

Nederlandse richtlijn Chronische urticaria – behandeling met ciclosporine

M.B.A. van Doorn¹, M.C. Urgert², M.T. van den Elzen³, R.A. Tupker⁴, A.C. Knulst⁵, E.J. van Zuuren⁶

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

² Arts-onderzoeker, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Utrecht

³ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. M.B.A. van Doorn

E-mail: m.b.a.vandoorn@erasmusmc.nl

Ciclosporine A (CsA) is een calcineurineremmer, een cyclisch peptide bestaande uit elf aminopeptides met een immunosuppressief effect. De immu-

nosuppressieve werking van CsA kan verklaard worden door remming van de transcriptie van T-celcytokinegenen. Naast de remming van interleukine-2 (IL-2), is ook een remmend effect op IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF-alpha- en IFN-gamma-expressie beschreven. CsA is in Nederland onder andere geregistreerd voor de behandeling van psoriasis en ernstig constitutioneel eczeem. CsA is niet geregistreerd voor chronische urticaria.

In dit artikel wordt ciclosporine besproken als therapeutische optie voor de behandeling van chronische spontane urticaria (CSU). De uitgangsvragen (zie verder) zijn uitgewerkt volgens de GRADE-methode om als werkgroep een goed onderbouwde uitspraak te kunnen doen over de plaats van deze behandelmogelijkheid in het stepped-caremodel voor de behandeling van patiënten met CSU.^{1,2}

METHODE

Voor deze uitgangsvraag is een systematische search verricht in de databases PubMed, Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials), Embase, Medline en Web of Science. De search leverde 374 artikelen op. Studies die voldeden aan de vooraf bepaalde inclusiecriteria werden meegenomen in de beoordeling. Alleen studies over de behandeling van patiënten met chronische spontane of idiopathische urticaria werden geïncludeerd. Van de bruikbare literatuur is vervolgens een tweede selectie gemaakt op basis van de 'piramide van bewijs'. Hierbij werd eerst gekeken naar systematische reviews en meta-analyses, vervolgens naar gerandomiseerde, gecontroleerde trials (RCT's), en vervolgens naar observationele studies. Op basis van de beschikbare literatuur is ervoor gekozen alleen de RCT's en grote observationele studies met meer dan honderd patiënten verder te analyseren.

Deze uitgangsvraag werd uitgewerkt aan de hand van de GRADE-methode. De vooraf bepaalde uitkomstmaten die zijn gebruikt: verbetering van ziekteactiviteit (kritieke uitkomstmaat), verbetering kwaliteit van leven (kritiek), proportie patiënten met bijwerkingen (kritiek), proportie patiënten met complete respons (belangrijke uitkomstmaat), proportie patiënten met partiële respons (belangrijk), angio-oedeemvrije dagen (belangrijk) en proportie patiënten met remissie binnen een maand (minder belangrijke uitkomstmaat).

RESULTATEN

Vier studies met in totaal 369 patiënten zijn geïncludeerd.³⁻⁶ In de literatuur zijn twee RCT's gevonden die de effectiviteit en veiligheid van CsA bij patiënten met CSU hebben onderzocht.^{3,4} Dit zijn beide gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicenter studies. In de studie van Grattan et al. werd een vaste dosering van CsA 4,0 mg/kg/dag als add-on bij cetirizine 20 mg idd vergeleken met placebo gedurende 4 weken, bij

30 patiënten met chronisch idiopathische urticaria CIU en persisterende klachten ondanks behandeling met een reguliere dosis antihistaminica. Alleen patiënten met een positieve autologe serum *skin test* (ASST) werden geïncludeerd. Non-responders kregen na 4 weken behandeling nog 4 weken open-labelbehandeling met CsA aangeboden.³

In de studie van Vena et al. werden 3 studiearmen met elkaar vergeleken; 1) CsA gedurende 16 weken, 2) CsA gedurende 8 weken en placebo gedurende 8 weken en 3) placebo gedurende 16 weken. De studiepopulatie betrof 99 patiënten met CIU met persisterende klachten ondanks behandeling met cetirizine 10 mg/dag. In deze studie werd cetirizine 10 mg/dag als comedicaatie gegeven. CsA werd in deze studie in een afbouwschema gegeven waarbij werd gestart met een dosering van 5 mg/kg/dag en werd afgebouwd tot 3 mg/kg/dag. Patiënten konden worden behandeld met noodmedicatie indien de symptomen persisteerden.⁴

Twee grote observationele studies zijn de studies van Kessel et al. en Colombo et al.^{5,6} In beide studies betreft het 120 patiënten met CIU en persisterende klachten ondanks behandeling met reguliere dosis antihistaminica. In de studie van Kessel et al. werden de patiënten gedurende 3 maanden behandeld met 3 mg/kg/dag CsA met vervolgens een afbouwschema.⁵ De follow-upduur was 1 tot 12 jaar. Als noodmedicatie mochten H1-antihistaminica worden gebruikt, waarbij het onduidelijk is welke antihistaminica en welke doseringen waren toegestaan. In de Italiaanse multicenter studie van Colombo et al. werd CsA gedurende 6 maanden eveneens in afbouwschema gegeven, waarbij patiënten initieel werden behandeld met 5±1 mg/kg/dag CsA en dit werd afgebouwd tot 3±1 mg/kg/dag.⁶

De werkgroep is van mening dat de RCT's een onduidelijk³ en hoog⁴ risico op bias hebben. De observationele studies hebben beide een hoog risico op bias.^{5,6} Alle kritieke uitkomstmaten werden volgens de GRADE-methode beoordeeld als matige of lage kwaliteit van bewijs, waardoor de algehele kwaliteit van bewijs laag is.

Vanwege het kleine aantal studies dat dezelfde uitkomsten heeft bekeken was het niet mogelijk om de data van de uitkomsten van de geïncludeerde studies te poolen.

De verbetering van de ziekteactiviteit in vergelijking met baseline werd met behulp van de UAS7 (range 0-42) in één van de geïncludeerde studies bepaald bij 30 patiënten, waarvan 20 patiënten in de interventiegroep³. Gemiddeld was de UAS7 10,4 punten lager na vier weken behandeling met CsA dan na behandeling met placebo (MD -10,4, 95%CI -17,33 tot -3,47, P = 0,003). De minimal important difference (MID) van de UAS7 ligt tussen de 9,5 en 10,5).⁷ Een verschil van -10,4 is hiermee dus een klinisch relevante verbetering. In de studie van Vena et al. werd een reductie in de Breneman score ver-

meld van 62,5% na behandeling met CsA en 23,3% na behandeling met placebo.⁴ Het was niet mogelijk het 95%-betrouwbaarheidsinterval en de *mean difference* te berekenen.

In één RCT werd de verbetering in de kwaliteit van leven in vergelijking tot de baseline bepaald bij 66 patiënten (31 CsA, 35 placebo) aan de hand van het percentage verbetering in de DLQI (range 0-100).⁴ Na behandeling met CsA was de verbetering gemiddeld 34,1% hoger dan na behandeling met placebo. Het was niet mogelijk het 95%-betrouwbaarheidsinterval en de *mean difference* te berekenen.

Het aantal bijwerkingen tijdens de behandeling is in een van de geïncludeerde RCT's geanalyseerd bij 66 patiënten (31 CsA, 35 placebo).⁴ In de interventiegroep kwamen bij 20/31 (64,5%) patiënten bijwerkingen voor, in de placebogroep was dit bij 16/35 (45,7%) van de patiënten. Dit geeft op basis van deze ene studie een relatief risico (RR) van 1,41 op het optreden van bijwerkingen (95% CI 0,9 tot 2,2; P = 0,1296). In deze studie werd door 2 personen ernstige bijwerkingen gerapporteerd (pijn op de borst en acute gastro-enteritis) in de patiënten die met CsA behandeld werden. Eén observationele studie rapporteerde een veel lagere incidentie van bijwerkingen tijdens de behandeling met CsA, namelijk in 21/120 (17,5%) van de patiënten.⁶ In deze studie vielen 2 patiënten uit door het optreden van bijwerkingen (hypertensie en misselijkheid). Veelvoorkomende bijwerkingen waren hypertensie, hoofdpijn, maag-darmklachten (misselijkheid, braken, diarree, buikpijn), duizeligheid, paresthesie en een verhoogd serum creatinine. Ook het optreden van tremor en spierkramp werd gerapporteerd. In de observationele studie van Kessel et al. vielen 20/120 (16,5%) patiënten uit vanwege bijwerkingen (buikpijn, diarree, hoofdpijn en neuropathie).⁵

Complete respons (gemeten met behulp van een totale symptoomscore volgens Breneman van 0) is bepaald in één van de geïncludeerde observationele studies met 120 patiënten.⁵ Bij 30% (30/100 [per protocolanalyse]) werd na 12 weken behandeling met CsA een complete respons bereikt.

De uitkomstmaat partiële respons (gedefinieerd als de reductie in UAS7 tot < 25% in vergelijking met de baseline) is in een van de geïncludeerde RCT's bepaald bij 30 patiënten, waarvan 20 patiënten behandeld zijn met CsA.³ Bij 8/20 (40%) patiënten in de interventiegroep en 0/10 (0%) in de placebogroep werd een partiële respons bereikt.³ Het relatieve risico op het bereiken van een partiële respons is op basis van deze ene studie 8,90 (95% CI 0,57 tot 140,31; P = 0,12). Het 95%-betrouwbaarheidsinterval is door de kleine studiepopulatie echter extreem breed. Eén van de observationele studies rapporteerde een partiële respons bij 32/100 (32%) patiënten.⁵

Het aantal angio-oedeemvrije dagen werd in geen van de geïncludeerde studies onderzocht.

De proportie patiënten met remissie binnen 1 maand werd in 1 van de geïncludeerde RCT's onderzocht.³ De onderzoekers rapporteerden een partiële respons binnen 1 maand bij 8/20 (40%) patiënte in de interventiegroep en 0/10 (0%) in de placebogroep.³ Het relatieve risico is op basis van deze ene studie 8,90 (95%CI 0,57 tot 140,31; P=0,12). Het 95%-betrouwbaarheidsinterval is door de kleine studiepopulatie echter extreem breed.

KOSTEN

De geneesmiddelkosten van ciclosporine liggen rond de € 2,74-2,93 uitgaande van 100 mg/dag, en rond de € 8,23-8,78 uitgaande van 300mg/dag.⁸ De werkgroep is zich ervan bewust dat daarnaast de indirecte kosten aanzienlijk kunnen zijn. Voorbeelden van indirecte kosten zijn kosten van controles en kosten gerelateerd aan eventuele bijwerkingen en de behandeling daarvan, de gevolgen voor het functioneren van patiënten, en de indirecte kosten voor de maatschappij. De precieze hoogte van deze kosten is echter moeilijk in te schatten.

DISCUSSIE EN OVERIGE OVERWEGINGEN

De algehele kwaliteit van bewijs in de studies gebaseerd op de kritieke uitkomstmaten is laag, door overwegend kleine RCT's en observationele studies met een onzeker tot hoog risico op bias. Er is matige kwaliteit van bewijs dat de behandeling met ciclosporine leidt tot een verlaging van ziekteactiviteit en een lage kwaliteit van bewijs voor verbetering van kwaliteit van leven in vergelijking met placebo. Er is tevens een lage kwaliteit van bewijs dat de proportie patiënten met bijwerkingen na behandeling met ciclosporine niet verschilt van behandeling met placebo. Bekende nadelige effecten die overwogen dienen te worden zijn de potentiële bijwerkingen zoals hypertensie en nierfunctiestoornissen (> 10%), die soms behandeling behoeven (ref: 1B-tekst ciclosporine) en de noodzaak voor frequente policonroles. De behandelend dermatoloog dient zich er ook van bewust te zijn dat de therapietrouw mogelijk wordt verminderd door het moeten innemen van veel, grote tabletten en dat de frequente bloedcontroles voor sommige patiënten bezwaarlijk kunnen zijn. Alhoewel de bijwerkingen niet onaanzienlijk zijn, is de werkgroep van mening dat bij sommige patiënten de gunstige effecten de nadelige kunnen overtreffen.

LITERATUUR

1. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Versie 5.1.0 Laatste update maart 2011*. The Cochrane Collaboration, 2011. Beschikbaar via www.cochrane-handbook.org.
2. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Laatste update oktober 2013*. The GRADE Working Group, 2013. Beschikbaar via www.guidelinedevelopment.org/handbook.

3. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365-72.
4. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:705-9.
5. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010;65:1478-82.
6. Colombo D, Di Pietro A. Efficacy and tolerability of cyclosporine microemulsion in chronic idiopathic urticaria. An Italian multicentre collaborative study. *J Plast Dermatol* 2006;2:5-10.
7. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, Saini SS. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:20-4.
8. www.medicijnkosten.nl, december 2014.

SAMENVATTING

Een belangrijke doelstelling van de Nederlandse richtlijn Chronische Urticaria is het introduceren van een stepped-caremodel voor de behandeling van chronische spontane urticaria (CSU). In dit artikel wordt de behandelbaarheid van ciclosporine (een systemische calcineurineremmer met een immunosuppressief effect) bij CSU besproken. Deze behandelbaarheid is uitgewerkt volgens de GRADE-methode met uitkomstmaten gericht op onder andere ziekteactiviteit, kwaliteit van leven, bijwerkingen, complete respons en partiële respons. Er werden vier studies geïncludeerd en geëvalueerd waaronder twee gerandomiseerde studies en twee observationele studies. Het risico op bias varieerde van onzeker tot hoog risico. De algehele kwaliteit van bewijs werd beoordeeld als laag. Er is matige kwaliteit van bewijs dat de behandeling met ciclosporine leidt tot een verlaging van ziekteactiviteit en een lage kwaliteit van bewijs voor verbetering van kwaliteit van leven in vergelijking met placebo. Er is tevens een lage kwaliteit van bewijs dat de proportie patiënten met bijwerkingen na behandeling met ciclosporine niet verschilt van behandeling met placebo.

TREFWOORDEN

urticaria – chronische spontane urticaria – CSU – chronische induceerbare urticaria – CINDU – ciclosporine – Neoral – therapie

SUMMARY

The Dutch guideline Chronic Urticaria aims to introduce a stepped-care model for the treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU). In this manuscript cyclosporin is discussed as potential treatment option. Cyclosporin is a systemic calcineurin inhibitor with immunosuppressive properties. We have used the GRADE approach to assess several outcome measures with regards to cyclosporin,

including disease activity, quality of life, adverse events, and complete and partial response. We have included and evaluated four studies among which two randomised controlled trials and two observational studies. The risk of bias varied from unclear to high risk and the overall quality of the evidence was considered to be low. Treatment with cyclosporin resulted in improvement of disease activity based on moderate quality of the evidence. Furthermore, cyclosporin improved quality of life (low quality evidence). There is low quality of evidence that the **percentage** of patients suffering from adverse events after treatment with cyclosporin was **not statistically different from patients treated with placebo**

KEYWORDS

urticaria – chronic spontaneous urticaria – CSU – chronic inducible urticaria – CINDU – cyclosporin – Neoral – therapy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Martijn van Doorn: Sprekersfees ontvangen van Novartis, lid nationale medische adviesraad omalizumab en sponsoring ontvangen van Novartis voor bijeenkomsten medische adviesraad. Mignon van den Elzen: Sprekersfees ontvangen van Novartis, sponsoring ontvangen van Novartis voor opzetten database en onderzoek naar mode of action omalizumab. Ron Tupker: lid nationale medische adviesraad omalizumab. André Knulst: lid medische adviesraad omalizumab, nationaal en internationaal; sponsoring ontvangen van Novartis voor bijeenkomsten medische adviesraad, opzetten database en onderzoek naar mode of action omalizumab, sprekersfees ontvangen van Novartis.