



Therapieresistente chronisch spontane urticaria: handvatten voor de dagelijkse praktijk

R. Soegiharto¹, M. Alizadeh Aghdam², P. Kentie³, A.C. Knulst⁴, H. Röckmann⁵

Chronisch spontane urticaria (CSU) treft 0,5-1% van de algemene bevolking. De meeste patiënten zijn goed te behandelen met antihistaminica 1-4 maal daags. De richtlijn adviseert om bij antihistamine-refractaire CSU-patiënten, add-on te behandelen met omalizumab (anti-IgE-antilichaam) en bij onvoldoende controle over te gaan op ciclosporine. Met deze behandelstrategie kunnen de meeste patiënten goed geholpen worden, echter zien wij regelmatig patiënten die hierop onvoldoende reageren en veel last houden. Dit artikel bespreekt aandachtspunten bij de diagnostiek en behandeling van *moeilijk behandelbare CSU*.

INLEIDING

Chronisch spontane urticaria (CSU) wordt gekenmerkt door verspringende jeukende galbulten en/of angio-oedeem zonder uitlokkende factor gedurende minimaal 6 weken.

[1] CSU gaat meestal spontaan in remissie, echter is de ziekte duur onvoorspelbaar en varieert van maanden tot jaren.

[2] De pathogenese van CSU is slechts gedeeltelijk bekend. Mestcelactivatie speelt een belangrijke rol, waarbij twee pathomechanismen gesuggereerd worden: auto-allergisch (type I) en auto-immuun (type IIb). Bij auto-allergische CSU vermoedt men dat IgE-antilichamen tegen auto-allergenen de mestcel activeren, terwijl bij auto-immuun CSU IgG-lichamen tot mestcelactivatie leiden. Beide mechanismen leiden tot mestceldegranulatie en het vrijkomen van diverse specifieke mediators zoals histamine. [3] Conform de nationale en internationale richtlijn start de eerstelijnsbehandeling van CSU met tweedegeneratie niet-sederende antihistaminica. Bij onvoldoende verbetering onder een viervoudige dosering, wordt in secundaire of tertiaire centra behandeld met omalizumab, een anti-IgE monoklonaal antilichaam, in standaarddosering van 300mg/4weken. [1] De meerderheid (80%) van de CSU-patiënten heeft hierop goede of complete respons die wordt gemonitord via gevalideerde scorelijsten (UAS7 en UCT). [1,4] Bij onvoldoende ziektecontrole raadt de richtlijn aan om de omalizumab dosering te verhogen en bij persisterende klachten te vervangen door ciclosporine. [1]

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 32-jarige vrouw werd verwezen naar de polikliniek

Allergologie met persisterende klachten van CSU ondanks behandeling met levocetirizine 5mg 2dd2. Patiënte presenteert zich in de spreekkamer met sterk jeukende uitgebreide erythemateuze urticariële plaques die dagelijks aanwezig zijn, niet langer dan 24 uur op dezelfde locatie persisteren en zonder verkleuring of littekenvorming verdwijnen. De klachten ontstaan spontaan en zonder associatie met een specifieke trigger. Patiënte heeft geen bijkomende klachten zoals koorts, malaise of gewrichtspijn en geen (auto-immuun) comorbiditeiten. Additionele behandeling met omalizumab (300mg/4weken) wordt gestart. Vanwege vier maanden lang persisterend hoge ziekteactiviteit (USA7=32) bij onveranderde klinische presentatie wordt histologisch onderzoek ingezet, zonder aanwijzingen voor urticariële vasculitis of tekenen van urticaria in het kader van een auto-inflammatoir syndroom, en de dosering omalizumab verhoogd naar 600mg/4weken. Desondanks behoudt patiënte dagelijks ondraaglijke klachten en wordt na 3 maanden ciclosporine 4mg/kg/dag aan de behandeling toegevoegd. Binnen enkele dagen zijn haar klachten volledig verdwenen. In twee maanden wordt de ciclosporine dosering succesvol gereduceerd tot 2mg/kg/dag, maar bij pogingen tot dosisreductie van ciclosporine of omalizumab krijgt patiënte opnieuw last van urticae en jeukklachten (USA7=14). De huidige behandeling waarmee klachten stabiel onder controle blijven zijn levocetirizine 5mg 2dd2, omalizumab 600mg/4weken, ciclosporine 2mg/kg/dag. Na een periode van stabiele ziektecontrole zal opnieuw worden gepoogd de behandeling af te bouwen.

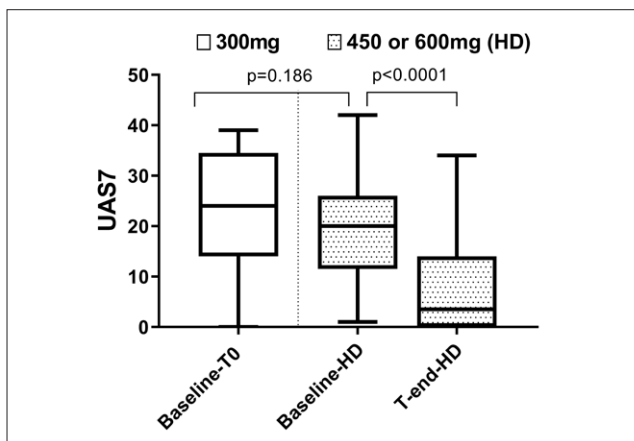
¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ Verpleegkundig specialist, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

⁴ Hoogleraar, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht



Figuur 1. Ziekteactiviteit in patiënten met verhoogde dosis omalizumab. Afkortingen: HD, verhoogde dosis; UAS7, urticaria activiteit score. Ziekteactiviteit is uitgedrukt in UAS7 scores. Baseline-To: voor start standaard dosis omalizumab; mediane UAS7=24 (IQR 14-34.5). Baseline-HD: voor start verhoogde dosis omalizumab (450 of 600mg); mediane UAS7=20 (IQR 11.3-26). T-end-HD: einde verhoogde dosis omalizumab of ten tijde van data-lock; mediane UAS7=3.3 (IQR, 0.0-14.0).

BESCHOUWING

Overweeg opnieuw de differentiaal diagnose van CSU bij onvoldoende respons op standaardtherapie

Urticaria lijkt een makkelijke diagnose à vue. Toch is het belangrijk de diagnose steeds kritisch af te wegen.

Belangrijkste differentiaal diagnoses van CSU zijn urticaria vasculitis, chronisch urticaria in het kader van auto-inflammatoire syndromen (bv *Muckle-Wells*, *Schnitzler syndroom of Still's disease*) en diverse urticariële dermatosen (o.a. *urticariële dermatitis*, *non-bulleus pemphigoid* of *Well's syndroom*). *Urticariële vasculitis* (UV) is gekenmerkt door erythemateuze vaak livide urticae die langer dan 24 uur persisteren. De histologie laat een beeld van leukocytoclastische vasculitis zien. Echter kan ook bij UV het klinisch beeld zeer lijken op klassieke urticaria of histologisch niet te onderscheiden zijn. [5] Het huidbeeld bij chronische urticaria in het kader van auto-inflammatoire syndromen is vaak niet te onderscheiden van klassieke urticaria. Het is belangrijk om klachten die hierop kunnen wijzen zoals recidiverende koorts, artralgie en/of malaise goed uit te vragen. Ook hier zijn er (zeldzame) gevallen, waarbij er geen bijkomende klachten zijn. Aanvullend lab (CRP, BSE, C4) en overleg met een immunoloog kan zinvol zijn om auto-inflammatoire syndromen uit te sluiten, als patiënten niet reageren op therapie. Verschillende dermatosen, zoals *Well's syndroom*, *non-bulleus pemphigoid*, zijn gekenmerkt door huidafwijkingen die kunnen lijken op urticariële plaques. Bij twijfel is het aan te raden laagdrempelig differentiërend aanvullend onderzoek in te zetten zoals specifiek laboratoriumonderzoek of histologie.

Therapie-escalatie bij CSU-patiënten met onvoldoende controle op standaard dosis omalizumab

Bij onvoldoende effect van omalizumab in standaard dosering adviseren nationale en internationale richtlijnen de

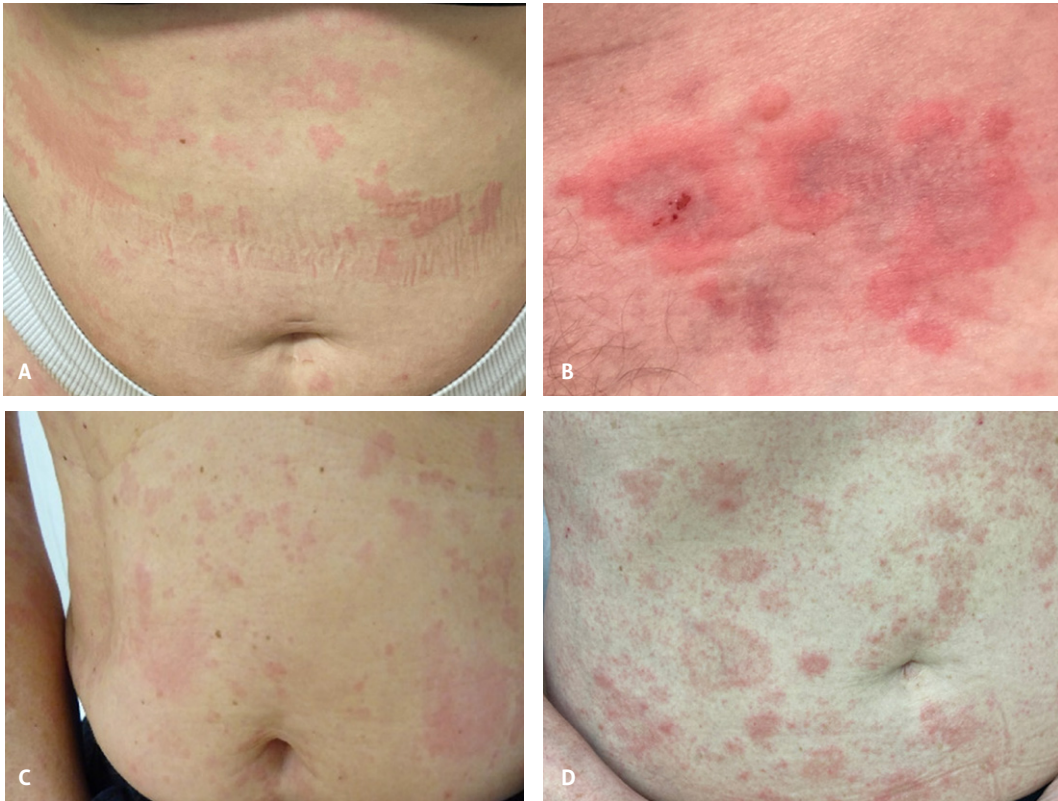
dosis te verhogen tot maximaal 600mg/2weken. Men dient zich ervan bewust te zijn en de patiënt te informeren dat het gaat om off-label gebruik. [1] Er is inmiddels veel bewijs voor effectiviteit en veiligheid van dosisverhoging bij CSU-patiënten. Een eigen studie (n= 44) liet zien, dat dosisverhoging tot een significante daling van de mediane UAS7 van 20 naar 3 (figuur 1) leidde, en bij 61% (n=27) resulteerde in complete of goede ziektecontrole. [6] In een review uit 2020 werden 9 studies geanalyseerd (n=2.286) waarbij samenvattend dosisverhoging in 32-75% van de CSU-patiënten met daarvoor onvoldoende respons op standaard dosis omalizumab leidde tot complete ziektecontrole. [4] In de praktijk wordt dosisverhoging geadviseerd bij onvoldoende verbetering op standaarddosering na 3 tot 6 maanden behandeling. Mogelijke voorspellers voor een indicatie voor een goed effect op hogere dosis omalizumab zijn een laag serum IgE, hogere leeftijd en hoog BMI. [4]

Bij onvoldoende respons op (hoge dosis) omalizumab, adviseert de internationale richtlijn om omalizumab te vervangen voor ciclosporine. [1] Men vermoedt dat patiënten met het auto-immuun CSU mechanisme minder effect hebben van anti-IgE therapie, maar eerder van ciclosporine, omdat dit onder andere de proliferatie van T- en B-cellen remt met als gevolg een verminderde productie van IgG-antilichamen. [3] Patiëntkarakteristieken, die kunnen wijzen op auto-immuun CSU en mogelijk gunstig effect op ciclosporine zijn lage serum IgE levels en een positieve basofielenactivatietest. [3]

De effectiviteit van ciclosporine in de behandeling van CSU is in een beperkt aantal studies onderzocht. Een meta-analyse (n=909) rapporteerde dat 73% van de antihistaminica-refractaire CSU patiënten vermindering van ziekteactiviteit heeft na 12 weken behandeling met ciclosporine met een dosering tussen <math><2</math> tot 5mg/kg/dag. [7] Een cross-over studie uit 2020 (n=458) onderzocht CSU patiënten met onvoldoende verbetering op zowel omalizumab als ciclosporine afzonderlijk en rapporteerde dat 73% goede ziektecontrole bereikt met een combinatie van omalizumab 300mg/4w en ciclosporine 3mg/kg/dag. [8] Bij stabiele en goede ziektecontrole kan vervolgens de dosering van ciclosporine en omalizumab stapsgewijs worden afgebouwd.

HANDVATTEN VOOR STRATEGIE BIJ MOEILIJK BEHANDELBARE PATIËNTEN MET CSU IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

- Heroverweeg zo nodig de diagnose: urticariële vasculitis/ dermatosen en urticaria in het kader van auto-inflammatoire syndromen kunnen lastig te onderscheiden zijn van CSU.
- Wees niet te terughoudend met therapie-escalatie en neem hierbij mogelijk voorspellende patiëntkarakteristieken zoals laag serum IgE, hogere leeftijd en hoog BMI in acht.



Figuur 2. Diagnosen met urticariële plaques waar differentiaal diagnostisch aan CSU gedacht kan worden.

Afkortingen: CSU, chronisch spontane urticaria.

(A) Patiënt met chronisch spontane urticaria (casus hier beschreven). (B) Patiënt met urticariële vasculitis met klinisch beeld van urticariële plaques persistent gedurende drie dagen. Diagnose bevestigd middels histologie. (C) Patiënt met Schnitzler syndroom met het klinische beeld van urticariële plaques die korter dan 24 uur aanhouden. Histologie toonde een opvallende neutrofilie, met in het lab monoclonale IgM gammopathie en een laag C4. Diagnose gesteld op basis van specifieke criteria na analyse door immunoloog. (D) Patiënt met non-bulleus bulleus pemphigoid. diagnose bevestigd via serologisch onderzoek.

Als behandeling met ciclosporine en/of omalizumab niet tot verbetering leidt, worden in de internationale richtlijn diverse andere middelen geadviseerd zoals o.a. methotrexaat, dapson, hydroxychloroquine en UVB. [1] Hoewel het wetenschappelijke bewijs voor effectiviteit van deze medicatie laag is en gebaseerd op case-series, kunnen zij effectief zijn voor de individuele patiënt.

Op dit moment worden wereldwijd verschillende fase 1, 2 en 3 klinische trials uitgevoerd met nieuwe middelen voor de behandeling met CSU, met een ander werkingsmechanisme dan omalizumab en ciclosporine. Voorbeelden hiervan zijn BTK-remmers, anti-KIT antilichamen en anti-Siglec-8 antilichamen. Op dit moment worden in Nederland trials uitgevoerd met BTK-remmers en anti-KIT antilichamen. De verwachting is dat deze nieuwe middelen effectief zullen zijn voor zowel CSU-patiënten met auto-allergisch als met auto-immuun mechanisme, omdat ze op een later moment in de mestcelactivatie-cascade aangrijpen dan anti-IgE therapie. [3] De eerste berichten over het effect van deze middelen voor patiënten met CSU lijken gunstig [3] en beschikbaarheid van nieuwe middelen in de zorg voor CSU-patiënten is te verwachten in de komende jaren.

TREFWOORDEN

Urticaria - angio-oedeem – behandeling – omalizumab - ciclosporine

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen belangenverstremgeling specifiek voor dit artikel. MAA heeft een sprekersfee ontvangen voor Novartis. ACK heeft fees ontvangen voor adviesraad activiteiten van ALK, DBV en Novartis. HR heeft fees ontvangen voor adviesraad activiteiten van Sanofi, Third Harmonic Bio en Novartis, en heeft research funding ontvangen van Pharming en Novartis.

LITERATUUR

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;77(3):734–66.
2. Balp MM, Halliday AC, Severin T, Leonard SA, Partha G, Kalra M, et al. Clinical remission of chronic spontaneous urticaria (CSU): a targeted

- literature review. Vol. 12, *Dermatology and Therapy. Adis*; 2022:15–27.
3. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocatürk E, Metz M, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. Vol. 149, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Elsevier Inc.; 2022:1819–31.
 4. Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab up dosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-world evidence. Vol. 59, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Springer; 2020:38–45.
 5. Puhl V, Bonnekoh H, Scheffel J, Hawro T, Weller K, von den Driesch P, et al. A novel histopathological scoring system to distinguish urticarial vasculitis from chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2021 Apr 1;11(2).
 6. Alizadeh Aghdam M, van den Broek F, Rijken F, Knulst AC, Röckmann H. High-dose omalizumab use in patients with chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020 Apr 1;8(4):1426-1427.e1.
 7. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018 Mar 1;6(2):586–99.
 8. Sánchez J, Alvarez L, Cardona R. Cyclosporine and omalizumab together: A new option for chronic refractory urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020 Jun 1;8(6):2101–3.

CORRESPONDENTIEADRES

Reineke Soegiharto

E-mail: R.Soegiharto@umcutrecht.nl