

Behandeling met anti-IgE van chronische idiopathische urticaria

Bron: Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.

Auteur: dr. E.F. Knol, medisch bioloog/immunoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2014;14:83-4)

Inleiding

Chronische idiopathische urticaria wordt gekenmerkt door jeukende galbulten gedurende ten minste zes weken, al of niet met angio-oedeem, zonder een duidelijke externe oorzaak. Deze aandoening heeft ernstig effect op de kwaliteit van leven en de ziekteduur is over het algemeen tussen de één en vijf jaar (maar bij circa 14% van de populatie ook langer dan vijf jaar). De eerste keus bij de behandeling zijn antihistaminica, zelfs tot viermaal de normale dagelijkse doses. Bij een slechte therapierespons kan de behandeling worden uitgebreid met leukotrienreceptorantagonisten, ciclosporine, systemische steroïden, dapson, hydroxychloroquine of methotrexaat. Over het algemeen is van deze behandelingen het klinisch effect vaak beperkt. Een van de problemen bij urticaria, inclusief de idiopathische vorm, is dat er waarschijnlijk vele verschillende subgroepen zijn, met mogelijk ook verschillende onderliggende immunopathomechanismen. Dit maakt gerichte behandeling een uitdaging. Zo is ciclosporine vooral effectief bij een subgroep van urticariapatiënten die basofiëlactiverende activiteit hebben in hun serum. Zowel mestcellen in de huid, als ook basofiele granulocyten in het bloed, lijken een rol te spelen bij urticaria. Dit blijkt onder andere uit de activatiestaat van mestcellen in de aangedane huid, de activatiestaat van basofiele granulocyten in bloed, als ook de depletie van basofiele granulocyten in het bloed van urticariapatiënten. Omalizumab (Xolair) is een gehumaniseerde antistof tegen IgE, die zeer potent IgE in het serum depleteert. Dit leidt tot een snelle daling (binnen één week) van de belading van IgE op basofiele granulocyten, als ook een verminderde expressie van de hoogaffiene Fc-receptor voor IgE (FcεRI) op deze cellen. Op mestcellen duren deze veranderingen enige maanden. Alhoewel de IgE-depletie door omalizumab indrukwekkend is, zijn de klinische effecten bij de allergische ziekten beperkt en is dit middel alleen maar in kleine subgroepen van allergische astmapatiënten geïndiceerd.

Studieopzet

In de studie wordt een fase 3-trial met omalizumab bij chronische idiopathische urticaria besproken. De studieopzet was internationaal, multicenter, gerandomiseerd en dubbelblind placebogecontroleerd. De patiënten werden gerandomiseerd in vier groepen verdeeld voor de behandeling: 75 mg, 150 mg, 300 mg en placebo. Er werd gedurende twaalf weken behandeld waarbij iedere vier weken een nieuwe dosis werd gegeven. De follow-upperiode na stoppen van de behandeling was zestien weken. De patiënten mochten tijdens de periode hun normale hoeveelheid antihistaminica gebruiken. De patiënten vulden tweemaal daags een elektronisch dagboek in met de jeukernst, aantal en grootte van galbulten, beperking van slaap en dagelijkse activiteiten, gebruik van rescuemedicatie, angio-oedeem en de *Dermatologie kwaliteit van leven-index*. Deze scores werden verder verwerkt in de UAS7 (*Urticaria activity score*) waarin de jeuk- en galbultenscores gedurende één week werd opgeteld.

Resultaten studie

Uiteindelijk zijn 322 patiënten na randomisatie behandeld van wie er 33 voor het afronden van de studie om verschillende redenen zijn gestopt. Na twaalf weken behandeling was er een, in vergelijking met placebo, significante verbetering van de jeukcores, aantal galbulten, UAS7 en de *Dermatologie kwaliteit van leven-index* bij de groepen behandeld met 150 mg en 300 mg. De klinische verbetering trad erg snel op: binnen twee weken werd de grootste klinische verbetering al bereikt. Het aantal bijwerkingen was vergelijkbaar tussen de placebo- en de verumgroepen, maar van de negen ernstige bijwerkingen waren er slechts twee in de placebogroep en vijf in de groep behandeld met 300 mg. Het effect van omalizumab was van voorbijgaande aard en vier weken na de laatste gift nam de ziekte-ernst weer langzaam toe. De klinische verbetering bleef het langste in stand in de patiëntengroep behandeld met de hoogste concentratie.

Conclusie

Omalizumab vermindert de klinische symptomen en uiting van chronische idiopathische urticaria in een patiëntengroep die ondanks H1-antihistaminica niet klinisch verbeterde. Echter het snelle verdwijnen van het effect in vergelijking met de placebogroep na stoppen van de behandeling met omalizumab geeft aan dat het onderliggende ziekteproces als zodanig (nog) niet is geremd.

Commentaar

Naast deze studie zijn er nu meerdere studies die bij verschillende vormen van chronische urticaria een snel en potent effect laten zien van omalizumab. Dit is op zichzelf al opmerkelijk, omdat de rol van IgE bij bijvoorbeeld fysische urticaria, waar druk of temperatuur-

verandering aanleiding geven tot een urticarieel beeld, niet voor de hand ligt. Ook geeft de snelle klinische verbetering in deze patiëntengroep na omalizumab aan dat het waarschijnlijk niet de mestcellen in de huid zijn die door de omalizumab worden geremd. Eerder onderzoek heeft laten zien dat pas twee maanden na omalizumab de reactiviteit van mestcellen in de huid verandert. Op dit moment zijn verschillende onderzoeksgroepen actief in het vaststellen wat de relevante aangrijpingpunten zijn van omalizumab bij chronische urticariapatiënten. Over het algemeen reageert 50% van de behandelde patiënten goed op omalizumab. Een betere voorspelling van de therapie-effecten met omalizumab in de diverse (sub)groepen van chronische urticaria is hierbij belangrijk.

Alle gepubliceerde artikelen kunt u vinden op onze website:

www.aries.nl

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.