



Chronisch spontane urticaria en de auto-immune hypothese

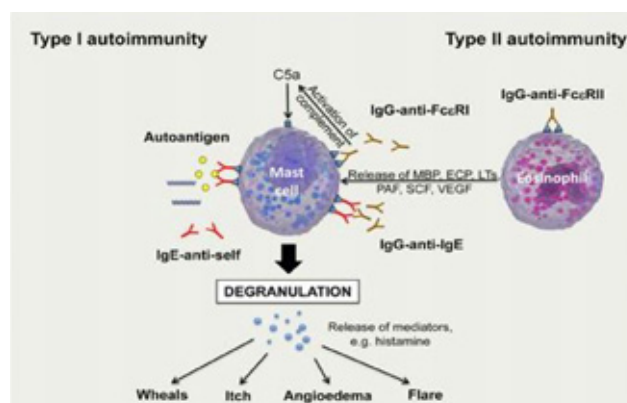
Y. Mostmans

In dit artikel worden de auto-immune (AI) mechanismen weergegeven in chronische spontane urticaria (CSU) en de weerslag hiervan op het (toekomstig) therapeutisch landschap. Op basis van de Gell en Coombs-classificatie voor hypersensitiviteit (HS) worden hiervoor twee fenotypes gepostuleerd. Een type 1 HS reactie waarbij eigen antigenen ('autoantigenen') crosslinken aan IgE op mastcellen met vrijstelling van vasoactieve mediators als gevolg; en een type II HS reactie waarbij antilichamen binden aan het antigen op een target cel. Door de patiënten te classificeren naargelang hun AI-fenotype, kan het mogelijk worden in de toekomst hun respons op een bepaalde behandeling te voorspellen.

Chronische spontane urticaria (CSU) is een veelvoorkomende (prevalentie 0,5-1%), heterogene inflammatoire huidaandoening gekenmerkt door recurrenente, transiënte plaques ('galbulten') en/of angio-oedeem gedurende meer dan 6 weken. In het verleden ging men vaak uit van een onderliggende allergische oorzaak, hoewel een aanvullende allergologische oppuntstelling veelal negatief bleek. De laatste decennia echter is er steeds meer wetenschappelijke evidentie voor een onderliggende auto-immune (AI) oorzaak van de aandoening.

Verschiedende mechanismen zijn in het verleden reeds onderzocht in de pathogenese van CSU, zijnde allergie, infecties, voedselintoleranties, de coagulatiecascade en genetische factoren. [1] De laatste decennia echter, worden AI-mechanismen van mastcelactivatie in de huid vooropgesteld als 1 van de frequentere onderliggende oorzaken. Hierbij worden twee fenotypes op basis van de Gell en Coombs-classificatie voor hypersensitiviteit (HS) vooropgesteld als potentiële AI mechanismen (figuur 1) [2]:

Een type 1 HS reactie waarbij eigen antigenen ('autoantigenen') crosslinken aan IgE op mastcellen en basofielen met vrijstelling van vasoactieve mediators als gevolg. Dit mechanisme van autoallergie werd vooropgesteld na de vondst van IgE autoantilichamen (AAL) tegen microsomale thyroïdantigenen (thyroperoxidase (TPO)) in het serum van CSU patiënten. [3] Een type II HS reactie waarbij antilichamen, meestal IgG of IgM, binden aan het antigen op een target cel. Deze hypothese werd naar voor geschoven na het vinden van IgG-AAL tegen IgE in het serum van patiënten met CSU. [4-6] Meer specifiek werden IgG-anti-FcεRII/CD23-AAL geïdentificeerd die mastceldegranulatie kunnen induceren via activatie van eosinofielen met een vrijstelling van major basic protein (MBP) en andere mastcelsecretagogen als gevolg. [7]



Figuur 1. Potentiële auto-immune mechanismen van mastcelactivatie in chronisch spontane urticaria.

Aangezien de etiologie van CSU onvoldoende gekend is, bestaat er voorlopig nog geen curatieve behandeling. De huidige richtlijnen voor behandeling bestaan erin de symptomen te controleren en te voorkomen, alsook de levenskwaliteit van de patiënten te verhogen (figuur 2). [1,8] Een systematische review en meta-analyse toonde aan dat enkel 39% van de CSU-patiënten op standaard doses H₁-antihistaminica reageerden en 63% van de patiënten die niet reageerden, verbeterde na het verhogen van de dosis. Hoewel een aanvulling met omalizumab een goede derdelijns therapie voor CSU is, zien we dat niet alle patiënten even snel en even goed reageren op de behandeling. Door de patiënten te classificeren naargelang hun AI-fenotype (zoals hierboven geschetst), kan het mogelijk worden in de toekomst hun respons op een bepaalde behandeling te voorspellen. Zo heeft men bijvoorbeeld gezien dat meer dan de helft van alle omalizumab-behandelde patiënten met CSU symptoomvrij zijn bin-

Tabel 1. Overzicht van bestaande en actueel onderzochte biologische en niet-biologische immunomodulerende geneesmiddelen voor chronisch urticaria.

Bestaande geneesmiddelen en hun eventueel off-label gebruik in CU

Geneesmiddel	Werkingsmechanisme	Licentie voor CU	Wetenschappelijke evidentie	Dosering in CU	Neveneffecten
Omalizumab	Anti-IgE mAL	Enkel in CSU	RCT's (CSU en CIndU), verschillende studies, case series en case reports	150-300 mg SC elke 4 weken (off label studies tot 600mg elke 2 weken)	Reacties thv injectie site, virale infecties, sinusitis, hoofdpijn, faryngitis
Benralizumab	Anti-IL-5 receptor mAL	Nee	'single-blinded' studie, niet gerandomiseerd (CSU)*	30 mg SC elke maand gedurende 3 maanden	Hoofdpijn, faryngitis, pyrexie, HS reacties
Mepolizumab	Anti-IL-5 mAL	Nee	Case report, open-label pilot studie*	100 mg SC elke 4 weken 16 weken of op week 0,2,4,6,8	Reacties thv injectie site, hoofdpijn, HS reacties
Reslizumab	Anti-IL-5 mAL	Nee	Case report (CSU en CIndU)	300 mg/m IV	Orofaryngeale pijn, maligne tumoren, anafylaxie, AL respons op behandeling
Dupilumab	Anti-IL-4/13 mAL	Nee	Case series, RCTs* (CSU en CIndU)	600 mg oplaaddosis, nadien 300 mg SC elke 2 weken	HS reacties, eosinofilie, infecties, reacties thv injectie site, conjunctivitis
Adalimumab Etanercept Infliximab	TNA- α inhibitie	Nee	Enkele studies (CSU en CIndU)	Adalimumab: 40 mg SC 2x/m Etanercept: 25-50 mg/w SC of 2x/w voor 3-35 maanden Infliximab 5mg/kg/6w SC	Pyrexie, hepatitis, sarcoidosis, maligniteit, demyelinisatie, DVT, Stevens-Johnson syndroom
Rituximab	Anti-CD20 AL	Nee	Enkele case reports	1000 mg IV 2x met 2-4 weken interval of 375 mg/m ²	Ernstige infusie-gerelateerde reacties, maligniteit, infectie, HBV reactivatie
Canakinumab Rilonacept Anakinra	Anti-IL-1 AL	Nee	RCTs* (CSU en CIndU), case reports	Canakinumab SC 150 mg Rilonacept SC 160-320 mg/w Anakinra SC 100 mg/w	Infecties, reactivatie latente hepatitis, lymfoom, vertigo
Abatacept	T-cell costimulatie modulator	Nee	Open-label pilot studie*	IV 4 dosissen (week 0,2,4,8)	Ernstige infecties, lymfoom
IV Ig	Immunomodulatie	Nee	Case reports, case series	0.2-0.5 mg/kg/d IV 1-5 dagen of 2 g/kg IV elke 4-6 weken	Anafylaxie bij IgA deficienties, nierfalen, trombose, vasculitis, aseptische meningitis, hoofdpijn
Cyclosporine	Calcineurine inhibitie	Nee	RCTs, case-control studies, case series, case report	1-5 mg/kg/d	Nausea, gingivale hypertrofie, nierfalen, perifere neuropathie, hypertensie, hirsutisme, hoofdpijn
Methotrexaat	Dihydrofolaat reductase inhibitie	Nee	RCTs, case series, case reports	15 mg/week of 0.2 mg/kg/week	Leverfalen, nausea, hoofdpijn, infecties
Azathioprine	Inhibitie van purine synthese	Nee	RCTs, case series, case report	1 mg/kg/d (50-150 mg/d)	Infectie, nausea, diarree, cytopenie
Mycofenolaat Mofetil	Inosine-5-monophosphate dehydrogenase inhibitie	Nee	Open-label ongecontroleerde studie, case series, case report	1000-6000 mg/d	Virale gastroenteritis, gastrointestinale intolerantie
Plasmaferese	Immunomodulatie	Nee	Case series, case report	3000-6900 mL/sessie	Hypocalciëmie, urticaria
Tranexamine zuur	Antifibrinolytisch	Nee	Weinig studies (CSU en CIndU), RCTs*	1.25-4 g/d PO	Visuele defecten, tromboembolie en anafylaxie. In >10%: hoofdpijn
Chloroquine	Immunomodulatie	Nee	RCT, case report	?	Nausea, diarree, hoofdpijn
Colchicine	Inhibitie van neutrofielen chemotaxis	Nee	RCT, case report	0.5-1 mg/d	Diarree, hematurie
Sulfasalazine	Anti-inflammatoir/-biotisch, immunosuppressie	Nee	Case series, case report	2000-4000 mg/d	Leukopenie, rabdomyolyse, leverfalen
Dapsone	Diaminodiphenyl sulfone antibiotica	Nee	RCT, case series, case report	50-100 mg/d	Nausea, neuropathie, virale infectie
Montelukast	Leukotriëen-D4-receptor antagonist	Nee	RCT, case series, case report	5-20 mg/d	Duizeligheid, vermoeidheid

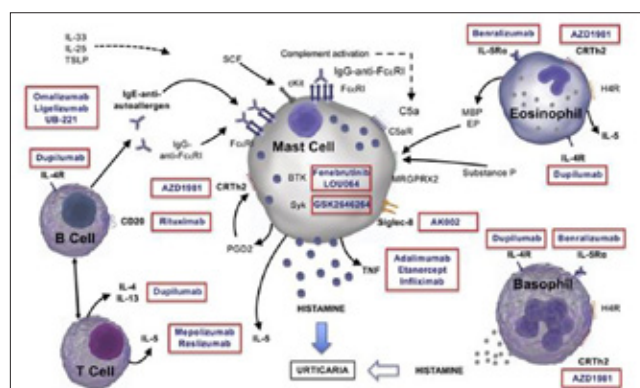
Geneesmiddelen onder investigatie

Geneesmiddel	Werkingsmechanisme	Licentie voor CU	Wetenschappelijke evidentie	Dosering in CU	Neveneffecten
Ligelizumab	Anti-IgE-mAL 40-tot 50x hogere affiniteit voor IgE tov omalizumab	Nee	RCTs*	24 mg, 72 mg, of 240 mg SC elke 4 weken 5 maanden	BLW en OLW infecties, hoofdpijn, reacties thv injectie site
Fenebrutinib	Bruton tyrosine kinase inhibitor mAL	Nee	RCT*	PO, 2x/d 56 dagen	BLW infecties, nausea, hoofdpijn, anemie
UB-221	Anti-IgE-AL 8x hogere bindingsaffiniteit voor IgE tov omalizumab	Nee	Fase-1 open-label studie*	?	?
AK002	Anti-siglec-8-mAL	Nee	Fase-2a open-label studie*	?	?
AZD1981	CRTh2-antagonist	Nee	Fase-2a RCT*	PO	?
GSK2646264	Syk-inhibitor	Nee	RCT*	0.5% en 1% crème	?

*Nog niet afgerond

Afkortingen gebruikt in tabel: AL: antilichaam; BLW: bovenste luchtweginfectie; CindU: chronisch geïnduceerde urticaria; CSU: chronisch spontane urticaria; CU: chronisch urticaria; DVT: diep veneuze trombose; HBV: hepatitis B virus; HS: hypersensitiviteit; Ig: immunoglobulines; IL: interleukine; IV: intraveneus; kg: kilogram; mAL: monokonaal antilichaam; mg: milligram; OLW: onderste luchtweginfectie; PO: per oraal; RCT: randomized controlled trial; SC: subcutaan; TNA: tumor necrosis factor

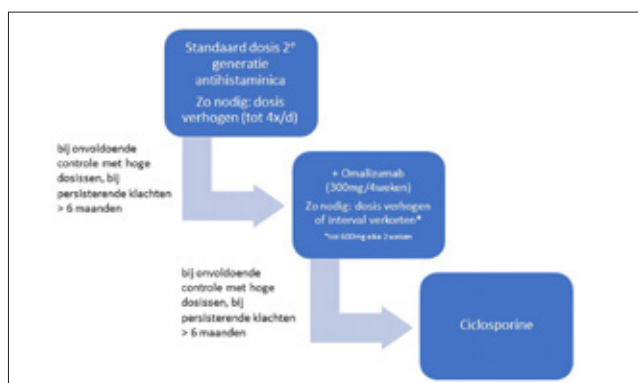
nen de eerste week na eerste injectie. Dit is overeenkomstig de bovenvermelde type I HS reactie waar omalizumab snel bindt aan vrije IgE-AAL, deze neutraliseert en omalizumab-IgE immuuncomplexen vormen die op hun buurt autoantigenen kunnen binden en zo mastcelactivatie kunnen verhinderen. [9] Echter bij de patiënten die niet of traag reageren op omalizumab vermoedt men eerder een type II AI mechanisme in het fysiopathologische proces. Immers deze patiënten verliezen maar traag membraangebonden IgE en bijgevolg ook FcεRI van mastcellen in de huid waardoor ze minder vatbaar zijn voor een mastcelactivatie door IgG-anti-IgE en IgG-anti-FcεRI. Desalniettemin zijn er enkele kanttekeningen bij deze AI-hypothese te maken. Enerzijds zijn er anti-FcεRI AAL gevonden in gezonde vrijwilligers, die dan weer verklaard kunnen worden door het concept van 'conditionele auto-immuniteit'. Hiermee suggereert men dat deze AAL enkel CSU kunnen veroorzaken onder specifieke omstandigheden en dat deze AAL in de toekomst pathogeen kunnen worden, afhankelijk van de FcεRI bezetting door zijn natuurlijk ligand, i.e. IgE. [10]



Figuur 3. Potentiële targets van toekomstige geneesmiddelen in chronische urticaria

Anderzijds weten we ondertussen dat de aanwezigheid van AAL niet noodzakelijk tot klinische manifestaties hoeft te leiden, zoals blijkt uit patiënten met reumatische en allergische aandoeningen en dat deze AAL dus ook als niet-functioneel beschouwd kunnen worden. [11]

Hoewel omalizumab een goede derdelijns therapie voor CSU is, zijn er nog steeds patiënten die een intolerantie blijken te hebben voor de vernoemde medicatie. [12] Daarom zijn veilige en effectieve alternatieven nodig. Tabel 1 is een weergave van alle relevante bestaande en toekomstige immunomodulerende behandelingen voor CSU. [13,14] Hoewel de mastcel steeds beschouwd werd als de effector cel in CSU-pathogenese, blijkt uit recenter onderzoek dat deze cel dermate communiceert met andere cellen waardoor het therapeutisch landschap in de toekomst enorm verruimd kan worden (Figuur 3). [14] Zoals reeds gekend en geïdentificeerd bij andere AI-aandoeningen (lupus, sclerodermie), toont recent onderzoek dat endotheel-



Figuur 2. Huidige behandelingsrichtlijnen van chronisch spontane urticaria.

cellen eveneens een belangrijke rol spelen in de pathogenese van CSU. [15] Ook deze kennis kan in de toekomst leiden naar nieuwe therapeutische targets ter behandeling van CSU. [14]

Desalniettemin zijn alle bestaande behandelingen alsook de actueel onderzochte behandelingen, weergegeven in tabel 1, gericht op het controleren van de symptomen, niet op genezing van de ziekte. Het bereiken van remissie met deze behandelingen ligt meestal aan een spontane resolutie van de ziekte eerder dan aan een curatief, ziekte-modificerend effect van de behandeling. De bovenstaande besproken recente inzichten in etiopathogenese bieden de mogelijkheid nieuwe (mogelijks curatieve) behandelingen te ontwikkelen. In CSU veroorzaakt door IgE-AAL, zou in theorie specifieke immunotherapie met relevante autoantigenen effectief, veilig en curatief kunnen zijn. Er zijn in de toekomst dus studies nodig die deze AI-hypothese verder uitspitten. Op die manier kunnen de targets van de AAL, zijnde de autoantigenen, beter gedefinieerd worden en kan men beginnen met deze antigenen te ontwikkelen voor in vivo applicatie zowel voor diagnostische en therapeutische doeleinden. Concreet opent deze AI-hypothese de weg naar een curatief in plaats van symptomatisch beleid in CSU, wat nog steeds het ultieme doel moet zijn in de ontwikkeling van nieuwe behandelingen.

TREFWOORDEN

chronisch urticaria - auto-immuniteit – therapie

KEYWORDS

chronic urticaria – autoimmunity - therapy

LITERATUUR

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
2. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1772-81.e1.
3. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011;6(4):e14794.
4. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol*. 1988;90(2):213-7.
5. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 1991;21(6):695-704.
6. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1599-604.
7. Puccetti A, Bason C, Simeoni S, Millo E, Tinazzi E, Beri R, et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonRII/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(12):1599-607.
8. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Guterthum J, Hartmann K, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321-33.
9. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):337-42.
10. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013;68(1):27-36.
11. Hu ZD, Deng AM. Autoantibodies in pre-clinical autoimmune disease. *Clin Chim Acta*. 2014;437:14-8.
12. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924-35.
13. Holm JG, Ivyanskiy I, Thomsen SF. Use of nonbiologic treatments in antihistamine-refractory chronic urticaria: a review of published evidence. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(1):80-97.
14. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):2-12.
15. Mostmans Y, De Smedt K, Richert B, Elieh Ali Komi D, Maurer M, Michel O. Markers for the involvement of endothelial cells and the coagulation system in chronic urticaria: A systematic review. *Allergy*. 2021.

CORRESPONDENTIEADRES

Yora Mostmans

E-mail: yora.mostmans@chu-brugmann.be