

Gepersonaliseerde omalizumab-behandeling bij patiënten met chronische spontane urticaria – een praktische handleiding

Personalized omalizumab treatment in patients with chronic spontaneous urticaria – a practical guide

T. Niemeyer-van der Kolk¹, M.S. van Maaren², dr. M.B.A. van Doorn³

SAMENVATTING

Een belangrijke beperking bij de omalizumab-behandeling van patiënten met chronische spontane urticaria (CSU) betreft de vaste dosis en het gefixeerde doseerinterval (300 mg per 4 weken). Dit artikel biedt een praktische handleiding (algoritme) voor gepersonaliseerde omalizumab-behandeling van patiënten met CSU waarin zowel de mogelijkheid tot aanpassing van de dosis als het doseerinterval wordt beschreven. Een retrospectieve analyse in de eigen patiëntenpopulatie (n=63) liet zien dat na ophogen van de omalizumab-dosering bij patiënten met een partiële respons, 56% van deze patiënten alsnog een complete respons behaalde. Daarnaast kon bij een aanzienlijk aantal patiënten met een complete respons (n=24) het doseerinterval met succes worden verlengd naar 8 weken en de behandeling uiteindelijk worden gestaakt. Van deze patiënten bleef 58% in langdurige complete remissie. Hoewel de resultaten nog moeten worden bevestigd in een groter prospectief onderzoek is het voorgestelde algoritme reeds toepasbaar in de klinische praktijk.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2019;19:80-8)

SUMMARY

A major limitation of omalizumab treatment in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) concerns the fixed dose and dosing intervals (300 mg every 4 weeks). Tailoring the therapy to the needs of the individual patient may provide significant clinical benefit over a fixed dosing regimen. This paper provides a practical guide (algorithm) for personalized omalizumab treatment with the option of up- and down-dosing in CSU patients. A retrospective analysis of the patient population (n=63) showed that after up-dosing of the partial responders, 56% reached a complete response. In a significant number of complete responders (n=24), the dosing interval was successfully extended to eight weeks, and omalizumab was subsequently discontinued. Of those patients, 58% reached a durable complete remission. Although larger prospective clinical trials are needed to confirm our findings, the proposed algorithm can already be applied in clinical practice.

¹arts-onderzoeker, Centre for Human Drug Research, Leiden, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam, ²allergoloog, afdeling Allergologie, Erasmus MC, Rotterdam, ³dermatoloog, Centre for Human Drug Research, Leiden, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. M.B.A. van Doorn, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, 's-Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, tel.: 010-7040110, e-mailadres: m.b.a.vandoorn@erasmusmc.nl

Belangenconflict: M.B.A. van Doorn: deelname adviesraden, consultancy, sprekershonorarium, unrestricted grant en onderzoeker klinische studies voor Novartis; M.S. van Maaren: sprekershonorarium, unrestricted grant en onderzoeker klinische studie voor Novartis. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chronische spontane urticaria, dosisinterval, gepersonaliseerde behandeling, omalizumab, opdoseren, optimalisatie dosering.

Keywords: chronic spontaneous urticaria, dose optimization, dosing interval, omalizumab, personalized treatment, up-dosing.

ONTVANGEN 25 OKTOBER 2018, GEACCEPTEERD 9 APRIL 2019

INLEIDING

Chronische spontane urticaria (CSU) kenmerkt zich door het spontaan optreden van recidiverende rode jeukende en/of brandende kwaddels (urticae) met of zonder angio-oedeem gedurende meer dan 6 weken. Een subgroep van deze patiënten heeft naast CSU ook een induceerbare vorm van urticaria (chronische induceerbare urticaria, CINDU), waarbij de kwaddels uitgelokt kunnen worden door bijvoorbeeld druk, wrijving, warmte of koude.¹ CSU heeft een grote impact op de kwaliteit van leven van patiënten. Voornamelijk als gevolg van de hevige jeuk hebben patiënten slaapproblemen en functioneren zij hierdoor overdag slechter. Daarnaast kunnen ze zich erg onzeker voelen door de zichtbare huidafwijkingen, wat kan leiden tot angst en depressieklachten. Verder hebben patiënten met CSU vaak een verminderde arbeidsproductiviteit, een hoog ziekteverzuim en hogere zorgkosten.^{2,3}

De behandeling van CSU, zoals beschreven in de (inter)nationale richtlijnen, bestaat uit een zogenoemde 'stepped care'-benadering. De eerste stap betreft het opdoseren van tweedegeratie H1-antihistaminica (AH) tot een viervoudige verhoging van de geregistreerde dosering (bijvoorbeeld levocetirizine tweemaal daags 5 mg). Uit onderzoek is gebleken dat deze opgehoogde dosering bij een aanzienlijk deel van de patiënten (ongeveer een derde) tot onvoldoende vermindering van de symptomen leidt.⁴ Een korte stootkuur met orale corticosteroiden kan worden toegevoegd aan de eerste stap bij onvoldoende effectiviteit van AH alleen. Wanneer de ziekteactiviteit (gemeten met de gevalideerde urticaria-vragenlijsten Urticaria Activiteit Score (UAS), Urticaria Controle Test (UCT) en indien van toepassing Angio-oedeem Activiteit Scores (AAS)) ondanks bovengenoemde stappen hoog blijft (bij een lage ziektegerelateerde kwaliteit van leven, gemeten met de Dermatology Life Quality Index (DLQI)), komt de patiënt in aanmerking voor aanvullende omalizumab-behandeling. Voor de UAS geldt dat deze ≥ 16 (matig tot ernstig) moet zijn. Tijdens de omalizumab-behandeling wordt geadviseerd de AH in opgehoogde dosering (voor zover dit wordt getolereerd) te continueren.¹

Omalizumab is een gehumaniseerd anti-IgE-antilichaam dat zeer effectief is gebleken bij de behandeling van CSU in verschillende gerandomiseerde klinische studies. Dit heeft geleid tot de registratie voor deze indicatie in 2014.⁵⁻⁸ Omalizumab verhindert de binding van vrij IgE aan de hoog-affiene FC ϵ RI-receptor op mestcellen en basofielen door de FC-regio van het vrije IgE te blokkeren. Het werkingsmechanisme bij patiënten met CSU is nog niet volledig opgehelderd. Mogelijke mechanismen zijn het wegvangen van IgE-auto-antilichamen bij zogenoemde

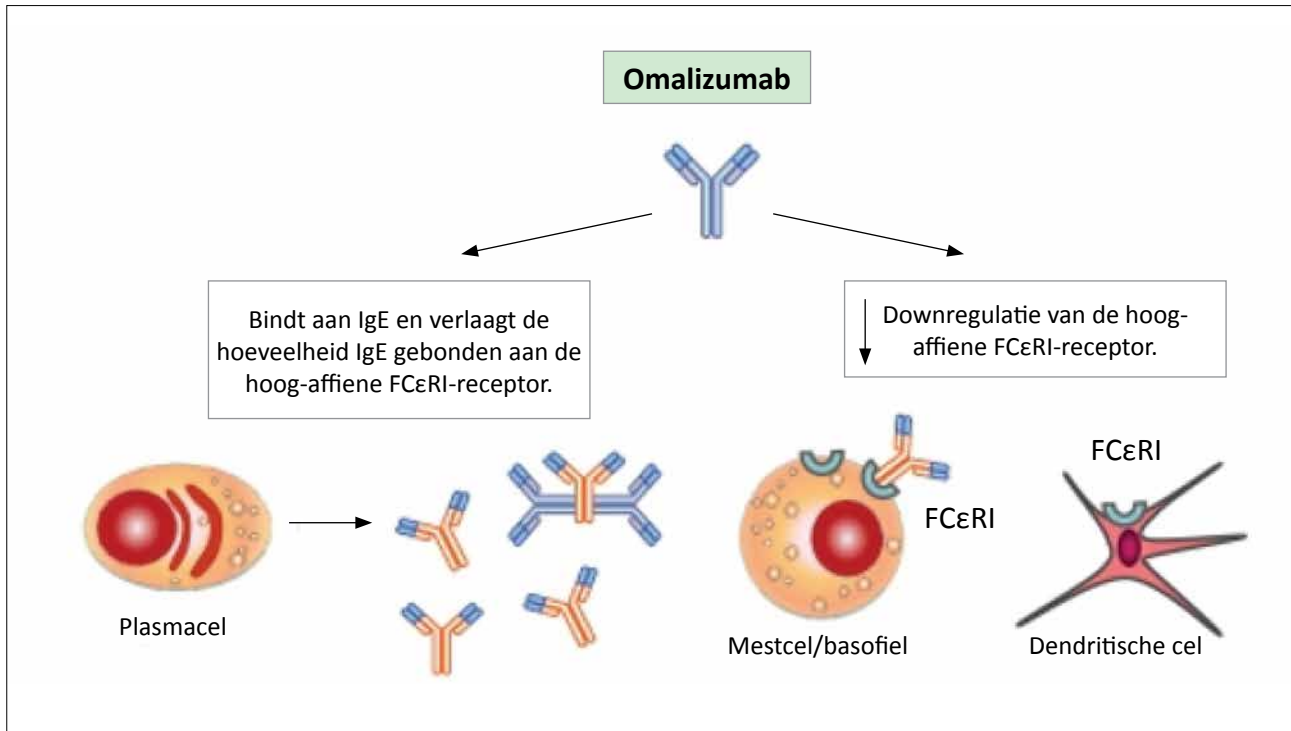
'auto-allergische' patiënten en de geleidelijke downregulatie van de FC ϵ RI-receptor op de mestcel en basofiele granulocyt bij zogenoemde 'auto-immuun'-patiënten, welke circulerende IgG-antilichamen hebben tegen IgE en/of de hoog-affiene FC ϵ RI-receptor (zie *Figuur 1*).^{9,10}

Het advies van de meest recentelijke internationale CSU-richtlijn en de nationale richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is om te starten met 300 mg (2 subcutane injecties van 150 mg) per 4 weken en vervolgens regelmatig de ziekteactiviteit te evalueren met gevalideerde vragenlijsten.¹¹⁻¹³ Omdat de omalizumab-behandeling in de klinische studies maximaal 6 maanden bedroeg, is het onduidelijk wat de vervolgstappen in de behandeling kunnen zijn (standaarddosering continueren, aanpassen van de dosis of doseringsintervallen). Vanuit de reumatologie is bekend dat het verlagen van de dosering van biologicals bij patiënten met minimaal actieve reumatoïde artritis in vele gevallen mogelijk blijkt zonder verlies van effectiviteit.^{14,15} Recentelijk zijn ook vergelijkbare bevindingen gedaan bij de behandeling met verschillende biologicals bij patiënten met stabiele plaque-psoriasis.¹⁶

Met deze kennis uit de praktijk dat een deel van de CSU-patiënten onvoldoende reageert op de standaarddosering van 300 mg per 4 weken werd in het Erasmus MC een behandelingschema met omalizumab opgesteld met zowel de optie tot verhoging van de dosering als aanpassing van het doseringsinterval om zo voor iedere patiënt een optimale behandeling te bewerkstelligen. Daarnaast kan het verlengen van het doseerinterval leiden tot een significante kostenbesparing. Het behandelingschema en een retrospectieve analyse van deze strategie kunt u tezamen met een advies voor toepassing in de praktijk vinden in dit artikel. Dit nieuwe concept werd recentelijk gepubliceerd in *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*.¹⁷

BEHANDELSHEMA

Volgens het gepersonaliseerde behandelingschema met omalizumab starten alle patiënten met de standaarddosering van 300 mg per 4 weken (zie *Figuur 2* op pagina 83). Na 12 weken (doseringen op t=0, 4 en 8 weken) wordt het effect van de behandeling geëvalueerd middels de gevalideerde urticaria-activiteitscore over 7 dagen (UAS7; (zie *Figuur 3* op pagina 84)).¹⁸ In geval van complete remissie (UAS7=0) kan de patiënt overgaan op een afbouwschema. Hierbij wordt het doseringsinterval na elke dosering stapsgewijs met een week verlengd, zolang de patiënt in remissie blijft. Indien na een verlenging van het interval de klachten terugkeren (UAS7>0, vaak aan het einde van het interval) kan direct worden terugge-



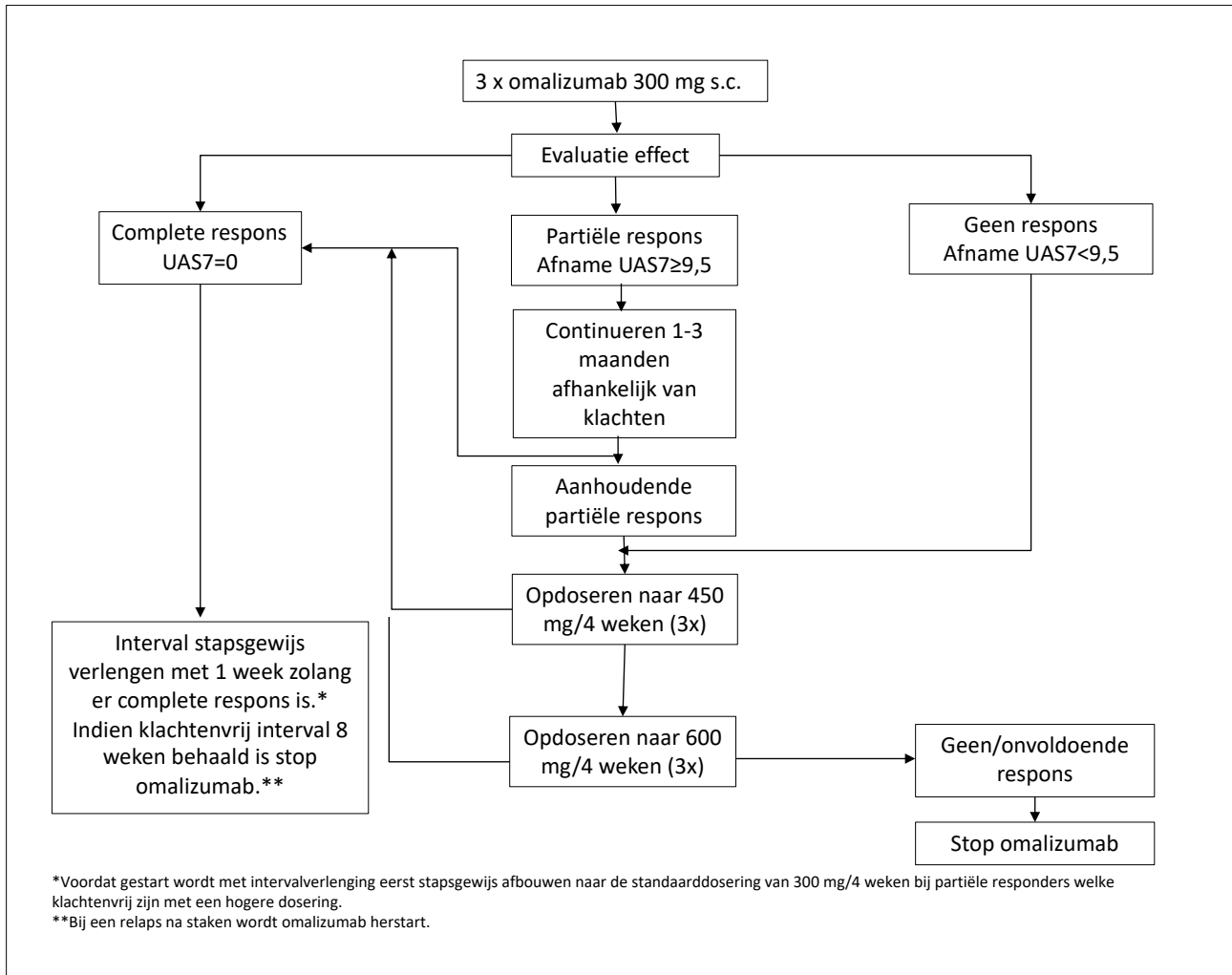
FIGUUR 1. Werkingsmechanisme omalizumab.

keerd naar het vorige klachtenvrije interval. Verlenging van het interval kan opnieuw worden geprobeerd wanneer de patiënt wederom volledig klachtenvrij is (UAS7=0). Indien na stapsgewijze afbouw een volledig klachtenvrij interval van 8 weken wordt bereikt, zal de omalizumab-behandeling op proef worden gestaakt. Patiënten worden geïnstrueerd de opgehoogde dosering AH tijdens het afbouwschema, en gedurende minimaal 3 maanden na stop van de omalizumab te continueren en deze vervolgens langzaam af te bouwen. Bij terugkeer van de klachten kan de omalizumab-behandeling opnieuw worden gestart. In geval van partiële remissie na 12 weken, UAS7>0, maar wel een minimale klinisch relevante afname van UAS7≥9,5 ten opzichte van de baseline, kan de standaarddosering van 300 mg gecontinueerd worden gedurende 4-12 weken, afhankelijk van de ernst van de resterende klachten. Bij complete remissie na deze periode kan vervolgens worden overgegaan op hetzelfde afbouwschema. In het geval dat klachten enkel in de vierde week na de toediening van omalizumab optreden, kan (tijdelijk) voor een korter doseerinterval van 3 weken worden gekozen. In geval van een persisterende partiële respons gedurende het volledige interval van 4 weken, kan de dosering omalizumab stapsgewijs worden verhoogd. Hierbij zal de dosering in eerste instantie worden opgehoogd naar 450 mg per 4 weken. Hierna kan bij onvoldoende effectiviteit na minimaal 3 toedieningen wor-

den opgedoseerd tot maximaal 600 mg per 4 of 3 weken, afhankelijk van het klachtenpatroon. Bij complete remissie zal allereerst worden geprobeerd om stapsgewijs terug te keren naar de standaarddosering van 300 mg per 4 weken alvorens te starten met de doseerintervalverlenging. Non-responders na 3 toedieningen (12 weken), gedefinieerd als afname van UAS7<9,5, kunnen direct opgedoseerd worden. Wanneer ondanks het opdosen tot maximaal 600 mg per 4 of 3 weken onvoldoende effectiviteit wordt bereikt, zal de omalizumab-behandeling worden gestaakt en gekozen worden voor een alternatieve behandeling, bij voorkeur ciclosporine zoals beschreven in de nationale en internationale richtlijnen.¹ Vanwege het krachtige immuunsuppressieve effect en het ongunstige bijwerkingenprofiel van ciclosporine is dit middel geen eerste keuze bij patiënten met therapieresistente urticaria.

RETROSPECTIEVE ANALYSE PRAKTIJK

In de periode tussen oktober 2014 en november 2017 werden 63 patiënten met CSU in het Erasmus MC te Rotterdam behandeld volgens het bovengenoemde schema met de mogelijkheid om individuele aanpassingen te maken (zie *Figuur 3* op pagina 84). Alle patiënten hadden persisterende hoge UAS7-scores (≥16) bij het gebruik van een viervoudige dosis AH alvorens werd gestart met de omalizumab-behandeling (zie *Tabel 1* op pagina 86). Na 12 weken waren 34



FIGUUR 2. Behandelingschema omalizumab.

patiënten (54%) in complete remissie, waarvan er 15 snelle responders waren (klachtenvrij na de eerste dosering van 300 mg) en 19 langzame responders (klachtenvrij na ≥ 2 doseringen van 300 mg). Daarnaast was 40,3% (25 patiënten) in partiële remissie en 1 patiënt (1,6%) had geen respons. Drie patiënten hadden een overgevoeligheidsreactie na de eerste dosering met omalizumab en de behandeling werd derhalve niet voortgezet. De patiënten in partiële remissie doorliepen allen het opdoseerschema volgens het algoritme zoals beschreven. Uiteindelijk leidde dit bij 14 van de 25 patiënten (56%) tot een complete remissie (zie *Figuur 4* op pagina 85). Van deze 14 patiënten bereikten 6 patiënten dit door de standaarddosering van 300 mg per 4 weken langer te continueren, 4 door de dosering op te hogen en de laatste 4 door de dosering op te hogen in combinatie met een korter doseerinterval van 3 weken. Van de overige 11 patiënten zaten er 6 ten tijde van de analyse nog in het opdoseerschema, 1 patiënt was 'lost to follow-up', bij 1 patiënt was de behandeling gestaakt in verband met een zwanger-

schapswens, 2 patiënten hadden resterende jeukklachten zonder huidafwijkingen en 1 patiënt werd behandeld met de hoogste dosering van 600 mg/3 weken en was hiermee in partiële remissie. Ondanks het feit dat complete remissie bij deze patiënt niet werd behaald (UAS7-scores van 5-10) verbeterde de kwaliteit van leven aanzienlijk en werd besloten de behandeling te vervolgen. De initiële non-responder werd allereerst behandeld met een stootkuur prednison voor de omalizumab-behandeling werd hervat. Hierbij werd afgeweken van het behandelingschema (niet direct opgedoseerd) in verband met de hevigheid van de klachten. Na herstart van de omalizumab-behandeling bereikte deze patiënt alsnog complete remissie. Er werd door geen van de opgedoseerde patiënten bijwerkingen gemeld die aan de omalizumab-behandeling konden worden gerelateerd. Van de 63 patiënten doorliepen 24 het volledige afbouwschema tot en met het staken van de omalizumab-behandeling. Veertien patiënten (58%) bleven hierbij in complete remissie, met een gemiddelde klachtenvrij periode op het

Urticaria Activiteits Score

Deze score wordt gedurende een week bijgehouden.
U geeft dagelijks een cijfer (0-6) volgens onderstaande criteria:

Score	Aantal galbulten afgelopen 24 uur	Jeuk afgelopen 24 uur
0	Geen	Geen
1	Mild (1-20)	Mild (aanwezig maar niet hinderlijk)
2	Matig (21-50)	Matig (hinderlijk, maar dagelijkse activiteiten en slapen niet belemmerd)
3	Ernstig (>50 OF grote samengevloeiende gebieden)	Ernstig (slapen en dagelijkse activiteiten worden belemmerd)

Datum	Score galbulten	Score jeuk	Totaal score
1:			
2:			
3:			
4:			
5:			
6:			
7:			
Totaal			

UAS7	Ernst CSU
0	Ziektevrij; geen jeuk en galbulten
1-6	Goed gecontroleerde CSU; milde jeuk en geen tot 20 galbulten per dag
7-15	Milde CSU; milde jeuk en ongeveer 20 galbulten per dag
16-27	Matige CSU; matige jeuk en ongeveer 50 galbulten per dag
28-42	Ernstige CSU; ernstige jeuk en >50 galbulten per dag of grote confluërende gebieden van galbulten

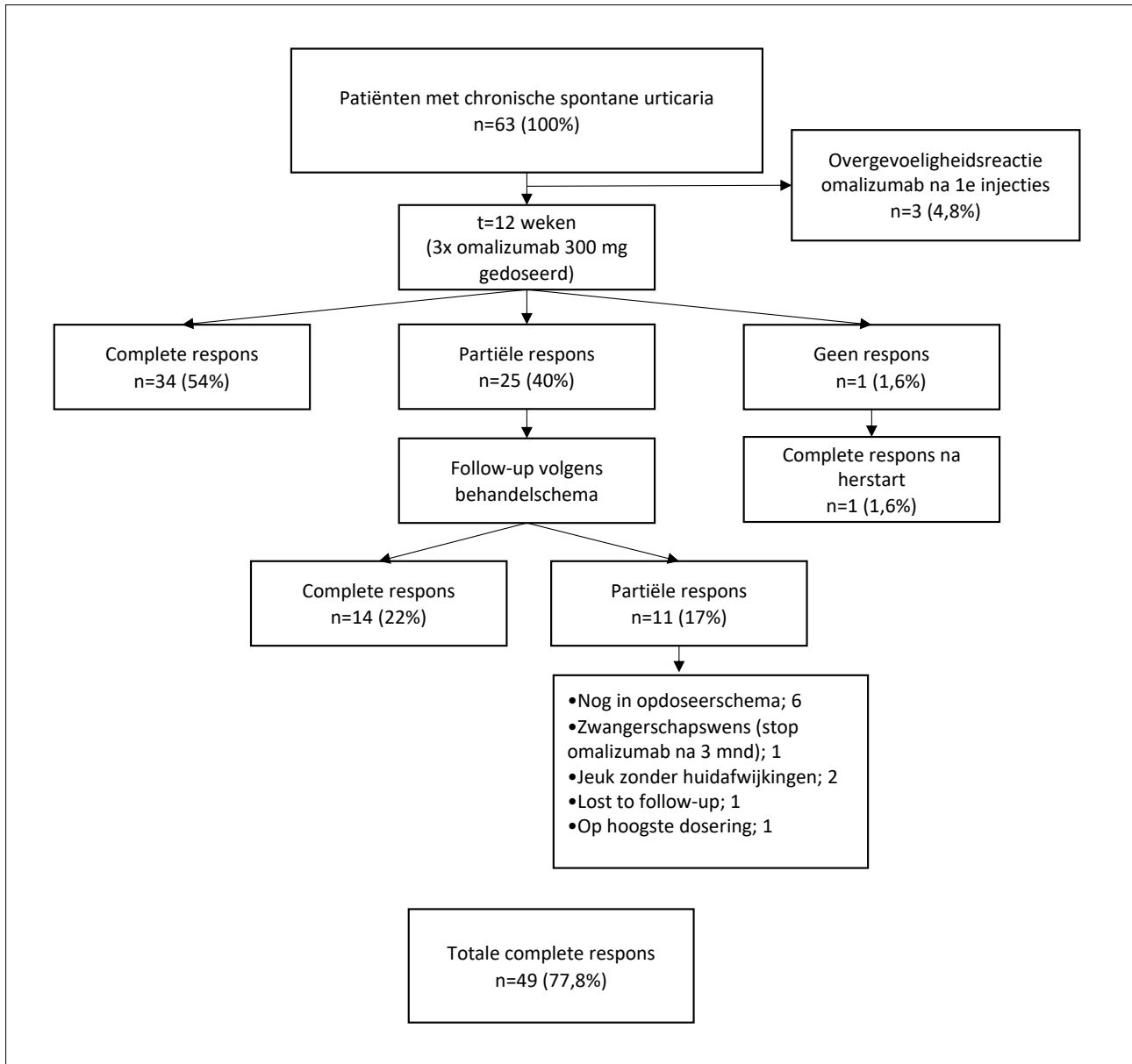
FIGUUR 3. Urticaria-activiteitscore over 7 dagen.

moment van de analyse van 208 weken. Bij 10 patiënten (42%) waren er recidiefklachten die bij 7 patiënten na ongeveer 12 weken optraden. Bij deze patiënten werd de omalizumab-behandeling opnieuw opgestart waarbij complete remissie werd bereikt na een eenmalige dosering van 300 mg en werd vervolgens het langste klachtenvrije doseerinterval van 12 weken aangehouden. Bij de overige 3 patiënten met recidiefklachten na stop van de omalizumab-behandeling was er een duidelijke trigger te identificeren (een infectie bij 2 patiënten en operatie met NSAID-gebruik bij 1 patiënt). Er werd hierbij gekozen om de omalizumab-behandeling opnieuw op te starten met een interval van 4 weken, direct gevolgd door het stapsgewijs verlengen van het interval met 1 week tot 8 weken waarna de behandeling opnieuw kon worden gestaakt. Samenvattend werd met het gepersonaliseerde behandelingschema een complete remissie bereikt bij 77,8% van de

patiënten, en een partiële remissie met acceptabele kwaliteit van leven bij 17% van de patiënten. Dit is aanzienlijk hoger dan de gecombineerde cijfers van 5 gerandomiseerde onderzoeken (38,1% complete remissie en bij 55,1% een partiële remissie).⁸ De criteria voor complete remissie en partiële remissie in deze gerandomiseerde onderzoeken zijn vrijwel gelijk aan de criteria in deze studie, met uitzondering van enkelen die complete remissie definiëren als UAS7=0-7. Met het afbouwschema bleef 58% van de patiënten klachtenvrij na staken van de behandeling, wat ook aanzienlijk hoger is dan eerder gerapporteerde cijfers waarbij behandeling gestaakt werd zonder afbouwschema (12% en 39% in 2 retrospectieve analyses).^{19,20}

BEVINDINGEN EN AANWIJZINGEN

De belangrijkste bevinding van de retrospectieve analyse is dat opdoserende van patiënten in partiële remissie kan



FIGUUR 4. Flowchart van de patiënten in de retrospectieve studie.

leiden tot hogere effectiviteit dan het handhaven van de standaarddosering. Op dit moment zijn er nog geen goede voorspellers beschikbaar om voor aanvang van de behandeling een onderscheid te maken tussen patiënten die uiteindelijk een hogere dosering nodig hebben en patiënten die aan de standaarddosering van 300 mg voldoende hebben. In dit kader biedt 'therapeutic drug monitoring' (TDM) mogelijk uitkomst. Tot op heden zijn er nog geen studies verricht waarbij de geneesmiddelconcentraties (dalspiegels) in relatie tot het effect en de mogelijke invloed van 'antidrug antibodies' zijn onderzocht, zoals dit wel is gedaan voor verschillende biologicals die beschikbaar zijn voor de behandeling van chronische plaque-psoriasis en reumatoïde artritis.^{21,22} Bij CSU-patiënten is eerder wel ge-

evalueerd of serum-IgE-waarden op baseline correleerden met de effectiviteit van de dosering omalizumab, zoals is beschreven bij astmapatiënten. Dit bleek niet het geval bij CSU-patiënten.²³ Recentelijk is wel waargenomen dat er een relatie lijkt tussen de verandering die het serum-IgE van CSU-patiënten doormaakt gedurende het eerste dosisinterval tussen 0 en 4 weken. Het vrije serum-IgE van responders steeg terwijl het gelijk bleef of zelfs daalde bij non-responders.²⁴ De verklaring voor deze stijging is het verschuiven van IgE gebonden aan de hoog-affiene FCεRI-receptor op mestcellen en basofielen naar IgE-gebonden aan omalizumab, wat meetbaar is als vrij serum-IgE.

De retrospectieve analyse laat ook zien dat er onder-

TABEL 1. Baselinekarakteristieken. CIndU=chronische induceerbare urticaria, AH=antihistaminica.

Patiëntkarakteristieken	
Leeftijd – gemiddeld in jaren (SD)	49 (14,7)
Geslacht – n (%)	
Man	23 (37)
Vrouw	40 (63)
Leeftijd bij begin van ziekte – gemiddeld in jaren (SD)	42 (15)
Bestaan van ziekte voor start omalizumab – mediaan in maanden (spreiding)	24 (6-660)
Angio-oedeem – n (%)	37 (59)
CIndU – n (%)	21 (34)
Behandeling anders dan AH – n (%)	
Prednison	40 (63)
Ciclosporine	12 (19)
Mycofenolaatmofetil	4 (6)
Dapson	1 (2)
Baseline UAS7 – gemiddelde (SD)	29,3 (7,8)

scheid bestaat tussen ‘snelle’ en ‘langzame’ responders. Zoals in de inleiding reeds besproken, bestaat de hypothese dat er ‘auto-allergische’ en ‘auto-immuun’-CSU-subtypes bestaan. Omalizumab bindt aan de FC-regio van het vrije IgE, waardoor een sterke verlaging van vrij serum-IgE zal plaatsvinden. Dit is een snel proces, dat bij de ‘auto-allergische’ patiënt zal leiden tot een vlotte en complete remissie. Voor de ‘auto-immuun’-patiënt is daarentegen geen direct voordeel van de vermindering van het vrij serum-IgE. Het merendeel van de patiënten heeft waarschijnlijk IgG-antilichamen tegen de hoog-affiene FCεRI-receptor. Door een vermindering van het vrij serum-IgE zal echter op termijn downregulatie plaatsvinden van de FCεRI-receptor op de mestcel. Dit is een langzaam proces, waardoor deze patiënten na omalizumab-behandeling pas op termijn vermindering van de symptomen bemerken. De boodschap voor de praktijk is dan ook om deze 2 mechanismen in het achterhoofd te houden, en de therapie niet te vroeg te stoppen bij initieel onvoldoende of uitblijven van een respons. Het gepersonaliseerde behandelingschema houdt rekening met beide patiëntengroepen.

Als laatste geldt dat het afbouwen van de dosering omalizumab volgens een schema waarin de doseerintervallen geleidelijk worden verlengd, mogelijk is bij een aanzienlijk deel van de CSU-patiënten zonder verlies van effectiviteit. Dit suggereert een potentieel ziektemodulerend effect. Het blijft echter mogelijk dat hier sprake

is van spontane remissie, wat bij ongeveer 20% van de CSU-patiënten per jaar optreedt.²⁵ Het percentage patiënten dat in de retrospectieve analyse in complete remissie bleef na staken van de behandeling is echter hoger dan het natuurlijke beloop. De bevindingen met betrekking tot het afbouwen van omalizumab bij complete responders zal in de toekomst bevestigd moeten worden in een grote gerandomiseerde studie. Het spreekt voor zich dat dit concept grote voordelen kan hebben voor zowel de patiënt (minder overbehandeling, minder risico op bijwerkingen, minder ziekenhuisbezoeken en hogere kwaliteit van leven) als de gezondheidszorg en maatschappij (hogere kosteneffectiviteit). Een nadeel is het mogelijk induceren van korte CSU-opvlamming, waarbij een tijdelijke vermindering van kwaliteit van leven voor de patiënt zal ontstaan. Gezien de genoemde voordelen en het feit dat alle patiënten na herstart van de omalizumab-behandeling opnieuw snel in remissie kwamen, kan zeker worden overwogen het afbouwschema al in de klinische praktijk toe te passen. In de multidisciplinaire NVDV-richtlijn Chronische Spontane Urticaria wordt hiervoor ook enige ruimte geboden.²³

CONCLUSIE

Gepersonaliseerde omalizumab-behandeling volgens een behandelingschema waar ruimte is voor individuele dosis aanpassingen kan leiden tot een hogere effectiviteit ten opzichte van het vaste behandelingschema. Het doorlopen van een

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Gepersonaliseerde omalizumab-behandeling door middel van opdoseren bij patiënten met chronische spontane urticaria is veilig en kan leiden tot een betere klinische effectiviteit.**
- 2 Omalizumab-behandeling kent snelle en langzame responders op basis van subtypes binnen het spectrum van chronische spontane urticaria. Te snel staken van de behandeling bij onvoldoende respons kan leiden tot onderschatting van het effect.**
- 3 Na het bereiken van volledige remissie kan volgens een vast afbouwschema het interval tussen de doseringen stapsgewijs met 1 week worden verlengd.**
- 4 Indien een klachtenvrij interval van 8 weken wordt bereikt, kan de behandeling op proef worden gestaakt. Bij recidiverende klachten zal bij herstart van de omalizumab-behandeling opnieuw een snelle klinische respons optreden.**

stapsgewijs afbouwschema en uiteindelijk staken van behandeling lijkt mogelijk te zijn bij een aanzienlijk deel van de CSU-patiënten en kan leiden tot minder belasting voor de patiënt met aanzienlijk lagere kosten. De resultaten moesten in een grote gerandomiseerde kosteneffectiviteitsstudie bevestigd worden. In de praktijk kan het gebruik van het voorgestelde algoritme reeds worden overwogen.

REFERENTIES

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 revision and update. *Allergy* 2018;73:1393-1414.
2. Maurer M, Staubach P, Raap U, et al. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought - first results of the multicenter real-life AWARE study. *Clin Exp Allergy* 2017;47:684-92.
3. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy* 2017;72:2005-16.
4. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317-30.
5. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
6. Saini SS, Bindlev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135:925.
7. 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.
8. Urgert MC, Van den Elzen MT, Knuist AC, et al. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol* 2015;173:404-15.
9. Church MK, Kolkhir P, Metz M, et al. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev* 2018;282:232-47.
10. Metz M, Staubach P, Bauer A, et al. Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FCεRI-positive cells in the skin. *Theranostics* 2017;7:1266-76.
11. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. *Allergy* 2018;73:251-5.
12. Ohanyan T, Schoepke N, Bolukbasi B, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1710-3.
13. Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the urticaria control test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1365-72.
14. Van der Maas A, Kievit W, Van den Bemt BJ, et al. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1849-54.
15. Van Ingen IL, Lamers-Karnebeek F, Jansen TL, et al. Optimizing the expediency of TNFi in rheumatoid arthritis: offering a TNFi holiday in patients having reached low-disease activity in the maintenance phase. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:1761-7.
16. Van Bezooijen JS, Van Doorn MBA, Scheurs MWJ, et al. Prolongation of biologic dosing intervals in patients with stable psoriasis: a feasibility study. *Ther Drug Monit* 2017;39:379-86.
17. Niemeyer-van der Kolk T, Van Maaren MS, Van Doorn MBA, et al. Personalized omalizumab treatment improves clinical benefit in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1992-4.
18. Stull DE, McBride D, Gimenez-Arnau A, et al. Categorical health states in chronic spontaneous urticaria (CSU) based on the weekly urticaria activity score (UAS7): are they distinct, discriminative, and reproducible? *Value Health* 2014;17:A611.
19. Metz M, Ohanyan T, Church MK, et al. Omalizumab is an effective and

- rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci* 2014;73:57-62.
20. Türk M, Yilmaz I, Bahçecioglu SN, et al. Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Real life experience with twenty-five patients. *Allergol Int* 2018 Jan;67:85-9.
21. Menting SP, Van den Reek JM, Baerveldt EM, et al. The correlation of clinical efficacy, serum trough levels and antidrug antibodies in ustekinumab-treated patients with psoriasis in a clinical-practice setting. *Br J Dermatol* 2015;173:855-7.
22. Menting SP, Coussens E, Pouw MF, et al. Developing a therapeutic range of adalimumab serum concentrations in management of psoriasis: a step toward personalized treatment. *JAMA Dermatol* 2015;151:616-22.
23. Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautier A, et al. Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:61-76.
24. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, et al. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy* 2018;73:705-12.
25. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, et al. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy* 2013;68:229-35.