

Klinische kenmerken en behandeling van chronische urticaria en angio-oedeem

M. van den Elzen

Aios dermatologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

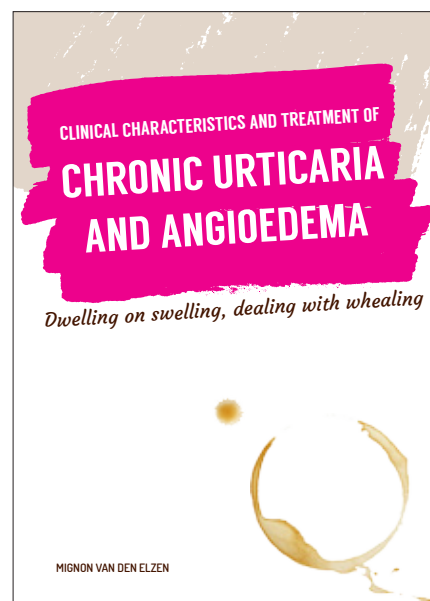
Dr. Mignon van den Elzen

E-mail: melzen4@umcutrecht.nl

Op 4 juli 2017 promoveerde Mignon van den Elzen aan de Universiteit van Utrecht op het proefschrift *Clinical characteristics and treatment of chronic urticaria and angioedema*. Haar promotoren waren prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen en prof. dr. A.C. Knulst; haar copromotoren waren dr. H.G. Otten en dr. H. van Os-Medendorp.

Het optreden van urticae, angio-oedeem of beide gedurende minimaal zes weken wordt in (inter)nationale richtlijnen gediagnosticeerd als chronische spontane urticaria – na uitsluiten van enkele andere ziektebeelden. Het onderliggende mechanisme van angio-oedeem zonder urticae is niet zeker. Een mogelijke oorzaak is dat dit wordt veroorzaakt door hetzelfde mechanisme als (angio-oedeem met) urticaria. Hierbij komt histamine vrij uit mestcellen en basofiele granulocyten, doordat deze vermoedelijk worden geactiveerd door IgG- of IgE-autoantistoffen. Een andere mogelijke oorzaak kan worden gevonden in andere, hereditaire varianten van angio-oedeem en hierbij speelt het contactsysteem een rol. Hierbij wordt stollingsfactor FXII geactiveerd, waardoor het enzym kallikreïne wordt gevormd, dat op zijn beurt zorgt dat het eiwit bradykinine wordt gevormd. Bradykinine is de veroorzaker van oedeem bij patiënten met hereditair angio-oedeem, maar ook bij angio-oedeem veroorzaakt door angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers. In dit proefschrift wordt onderscheid gemaakt tussen enerzijds chronische spontane urticaria, waaronder angio-oedeem met urticaria valt, en anderzijds angio-oedeem zonder urticae. Deze laatste vorm wordt verder aangeduid als idiopathisch angio-oedeem.

Het doel van dit proefschrift is om het inzicht te vergroten in de behandeling van volwassen patiënten met angio-oedeem met of zonder urticaria, en van patiënten met urticaria met of zonder angio-oedeem. Het proefschrift bestaat uit twee delen.



Cover proefschrift.

(NIET-HEREDITAIR) ANGIO-OEDEEM, MET OF ZONDER URTICARIA

In het eerste deel ligt de nadruk op (niet-hereditair) angio-oedeem, met of zonder urticaria. In **hoofdstuk 2** werd bestudeerd wat de klinische kenmerken zijn van verschillende varianten van angio-oedeem. In een cross-sectionele studie werden 104 patiënten geïncubeerd met ACE-remmer geïnduceerd angio-oedeem dat waarschijnlijk wordt veroorzaakt door bradykinine, angio-oedeem met urticaria dat waarschijnlijk wordt veroorzaakt door histamine, of idiopathisch angio-oedeem. Het onderzoek toonde aan dat deze varianten ondanks hun verschillende achtergrond erg vergelijkbaar zijn wat betreft locatie, aanvalsfrequentie, ernst en (prodromale) symptomen. Dit suggereert dat er mogelijk een gemeenschappelijke route is die leidt tot de klachten.

Hoofdstuk 3 is een systematische review waarin werd onderzocht welke therapeutische opties in de literatuur zijn beschreven voor verschillende typen niet-hereditair angio-oedeem, wanneer standaardmedicatie met antihistaminica, prednisolon en/of

adrenaline onvoldoende effectief was. Hieruit bleek dat acute aanvallen (bij ACE-remmer geïnduceerd dan wel idiopathisch angio-oedeem) effectief konden worden behandeld met icatibant, C1-esteraseremmer (C1INH), of *fresh frozen plasma*. Respons werd vaak gezien binnen twee uur, met weinig en meestal milde bijwerkingen. Profylactische behandeling (van idiopathisch angio-oedeem dan wel angio-oedeem met urticaria) bestond uit omalizumab, tranexaminezuur of C1INH. Effectiviteit werd gezien in een meerderheid van de patiënten, met weinig en meestal milde bijwerkingen. Uit dit hoofdstuk kunnen we afleiden dat idiopathisch angio-oedeem effectief kan worden behandeld met geneesmiddelen die een verschillend pathofysiologisch mechanisme aangrijpen. Dit ondersteunt de suggestie dat er mogelijk een gemeenschappelijke route is die leidt tot de klachten.

Hoofdstuk 4 bestudeerde het medicijn Ruconest (recombinant C1INH; rhC1INH), dat wordt gezuiverd uit konijnenmelk van genetisch gemodificeerde konijnen. Het medicijn wordt gebruikt om acute aanvallen van hereditair angio-oedeem te behandelen. In theorie kunnen patiënten met een allergie voor konijn of koemelk ook een allergie hebben voor dit medicijn. In dit hoofdstuk lieten wij zien dat er in 22 patiënten met allergie voor konijn en/of koemelk en met negatieve huidtesten voor rhC1INH (huidpriktest en intracutane test) geen allergische klachten ontstonden tijdens een subcutane provocatie met rhC1INH. We concludeerden dat rhC1INH veilig is voor de overgrote meerderheid van patiënten met allergie voor konijn en/of koemelk en dat negatieve huidtesten met grote waarschijnlijkheid een allergie voor rhC1INH kunnen uitsluiten (negatief voorspellende waarde 100%, 95%-betrouwbaarheidsinterval 84,6-100%).

CHRONISCHE URTICARIA MET OF ZONDER ANGIO-OEDEEM

In het tweede deel van het proefschrift ligt de nadruk op chronische urticaria met of zonder angio-oedeem (volgens de internationale en Nederlandse richtlijnen: CSU). **Hoofdstuk 5** beschrijft een retrospectief onderzoek naar effectiviteit en veiligheid van antihistaminica bij patiënten met CSU. We lieten zien dat het ophogen van antihistaminica hoger dan vier keer de standaarddosering – wat de maximum dosering is volgens richtlijnen – effectief was bij 49% van de patiënten en gepaard ging met weinig frequente en milde bijwerkingen. Hierdoor kon aanvullende therapie bij deze patiënten worden vermeden.

Sinds maart 2014 is het medicijn omalizumab geregistreerd als aanvullende therapie voor patiënten met CSU van 12 jaar of ouder die onvoldoende respons hebben op antihistaminica tot viermaal daags. De meta-analyse in **hoofdstuk 6** bevestigt effectiviteit en veiligheid van omalizumab 300 mg per maand. Omalizumab is een antilichaam dat



Mignon van den Elzen tijdens de verdediging van haar proefschrift.

bindt aan IgE. Dit leidt tot downregulatie van IgE-receptoren op de mestcel en basofiele granulocyt. Echter, het is nog niet geheel opgehelderd hoe dit leidt tot klachtenvermindering. Downregulatie van IgE-receptoren op de mestcel en basofiele granulocyt duurt lang (1 week tot > 2 maanden) terwijl klinische verbetering vaak al binnen enkele dagen gezien wordt. In **hoofdstuk 7** werd onderzocht of het complementsysteem de snelle werking kan verklaren. Bij patiënten met CSU werd voorafgaand aan behandeling met omalizumab C4d-depositie in de huid gezien evenals verhoogde C5a-waarden in het bloed, wat beide wijst op complementactivatie. Dit is een nieuwe bevinding die suggereert dat autoantistoffen een rol spelen bij de pathogenese van urticaria. Na toediening met omalizumab werd behalve een kortdurende complementactivatie geen effect gezien van toediening van omalizumab op het contactsysteem. Wij concluderen dat het complementsysteem en factoren die zorgdragen voor complementactivatie een rol spelen in CSU. De snelle klinische verbetering na omalizumab lijkt echter niet te worden veroorzaakt door een effect ervan op complementactivatie. Het exacte werkingsmechanisme moet nog verder worden opgehelderd.

Als laatste onderzochten wij in **hoofdstuk 8** de effectiviteit en veiligheid van omalizumab in de dage-

lijkse praktijk. Daarbij werden 52 patiënten behandeld met een mediaan van 11 behandelingen (range 4-38). Effectiviteit werd op enig moment tijdens de behandeling gezien bij 94% van de patiënten en bij een meerderheid daarvan zelfs al in de eerste maand. Bijwerkingen werden gezien bij 73% van de patiënten. Deze waren meestal mild en werden gezien bij 3 of minder toedieningen. Voor enkele patiënten waren de bijwerkingen (vooral haaruitval) een reden om de behandeling te staken. In het verdere verloop van de behandeling ontwikkelden 3 patiënten een spontaan recidief, bij 23 patiënten was er een recidief als gevolg van het afbouwen van de behandeling van omalizumab (n = 12) of aanvullende behandeling (n = 11) en bij 4 patiënten ontstond een recidief als gevolg van opvlamming van comorbiditeit of bijwerkingen. Het was op basis van geslacht, atopie, aanwezigheid van angio-oedeem of induceerbare urticaria, of gebruik van immunosuppressiva bij de eerste gift omalizumab niet mogelijk te voorspellen wie snelle (< 1 maand) dan wel late respons zou laten zien, of wie een recidief zou ontwikkelen. Op de lange termijn bleef de effectiviteit hoog zowel wat betreft ziekteactiviteit en ziektecon-

trole, als kwaliteit van leven. In geval van ineffectiviteit was ophogen van de dosering effectief bij 8 van de 10 patiënten. Bij 63% van de patiënten kon het interval tussen twee giften worden verlengd, zonder dat dit ten koste ging van de effectiviteit.

CONCLUSIE

Dit proefschrift heeft het inzicht in het klinische beeld van angio-oedeem met of zonder urticaria vergroot. Ook heeft het geleid tot een goed overzicht van de therapeutische opties voor verschillende typen niet-hereditair angio-oedeem – met of zonder urticaria. Antihistaminica hoger dan viermaal de standaarddosering waren effectief bij de helft van de patiënten met CSU. Complementactivatie speelt een rol bij chronische urticaria, maar er is geen bewijs voor een gunstig effect van omalizumab via het complementsysteem. De effectiviteit en veiligheid van omalizumab, beschreven in de literatuur, werd bevestigd met een meta-analyse en door een studie naar de werkzaamheid ervan in de dagelijkse praktijk.