany.

¹³ Department of Dermatology and Allergy, University Medical Center, Mainz, Germany.

¹⁴ Clinic for Dermatology and Allergology, Aachen Comprehensive Allergy Center (ACAC), Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Germany.

Weller K, Gimenez-Arnau AM, Baron J, Brehler R, Ferrer M, Groffik A, Grundmann S, Jakob T, Labrador-Horrillo M, Müller S, Staubach P, Wurpts G, Metz M, Maurer M. Efficacy and safety of on-demand versus daily rupatadine in chronic spontaneous urticaria: A randomized trial. Allergy. 2024 Jan;79(1):93-103. doi:10.1111/all.15854. Epub 2023 Aug 19. PMID: 37597162.

Comentario:

Adriana Izquierdo-Domínguez

Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Terrassa.

Unidad Alergo-Rino del Centro Médico Teknon. Barcelona

E-mail: adrianaeizquierdo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La urticaria crónica espontánea (UCE) es una afección cutánea común, angustiante y pruriginosa de larga duración⁽¹⁾. Debido a la intensidad del prurito grave y a la naturaleza altamente fluctuante e impredecible, la UCE puede afectar gravemente la calidad de vida (CdV) de los pacientes⁽²⁾. La urticaria es una patología impulsada por mastocitos, con liberación de histamina, mediadores lipídicos, incluido el factor activador de plaquetas (PAF: *Platelet Activating Factor*) y citoquinas inflamatorias, que causan activación de las vías nerviosas sensoriales, vasodilatación, extravasación y reclutamiento de eosinófilos, basófilos y otras células inflamatorias⁽¹⁾. El uso diario de un antihistamínico (Anti-H₁) de segunda generación no sedante es el tratamiento de primera línea recomendado en la UCE⁽¹⁾. Sin embargo, muchos pacientes usan Anti-H₁ como tratamiento a demanda (TD), en lugar de tratamiento preventivo diario, es decir, tratamiento continuo (TC). Existen pocos estudios en la UCE que comparen estos dos enfoques de tratamiento. Un estudio en UCE demostró que el TC con desloratadina mejoró significativamente la CdV a las 4 y 8 semanas en comparación con el TD⁽³⁾. Aunque la forma de administración del tratamiento puede ser un factor que considerar en el control de la UCE, la superioridad del TC versus el TD en la UCE aún no se ha confirmado. Lograr un control de la UCE puede requerir aumentar la dosis (incluso superior a la autorizada) de Anti-H₁⁽⁴⁾ hasta cuatro veces la dosis estándar, siendo eficaz en ciertos tipos de urticaria crónica⁽⁴⁾. El modo de acción de los Anti-H₁ sugiere un efecto sintomático, pero también de posibles efectos modificadores de la enfermedad.

Rupatadina es un Anti-H₁ oral de segunda generación indicado para tratar la urticaria en adultos⁽⁵⁾ y niños ≥ 2 años⁽⁶⁾. Bloquea el efecto de la histamina H₁ y del PAF⁽⁷⁾ que contribuyen a los principales signos y síntomas de la UCE⁽⁷⁾. Además, la rupatadina inhibe la inflamación en fases temprana y tardía⁽⁸⁾.

produciendo así un alivio sintomático rápido y duradero con una dosis diaria⁽⁸⁾. Es eficaz y bien tolerado en la urticaria, hasta 1 año con 10 mg, y causa una mejoría notable en la actividad de la enfermedad cuando la dosis se aumenta hasta 20 mg⁽⁹⁾.

El objetivo del estudio fue evaluar los efectos modificadores de la enfermedad a largo plazo, así como los efectos de la dosis adicional y se comparó el TD versus el TC en la eficacia de rupatadina para pacientes con UCE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en dosis creciente sobre la eficacia, seguridad y control a largo plazo de rupatadina en TD comparado con el TC de la UCE, realizado en centros especializados de urticaria de Alemania y España.

La Figura 1 muestra el diseño del estudio, que consta de una fase de selección (2 semanas), una fase de tratamiento (8 semanas) y una fase de seguimiento (6 semanas).

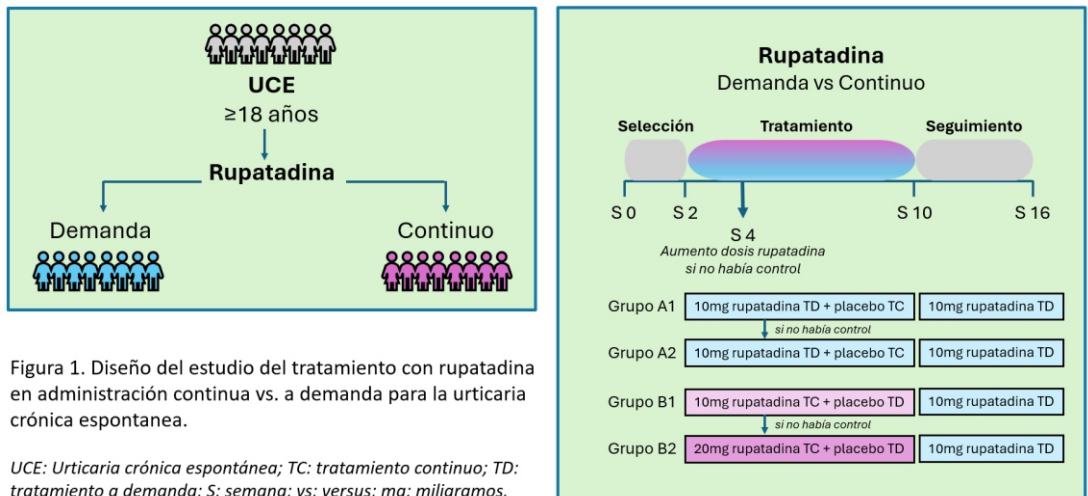


Figura 1. Diseño del estudio del tratamiento con rupatadina en administración continua vs. a demanda para la urticaria crónica espontánea.

UCE: Urticaria crónica espontánea; TC: tratamiento continuo; TD: tratamiento a demanda; S: semana; vs: versus; mg: miligramos.

Tras su selección, los pacientes fueron aleatorizados en dos brazos de tratamiento: el grupo A1 recibió administración 10 mg de rupatadina a demanda (un comprimido de placebo al día continuo/un comprimido de 10 mg de rupatadina si requerían de rescate) mientras que el grupo B1 recibió 10 mg de rupatadina continuo (un comprimido de 10 mg de rupatadina al día/un comprimido de placebo a demanda). En la semana 4, el investigador evaluó la respuesta del paciente al tratamiento: si los pacientes tenían una respuesta completa, permanecían en los grupos A1 o B1. Si no había remisión, los pacientes del grupo A1 cambiaban al grupo A2, que era sólo un cambio simulado (permanecían con 10 mg de rupatadina a demanda [dos comprimidos de placebo al día más 10 mg de rupatadina si era necesario]) y los pacientes del grupo B1 (10 mg de rupatadina al día) cambió al grupo B2 (20 mg de rupatadina al día [dos comprimidos de 10 mg de rupatadina al día más uno de placebo en TD]).

En la semana 10, todos los pacientes iniciaron la fase de seguimiento (Rupatadina 10 mg sólo en TD) es decir, se les permitió tomar un máximo de 10 mg de rupatadina al día si les era necesario.

Pacientes

Pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de UCE y/o angioedema asociado, durante un mínimo de 3 días a la semana durante 6 semanas previo a la selección. Con una puntuación de “actividad de urticaria semanal” (AUS7) ≥ 6 durante la fase de selección, una duración de UCE de 3 meses y con consentimiento informado. Las mujeres en edad fértil debían utilizar métodos anticonceptivos. Los pacientes fueron excluidos si era conocido que su UCE fuera resistente a Anti-H₁ en dosis cuatriplicadas, si tenían UCE con resistencia conocida a la rupatadina, si tenían predominantemente urticaria

inducible, si tenían antecedentes de eventos adversos (EA) o hipersensibilidad a la rupatadina y/o excipientes, si precisaron corticoides orales-intravenosos o inmunosupresores 28 días antes de la selección o corticoides de depósito dentro de los 3 meses posteriores a la selección. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y la Conferencia Internacional sobre Armonización de Guías de Buenas Prácticas Clínicas.

Objetivos del estudio

El objetivo principal del estudio fue comparar la actividad de la UCE medida por AUS7 al final del seguimiento (semana 16) entre los pacientes que habían sido tratados con rupatadina TD versus TC. Otros objetivos secundarios incluyeron la comparación de: 1) la eficacia de 10 mg de rupatadina durante la fase de tratamiento entre TD versus TC; 2) actividad de la enfermedad durante el tratamiento con 10 mg de rupatadina y dosis a 20 mg (grupo B2); 3) AUS7 durante el período de seguimiento entre pacientes con una respuesta completa (AUS7= 0) versus aquellos sin respuesta; y 4) actividad de la enfermedad durante la fase de seguimiento entre TD versus TC en la fase de tratamiento. También se evaluaron la seguridad y tolerabilidad de rupatadina 10 mg y 20 mg.

Criterios de valoración del estudio

Para medir la actividad de la enfermedad se utilizó AUS7 (de 0 a 42), que evalúa habones y prurito. Una AUS7=0, en las semanas 4 y 10, se consideró una respuesta completa al tratamiento. También, la actividad de la enfermedad se evaluó mediante la “evaluación global del médico” (EGM) con escala Likert (0-3): ninguna, leve, moderada y grave. Para medir el “control de

la enfermedad” se utilizó el UCT (urticaria control test, de 0 a 16) donde las puntuaciones ≥ 12 indican una enfermedad bien controlada y las puntuaciones < 11 una enfermedad mal controlada. La CdV relacionada con la UCE se midió utilizando el Índice de Calidad de Vida en Dermatología DLQI (*Dermatology Life Quality Index*, escala 0-30) y el Cuestionario de CdV de Urticaria Crónica CU-Q2oL, (*Chronic Urticaria-Quality Of Life Questionnaire*, escala 0-100) donde las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro de la CdV. Las evaluaciones de seguridad se basaron en exploraciones físicas, signos vitales, e informes de efectos adversos (EA). Las mediciones se realizaron al inicio y en las semanas 2, 4, 10 y 16 del tratamiento

Análisis estadístico

Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico Stata versión 15/IC (StataCorp, 2017). El cálculo del tamaño de la muestra se realizó asumiendo una diferencia entre los brazos del estudio en la fase de seguimiento de cinco puntos AUS7 con una desviación estándar (DE) de 10 puntos, una tasa de abandono del 20% y valores de AUS7 de distribución normal. Así, se calculó que el número de pacientes necesarios (tamaño de la muestra) debía ser de 64. Las estadísticas descriptivas para variables continuas se presentaron como media y desviación estándar (DE) con distribución normal, o mediana para variables continuas sin distribución normal. Para los datos nominales, se mostraron frecuencias absolutas y relativas en cada categoría. Se considero el nivel de significancia bilateral de $p < 0,05$. Se realizó regresión lineal mixta multinivel para comparar el cambio de AUS7 desde el inicio y durante la fase de seguimiento entre respondedores y no respondedores en la semana 10, y para comparar el cambio de AUS7 y CdV durante todos los períodos de estudio entre grupos.

Se aplicó una regresión logística para comparar el control de la enfermedad (UCT ≤ 11) y se realizó una regresión logística de efectos mixtos multinivel para comparar los respondedores y la necesidad de rupatadina entre grupos. El número de EA y las tasas de incidencia entre grupos se realizaron mediante regresión de Poisson.

RESULTADOS

- Las características iniciales fueron homogéneas entre ambas ramas del estudio.

63 pacientes fueron asignados al azar (21 pacientes en A1 y 42 pacientes en B1). Finalmente, 18 pacientes en el grupo TD y 31 pacientes en el TC completaron el estudio y fueron analizados en conjunto. Las mujeres representaron el 70% (44/63) y la edad media fue de 43 años (DE=15 años). Las características iniciales (AUS7, puntuación DLQI, CU-Q₂oL y UCT), fueron similares en ambos brazos del estudio. La mediana de necesidad de medicación de rescate durante la fase de selección fue mayor en el grupo de TD (ingesta de medicación de rescate en 4 días) en comparación con el grupo de TC (ingesta de medicación de rescate en 1 día). Por el contrario, desde la perspectiva del médico, más pacientes en el grupo de TC tuvieron actividad grave de la enfermedad en comparación con el grupo de TD en la fase de selección (EGM 26,2 % frente a 9,5 %, respectivamente).

- En la semana 16, no se observó ninguna diferencia en la actividad de la enfermedad entre pacientes que reciben TC versus TD.

Al final de la fase de seguimiento (semana 16), no se cumplió el criterio de valoración principal; los pacientes que habían sido TD versus TC hasta la semana 10 tuvieron solo diferencias menores en la actividad de la enfermedad AUS7 (15,9 vs. 12,1, $p=0,122$, respectivamente). Además, en la semana 16, no se observaron diferencias en AUS7 entre los pacientes que habían logrado una respuesta completa (AUS7=0) versus aquellos sin respuesta, al final de la fase de tratamiento (semana 10). La AUS7 de los pacientes con TD tratados previamente disminuyó ligeramente, junto con un aumento de toma de rupatadina, mientras que la AUS7 del grupo TC previamente tratado aumentó, junto con una disminución de rupatadina. Esto

se reflejó en la CdV relacionada con la UCE, que mejoró ligeramente en pacientes previamente TD con un aumento de necesidad de rupatadina y posteriormente empeoró ligeramente en pacientes previamente TC, junto con una disminución de toma de rupatadina. No se observaron diferencias en la actividad de la enfermedad con EGM, UCT o CdV.

- La dosis adicional de rupatadina hasta la semana 10 no mejoró la AUS7, pero aumentó el número de pacientes con respuesta completa.

Todos los pacientes en TD cambiaron a una dosis simulada (A2) en la semana 4, lo que significó que permanecieron con el mismo esquema. En el grupo de TC, 36 pacientes cambiaron al grupo de dosis real (B2). La dosis adicional de rupatadina no mejoró significativamente la AUS7 entre la semana 4 y la semana 10; esto también fue igual para la dosis simulada. Sin embargo, en la semana 10, el aumento de la dosis de rupatadina de 10 a 20 mg generó un aumento de pacientes con respuesta completa (22 %, $p=0,049$). Además, hubo una proporción de pacientes (42 %) con una puntuación UCT de ≥ 12 (enfermedad bien controlada) en el grupo de TC en la semana 10.

- Rupatadina en TC dio como resultado una actividad de la enfermedad significativamente mejor en comparación con el TD en la semana 4.

Al inicio del estudio, los pacientes tenían AUS7 comparable en ambos brazos de tratamiento; en la semana 4, la AUS7 media había mejorado significativamente en el grupo de TC versus TD (10 frente a 18,6; $p=0,001$), respectivamente. Al igual que con los resultados de la AUS7, la CdV relacionada con la UCE mejoró significativamente con el TC versus el TD en la semana 4 (DLQI 4,8 versus 7,6; $p=0,047$), respectivamente.

- El perfil de seguridad fue similar entre los grupos de TC y TD.

No hubo diferencias significativas entre TD versus TC en la frecuencia de EA. En el grupo de tratamiento con 20 mg de rupatadina/día y en el grupo de 10 mg de rupatadina a demanda, los EA más comunes fueron cansancio y cefalea, respectivamente. La fatiga no aumentó con TC ni con mayor dosis de rupatadina. La cefalea apareció más comúnmente en mujeres. La tasa de incidencia de EA en el grupo de 20 mg de rupatadina/día y de 10 mg de rupatadina TD fue de 11,83 por 100 personas-semanas y 9,96 por 100 personas-semanas respectivamente. Solo hubo un dolor epigástrico que no se atribuyó con la medicación del estudio.

COMENTARIO FINAL

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, muy bien realizado desde el punto de vista metodológico. Donde se comparan el tratamiento con rupatadina a demanda versus tratamiento continuo para el control de la UCE. Además, se estudia el efecto del aumento de dosis y los posibles efectos modificadores de la UCE.

Al final de la fase de seguimiento, en la semana 16, no se cumplió con lo esperado por los autores en el criterio de valoración principal, que fue el de comparar una posible mejoría en la actividad de la UCE medida por AUS7 entre los pacientes que habían recibido rupatadina en TD versus TC. Es posible que se hayan pasado por alto algunos efectos positivos de la dosis adicional o los efectos modificadores de la enfermedad, y que los mismos autores expliquen como limitación del estudio.

Por el contrario, se cumplieron los objetivos secundarios en la fase de tratamiento (de la semana 2-10) y los pacientes tratados con rupatadina TC mejoraron significativamente la actividad de la enfermedad en comparación con TD, continuando esta mejoría hasta que se suspendió el tratamiento. La dosis adicional de rupatadina no mejoró su eficacia, pero aumentó el número de pacientes con respuesta completa. Sin embargo, una vez finalizado el tratamiento, la rupatadina no produjo ningún efecto modificador de la enfermedad a largo plazo en la UCE, como ya se ha mencionado.

En conclusión, es recomendable tratar a los pacientes con UCE con rupatadina diaria en lugar de a demanda, posiblemente porque si se toma la rupatadina sólo cuando la histamina ya se ha liberado y se han activado sus receptores, este anti-H₁ podría ser menos eficaz.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66. doi:10.1111/all.15090
2. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):226-36. doi:10.1111/bjd.19561
3. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy*. 2009;64(4):605-12. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01913.x
4. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to- treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):676-82. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.047
5. AP Ltd. Rupatadine 1 mg/ml Oral Solution. EMC; 2022.
6. AP Ltd. Rupatadine 10 mg Tablets. EMC; 2022.
7. Muñoz-Cano R, Ainsua-Enrich E, Torres-Atencio I, et al. Effects of rupatadine on platelet-activating factor-induced human mast cell degranulation compared with desloratadine and levocetirizine (the MASPAF study). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(3):161-8. doi:10.18176/jiaci.0117
8. Krause K, Giménez-Arnau A, Martínez-Escala E, et al. Platelet-activating factor (PAF) induces wheal and flare skin reactions independent of mast cell degranulation. *Allergy*. 2013;68(2):256-8. doi:10.1111/all.12083
9. Giménez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):1088-91. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03289.x