

Chronische spontane urticaria

Multidisciplinaire evidence based richtlijn

Colofon

© 2014 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Postbus 8552, 3503 RN Utrecht
Telefoon: 030-2823180
E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de copyrighthouder. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen. Adres: zie boven.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Deelnemende verenigingen / instanties:

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Huidpatiënten Nederland (HPN).

Ondersteuning

Bureau Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Financiering

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun vanuit het SKMS-programma

Deze richtlijn is geautoriseerd door (beoogd):

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Huidpatiënten Nederland (HPN)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Nefarma.

Samenstelling van de richtlijnwerkgroep

Wergroepleden	Vereniging
Dr. A.C. Knulst (voorzitter)	NVDV
Dr. C. Nieuwhof	NVvA
Drs. M. Stadermann	NVK
Dr. R.A. Tupker	NVDV
Dr. M.B.A. van Doorn	NVDV
Drs. S.M. Franken	NVDV
Mevr. F. Das	HPN
Ds. W. Poldervaart	HPN
Drs. C. de Vries	NHG
Drs. M. van den Elzen	Arts-onderzoeker UMCU
Drs. E.J. van Zuuren	NVDV
Dr. J.J.E. van Everdingen	Directeur NVDV
Drs. M.C. Urgert (t / m half januari 2015)	Arts-onderzoeker NVDV (secretariaat)
Drs. W.R. Veldkamp (vanaf half januari 2015)	Arts-onderzoeker NVDV (secretariaat)
Drs. G.E. van der Kraaij (vanaf half maart 2015)	Arts-onderzoeker NVDV (secretariaat)

Inhoudsopgave

Inleiding richtlijn chronische spontane urticaria.....	5
Uitgangsvragen	11
Samenvatting van aanbevelingen	12
1. Achtergrond en begripsbepaling	17
1.1 Definities en klinische kenmerken van urticaria.....	17
1.2 Prevalentie	17
2. Nomenclatuur en classificatie van chronische spontane urticaria	19
3. Ziekteactiviteit en kwaliteit van leven chronische spontane urticaria	23
3.1 Ziekteactiviteit chronische spontane urticaria.....	23
3.2 Kwaliteit van leven chronische spontane urticaria.....	28
4. Behandeling / Stepped-care model chronische spontane urticaria.....	34
4.1 Behandeldoel	37
4.2 Opdoseren tweede generatie antihistaminica	37
4.3 Leukotriënenreceptorantagonisten	46
4.4 Omalizumab.....	52
4.5 Ciclosporine A.....	61
4.6 Orale corticosteroïden.....	69
4.7 Overige behandelmogelijkheden	73
4.8 Behandeling van chronische spontane urticaria bij kinderen	77
5. Organisatie van zorg	86
Bijlage 1: Zoekstrategie.....	88
Bijlage 2: evidencetabellen richtlijn chronische urticaria.....	92
Bijlage 3: rapporten kosteneffectiviteit (zie bijbehorende documenten)	

Inleiding richtlijn chronische spontane urticaria

Aanleiding

Urticaria wordt gekenmerkt door het plotseling optreden van urticae (kwaddels), angio-oedeem of beide. Bij continue of terugkerende klachten van urticae en / of angio-oedeem gedurende meer dan zes weken wordt er gesproken van chronische urticaria. Chronische urticaria kan een zeer belastende aandoening zijn. Het is een huidziekte die resulteert in rode jeukende, soms verheven kwaddels (urticae) op de huid van verschillende omvang en vorm, meestal gepaard gaand met heftige jeuk. Ook kan er sprake zijn van diepe zwellingen (angio-oedeem). Patiënten met chronische urticaria kunnen vele kwaddels ontwikkelen en elke dag klachten hebben. Het kan vele jaren duren en kan grote invloed hebben op de kwaliteit van leven, zowel lichamelijk als emotioneel, alsook voor diens omgeving. De ziektelast van deze aandoening kan aanzienlijk zijn. Deze richtlijn bespreekt de huidige stand van zaken omtrent de nomenclatuur, bepaling van de ziektelast van chronische urticaria en de behandeling van chronische spontane urticaria.

Doelstelling van de richtlijn

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering en dient als leidraad voor de dagelijkse praktijk om zo de kwaliteit van de zorg voor alle patiënten met chronische urticaria te bevorderen. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek ('evidence-based') en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Deze richtlijn en de daarvan afgeleide documenten geven aanbevelingen over de nomenclatuur, bepaling van de ziektelast en behandeling van chronische spontane urticaria. Het doel van deze richtlijn is meer uniformiteit wat betreft laatstgenoemde aspecten te creëren, waardoor een betere afstemming, begeleiding en follow-up van patiënten door zorgaanbieders wordt bereikt. De ontwikkeling van deze richtlijn zal gefaseerd gelopen; in eerste instantie zullen alleen de nomenclatuur, de vragenlijsten omtrent kwaliteit van leven en ziekteactiviteit en de behandeling van chronische spontane urticaria aan bod komen.

Probleem omschrijving

Chronische spontane urticaria is een veel voorkomende huidaandoening waarvoor nog geen richtlijn van de NVDV voorhanden is. De zorg voor patiënten met chronische spontane urticaria is in voortdurende ontwikkeling. Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie is deze multidisciplinaire, evidence-based richtlijn chronische urticaria ontwikkeld. De NVDV wil op die manier bereiken dat de kwaliteit van zorg verbetert. Daarbij gaat het om de volgende items: meer bekendheid over de aandoening bij zorgaanbieders, en meer uniformiteit in diagnostiek en behandeling.

Doelgroep

De doelgroep wordt gevormd door alle zorgaanbieders die werkzaam zijn op het gebied van chronische urticaria of betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met chronische spontane urticaria. Dit betreft zowel de medische, paramedische als verpleegkundige beroepsgroepen. Daarnaast worden ook de patiënten met chronische urticaria zelf tot de doelgroep gerekend, zij het dat de tekst door zijn jargon niet op hen is afgestemd. Daarvoor is een speciale patiëntenversie ontwikkeld.

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd in 2014 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met patiënten met chronische urticaria te maken hebben. Deelnemende verenigingen in de werkgroep zijn de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), de Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA), de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en Huidpatiënten Nederland (HPN).

Inbreng patiënten perspectief

Tijdens het vaststellen van de uitkomstmaten en het graderen hiervan volgens GRADE was er een patiënt aanwezig. Deze heeft ook actief bijgedragen tijdens de pressurecooker, met als doel het formuleren van de aanbevelingen.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep startte in 2014. In de voorbereidingsfase werd een 'stakeholdersbijeenkomst' georganiseerd. Hiervoor werden behalve de bovengenoemde partijen ook Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en Nefarma uitgenodigd. Tijdens deze bijeenkomst werden de door de werkgroep opgestelde uitgangsvragen besproken en nader geëxpliceerd. Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is gebruik gemaakt van zowel de EBRO-criteria als de GRADE-methode. Gekozen is om de therapeutische uitgangsvragen ciclosporine en omalizumab uit te werken volgens de GRADE-methode. Bij de GRADE-methode wordt wetenschappelijk bewijs beoordeeld aan de hand van uitkomstmaten. GRADE veronderstelt dat de werkgroep in het beginstadium van de richtlijnontwikkeling uitkomstmaten vaststelt. Een volledig uitleg over de GRADE-methode valt buiten het bestek van deze richtlijn, zie hiervoor het 'GRADE handbook' (Schünemann et al., 2013). Voor de twee uitgangsvragen die volgens GRADE zijn uitgewerkt, zijn tijdens de invitational conference patiënt-relevante uitkomstmaten bepaald en vervolgens ingedeeld in kritieke, belangrijke en minder belangrijke uitkomstmaten. De gekozen uitkomstmaten zijn als volgt:

1. Verbetering ziekteactiviteit in vergelijking tot de baseline (cruciaal)
2. Verbetering kwaliteit van leven in vergelijking tot de baseline (cruciaal)
3. Proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal)
4. Proportie patiënten met complete respons (belangrijk)
5. Proportie patiënten met een partiële respons (belangrijk)
6. Proportie angio-oedeem vrije dagen (belangrijk)
7. Proportie patiënten met remissie binnen 1 maand (van beperkt belang).

Wetenschappelijke onderbouwing

Per uitgangsvraag werd een systematische search verricht in de databases PubMed, de Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials), tenzij anders aangegeven. Ook werden relevante nationale en internationale richtlijnen aangaande chronische urticaria geraadpleegd, met name de recente internationale richtlijn 'EAACI / GA2LEN / EDF / WAO guideline on urticaria, 2014', ontwikkeld volgens AGREE methode, en de Amerikaanse richtlijn 'The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update' (Bernstein et al., 2014; Zuberbier et al., 2014). De zoekstrategie en resultaten van de searches zijn terug te vinden bij bijlage 1.

De volgende inclusie / exclusiecriteria zijn gebruikt, tenzij anders aangegeven:

Inclusiecriteria

- Chronische spontane / idiopathische urticaria
- Alle leeftijden
- Behandeling met het betreffende geneesmiddel.

Exclusiecriteria:

- Acute urticaria
- Andere vormen van chronische urticaria
- Narrative reviews
- Case series / observationele studies met minder dan vijf patiënten
- Studies in andere taal dan Engels
- Studies met onvoldoende informatie over effectiviteit en / of veiligheid
- In vitro onderzoek
- Dubbele publicaties
- Onderzoek bij dieren.

Na selectie van de literatuur bleven artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De werkgroepleden beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt.

Bij de uitwerking van de uitgangsvragen volgens de GRADE-methode zijn de stappen beschreven in het 'GRADE handbook' nauwkeurig gevolgd (Schünemann et al. 2013). Tevens is gebruik gemaakt van 'the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention' voor het uitwerken van de uitgangsvragen en voor het verrichten van de meta-analyses (Higgins and Green 2011).

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, dat onderstaand is weergegeven. Een van de doelen is om een richtlijn zo transparant mogelijk te laten zijn, zodat elke gebruiker kan zien op welke literatuur en overwegingen bepaalde aanbevelingen zijn gebaseerd.

Uitgangsvraag

Een uitgangsvraag is een klinisch relevante vraag waarop tijdens de richtlijnontwikkeling een antwoord wordt geformuleerd.

Inleiding

Een korte introductie op de achtergrond van de uitgangsvraag.

Wetenschappelijke onderbouwing

Per uitgangsvraag is beknopt de zoekstrategie en de uitkomst hiervan beschreven. Meer gedetailleerde informatie over de zoekstrategie is beschreven in bijlage 1: 'zoekstrategie'.

Samenvatting van de literatuur

De antwoorden op de uitgangsvragen zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn door de schrijvende werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij gebruik gemaakt is van de GRADE-methode en van de EBRO-methode. Voor de indeling van methodologische kwaliteit van studies volgens EBRO en GRADE zie tabel 1 en 4. Beschrijving en beschouwing van de gepubliceerde artikelen zijn indien van toepassing te vinden onder het kopje 'samenvatting van de literatuur'. Meer gedetailleerde informatie is beschreven in bijlage 2: evidencetabellen richtlijn chronische urticaria.

Conclusie

Het wetenschappelijk materiaal is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven. Voor het niveau van conclusies volgens EBRO en GRADE zie tabel 2 en 5.

Overige overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiënten voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Ook bijwerkingen werden hierin meegenomen, voor zover die niet reeds uit wetenschappelijke literatuur waren gedestilleerd en waarvoor dan wel andere bronnen beschikbaar waren. In de overige overwegingen worden de conclusies op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties.

Aanbeveling

De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn. Voor de gebruikte niveaus van aanbevelingen volgens EBRO en GRADE zie tabel 3 en 6.

Uitwerking volgens de EBRO-methode

Tabel 1: Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies volgens EBRO

Kwaliteit	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade / bijwerkingen*, etiologie, prognose
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Tabel 2: Niveau van conclusies volgens EBRO

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	Eén onderzoek van niveau A2 of tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Eén onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Tabel 3: Niveau van aanbeveling volgens EBRO

Aanbeveling	Balans
Sterk positief	De interventie doet duidelijk meer goed dan kwaad: Doe....
Zwak positief	Het is onzeker of alle patiënten gebaat zijn bij de interventie: doe bij voorkeur....
Zwak negatief	Het is onzeker of alle patiënten gebaat zijn bij de interventie: doe bij voorkeur niet....
Sterk negatief	De interventie doet meer kwaad dan goed: doe niet....

Uitwerking volgens de GRADE-methode

Tabel 4: Indeling van methodologische kwaliteit van studies volgens GRADE

GRADE systeem	
Type bewijs	Gerandomiseerd onderzoek = hoog Observationele studie = laag Elk ander bewijs = zeer laag
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verlagen*:	<ul style="list-style-type: none"> - Ernstige of zeer ernstige beperkingen in de kwaliteit van de studie - Indirectheid van het bewijs - Belangrijke inconsistentie tussen studies - Imprecisie - Grote kans op 'publicatiebias'
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verhogen**:	<ul style="list-style-type: none"> - Sterk bewijs voor een associatie—significant relatief risico van > 2 ($< 0,5$) gebaseerd op consistent bewijs uit twee of meer observationele studies, zonder plausibele 'confounders' (+1) - Zeer sterk bewijs voor een associatie—significant relatief risico van > 5 ($< 0,2$) gebaseerd op direct bewijs zonder belangrijke bedreigingen voor de validiteit (+2) - Bewijs voor een dosis respons gradiënt (+1) - Alle plausibele 'confounders' zouden het effect hebben verminderd (+1)

*Elk criterium kan de kwaliteit verminderen met 1 stap of bij zeer ernstige beperkingen met twee stappen.

** Verhogen kan alleen indien er geen beperkingen zijn t.a.v. de studiekwaliteit, imprecisie, inconsistentie, indirectheid en publicatiebias.

Tabel 5: Niveau van conclusies volgens GRADE

Conclusie
<ul style="list-style-type: none"> - Hoog = nader onderzoek zal zeer onwaarschijnlijk het vertrouwen in de inschatting van een effect veranderen - Middelmatig = nader onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in de inschatting van een effect en kan de inschatting van een effect veranderen - Laag = nader onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in de inschatting van een effect en zal waarschijnlijk de inschatting van een effect veranderen - Zeer laag = elke inschatting van een effect is zeer onzeker

Tabel 6: Niveau van aanbevelingen volgens GRADE

Klinische aanbeveling
<ul style="list-style-type: none"> - Sterk voor / tegen= als clinici, gebaseerd op het beschikbare bewijs, zeer zeker zijn dat de voordelen de nadelen of risico's overtreffen, of andersom, dan zal er een sterke aanbeveling worden gedaan - Zwak voor / tegen = als clinici, gebaseerd op het beschikbare bewijs, denken dat de voordelen en de nadelen of risico's in balans zijn of als er een bepaalde onzekerheid bestaat over de grootte van de voordelen en risico's, moeten ze een zwakke aanbeveling maken

Implementatie

Bij het opstellen van deze richtlijn is veel aandacht besteed aan de implementatie en de praktische uitvoerbaarheid, effectiviteit, nut en noodzaak. De richtlijn wordt via het web verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Tevens zal een samenvatting en patiëntenversie worden gemaakt. De voorlichtingsfolder van de NVDV zal worden afgestemd op de richtlijn.

Verspreiding

De richtlijn is digitaal beschikbaar voor iedereen. Specifiek zal deze onder de aandacht worden gebracht van alle ziekenhuizen en wetenschappelijke verenigingen. Een samenvatting van de richtlijn zal ter publicatie aangeboden worden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG). De richtlijn en afgeleide producten zullen ook aan de Richtlijndatabase (www.Richtlijndatabase.nl) worden aangeboden.

Juridische betekenis van de richtlijn

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van gemiddelde patiënten, kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer er bewust van een belangrijke aanbeveling in de richtlijn wordt afgeweken, wordt dit met argumenten omkleed gedocumenteerd en er wordt aangegeven dat dit met de patiënt zo is besproken.

Herziening

Een richtlijn heeft alleen zeggingskracht als op continue basis onderhoud plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Omdat deze richtlijn modulair is opgebouwd, kan herziening op onderdelen eenvoudig plaatsvinden.

Referenties

Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, Sheikh J, Weldon D, Zuraw B, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, and Wallace D. 2014. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133 (5): 1270-1277.

Higgins J, and Green S. 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, and Oxman A. 2013. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations*. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from www.guidelinedevelopment.org/handbook.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, and Maurer M. 2014. The EAACI / GA2LEN / EDF / WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 69(7): 868–887.

Uitgangsvragen

H1. Achtergrond / begripsbepaling

H1.1 Definities en klinische kenmerken van urticaria

H1.2 Prevalentie

H2. Nomenclatuur en classificatie van chronische urticaria

Wanneer is er sprake van chronische urticaria?

H3. Ziekteactiviteit en kwaliteit van leven chronische spontane urticaria

H3.1 Ziekteactiviteit chronische spontane urticaria

- Met welke scoresystemen kan de ziekteactiviteit van patiënten met chronische spontane urticaria het beste worden bepaald?

H3.2 Kwaliteit van leven chronische spontane urticaria

- Met welke scoresystemen kan de kwaliteit van leven van patiënten met chronische spontane urticaria het beste worden bepaald?

H4. Behandeling / Stepped-care model chronische spontane urticaria

- Wat is de behandeling van chronische spontane urticaria, en kan hier een stepped care model voor worden gemaakt?

H4.1 Behandeldoel

H4.2 Opdoseren tweede generatie antihistaminica

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van het opdoseren van tweede generatie antihistaminica tot vier maal de geregistreerde dosering bij de behandeling van chronische spontane urticaria?

H4.3 Leukotrieenreceptorantagonisten

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van leukotrieenreceptorantagonisten in de behandeling van chronische spontane urticaria?

H4.4 Omalizumab

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van omalizumab in de behandeling van chronische spontane urticaria?

H4.5 Ciclosporine A

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van ciclosporine in de behandeling van chronische spontane urticaria?

H4.6 Orale corticosteroïden

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van orale corticosteroïden in de behandeling van chronische spontane urticaria?

H4.7 Overige behandel mogelijkheden

H4.8 Behandeling van chronische spontane urticaria bij kinderen

H5. Organisatie van zorg

Hoe kan de zorg voor patiënten met chronische spontane urticaria het beste worden georganiseerd, met name wat betreft afstemming tussen de eerste en tweede lijn?

Samenvatting van aanbevelingen

H1. Achtergrond / begripsbepaling

H1.1 Definities en klinische kenmerken van urticaria

H1.2 Prevalentie

H2. Nomenclatuur en classificatie van chronische urticaria

De werkgroep beveelt de recente internationale classificatie van subtypen van chronische urticaria aan. In deze classificatie wordt chronische urticaria onderverdeeld in chronische spontane urticaria (CSU) en chronisch induceerbare urticaria (CINDU).

H3. Ziekteactiviteit en kwaliteit van leven chronische spontane urticaria

H3.1 Ziekteactiviteit chronische spontane urticaria

Het wordt aanbevolen de UCT als standaardinstrument te gebruiken bij het vaststellen en monitoren van ziekteactiviteit bij alle patiënten met chronische spontane urticaria. De UCT meet zowel de ziekteactiviteit, kwaliteit van leven, als het effect van de behandeling. Deze korte vragenlijst is eenvoudig in te voeren in de dagelijkse praktijk van de tweede en derde lijn.

De minimal important difference (MID) is nog niet vastgesteld. De UCT is niet gevalideerd voor de Nederlandse patiëntenpopulatie.

De Urticaria Activiteit Score (UAS7) kan een waardevolle toevoeging zijn op de UCT bij het bepalen en monitoren van de ziekteactiviteit bij patiënten met chronische spontane urticaria. De minimal important difference (MID) voor de UAS7 werd vastgesteld op 9,5-10,5, in de praktijk hanteert men 10. Deze vragenlijst is nog niet gevalideerd voor de Nederlandse patiëntenpopulatie.

De Angio-oedeem Activiteit Score (AAS) kan een waardevolle toevoeging zijn voor patiënten met symptomen van angio-oedeem. In het geval van geïsoleerd angio-oedeem dient de UAS7 vervangen te worden door de AAS. De AAS heeft een vastgestelde MID van 6,6-8,8 en is niet gevalideerd voor de Nederlandse patiëntenpopulatie.

H3.2 Kwaliteit van leven chronische spontane urticaria

De Dermatology Life Quality Index (DLQI) is een waardevolle aanvulling om de kwaliteit van leven van patiënten met CSU te bepalen. De DLQI is gevalideerd voor de Nederlandse patiëntenpopulatie en heeft een vastgestelde MID van 2,24-3,10. In de praktijk is de te hanteren afkapwaarde 3.

Zodra de MID van de ziekte specifieke Chronic Urticaria Quality of life (CU-Q2oL) is vastgesteld, beveelt de werkgroep aan dit scoresysteem voor het bepalen van de kwaliteit van leven bij patiënten met CSU te gebruiken. De CU-Q2oL is niet gevalideerd voor de Nederlandse patiëntenpopulatie.

De vragenlijsten waarmee de kwaliteit van leven van patiënten kan worden bepaald vormen een waardevolle aanvulling op vragenlijsten ter bepaling van ziekteactiviteit bij patiënten met chronische urticaria. Zo kan een volledig beeld van de ziektelast bij patiënten met chronische urticaria worden verkregen.

H4. Behandeling / Stepped-care model chronische spontane urticaria

H4.1 Behandeldoel

H4.2 Opdoseren tweede generatie antihistaminica

Het verhogen van de dosering tweede generatie antihistaminica (cetirizine, desloratadine, ebastine, fexofenadine, levocetirizine en rupatadine) tot maximaal 4x de standaarddosering past als tweede stap in het voorgestelde stepped care model van de behandeling van chronische spontane urticaria, na de geregistreerde dosis 2^e generatie antihistaminica. Dit wordt als veilig en effectief beschouwd.

In het geval van bijwerkingen kan overwogen worden te switchen naar een ander antihistaminicum voordat de dosering verhoogd wordt.

Het voorschrijven van hoge dosis tweede generatie antihistaminica is offlabel en dient altijd gepaard te gaan met uitleg over de ingestelde therapie en mogelijke bijwerkingen. Een deel van de patiënten ontwikkelt slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, droge mond, hoofdpijn en faryngitis.

In individuele gevallen kan switchen van het ene naar het andere tweede generatie H₁-antihistaminicum uitkomst bieden als behandeling van chronische spontane urticaria. Dit is geen aparte stap in het voorgestelde stepped-care model, maar wordt aanbevolen als aanvulling op de tweede stap (opdoseren tweede generatie antihistaminica) ondanks de lage kwaliteit van bewijs.

Bij ernstige nachtelijke jeuk (met verstoring van de slaap) kan een kortdurende en intermitterende behandeling met een 1^{ste} generatie antihistaminicum (zoals dimetindeen of hydroxyzine) vóór de nacht overwogen worden.

H4.3 Leukotriëenreceptorantagonisten

Vanwege de zeer lage kwaliteit van bewijs is behandeling met leukotriëenreceptorantagonisten geen aparte stap in het stepped care model, maar wordt aanbevolen als aanvulling op stap 2 (opdoseren tweede generatie antihistaminica). In individuele gevallen kan het offlabel voorschrijven van leukotriëenreceptorantagonisten als add-on therapie uitkomst bieden als behandeling van chronische spontane urticaria.

Monotherapie met montelukast wordt bij de behandeling van chronische spontane urticaria niet aangeraden.

H4.4 Omalizumab

Aanbeveling volgens de GRADE-methode

Sterk voor

Er is een sterke aanbeveling voor behandeling van patiënten met chronische spontane urticaria met omalizumab als add-on therapie.

Slotaanbevelingen

Op basis van de hoge kwaliteit van bewijs, het gunstige effect, in relatie tot de bijwerkingen en kosten past het gebruik van omalizumab bij patiënten met chronische spontane urticaria als derde stap in het stepped-care model.

Het wordt aanbevolen om niet eerder dan zes maanden na de eerste manifestatie van CSU te starten met omalizumab.

Het wordt aanbevolen te starten met omalizumab bij patiënten die onvoldoende reageren op opgedoseerde tweede generatie antihistaminica, met tenminste een matige ziekteactiviteit, gedefinieerd als UCT \leq 11, UAS7 \geq 16 en DLQI \geq 6. Bij een duidelijke discrepantie tussen de vragenlijsten kan door de behandelend arts worden afgeweken van deze criteria.

Bij gebruik van omalizumab beveelt de werkgroep aan ten minste de volgende parameters te monitoren op de baseline en daarna iedere 3-6 maanden te registreren: UAS7, UCT, DLQI en bijwerkingen.

Bij een (vrijwel) complete remissie wordt aanbevolen de therapie aan te passen. Bij gebrek aan bewijs in de literatuur wordt, op basis van expert opinion, aanbevolen het interval tussen de behandelingen met stappen van één week te verlengen tot 8 weken en vervolgens de therapie te staken.

Is er na drie maanden geen effect van de behandeling met omalizumab dan moet worden overwogen de behandeling aan te passen. De expert opinion van de werkgroep is om in dit geval de dosis te verhogen of het interval te verkorten.

Omalizumab is een add-on therapie. De verhoogde dosis antihistaminica is de basis van de behandeling en wordt tijdens de behandeling met omalizumab gecontinueerd, mits dit door de patiënt verdragen wordt.

H4.5 Ciclosporine A

Aanbeveling volgens de GRADE-methode

Zwak voor

Er is een zwakke aanbeveling voor behandeling van patiënten met chronische spontane urticaria met ciclosporine als add-on therapie.

Slotaanbevelingen

Op basis van de zeer lage kwaliteit van bewijs voor het gunstige effect, in relatie tot de bijwerkingen en kosten past het offlabel gebruik van ciclosporine bij patiënten met chronische spontane urticaria als vierde stap in het stepped-care model.

Het wordt aanbevolen om te starten met ciclosporine bij patiënten die onvoldoende reageren op opgedoseerde tweede generatie antihistaminica en bij wie omalizumab niet werkzaam of niet wenselijk is, met tenminste een matige ziekteactiviteit, gedefinieerd als UCT \leq 11, UAS7 \geq 16 en DLQI \geq 6. Bij een duidelijke discrepantie tussen de vragenlijsten kan door de behandelend arts worden afgeweken van deze criteria.

H4.6 Orale corticosteroïden

Bij exacerbaties van chronische spontane urticaria kunnen kortdurend orale corticosteroïden worden ingezet met een mogelijk goed klinisch effect. Behandeling met orale corticosteroïden is geen aparte stap in het voorgestelde stepped care model, maar wordt aanbevolen als aanvulling op alle stappen.

Bij resistente chronische spontane urticaria ondanks (opgedoseerde) tweede generatie antihistaminica kunnen kortdurend orale corticosteroïden worden ingezet, waarbij op basis van de literatuur in sommige gevallen lang aanhoudende remissie werd bereikt.

Het wordt aanbevolen om orale corticosteroïden in principe alleen kortdurend (maximaal drie weken) te gebruiken bij de behandeling van chronische spontane urticaria.
De aangewezen dosering is 20-50mg prednison (of een equivalent hiervan) per dag, op geleide van de klachten.

H4.7 Overige behandel mogelijkheden

In individuele gevallen kunnen offlabel behandelingen met dapson, methotrexaat, UVB, azathioprine of mycofenolaat mofetil uitkomst bieden bij de behandeling van chronische spontane urticaria. Deze behandelingen kunnen als laatste stap in het voorgestelde stepped-care model overwogen worden.

Behandeling van chronische spontane urticaria met H₂-antagonisten wordt niet aanbevolen als aparte stap in het voorgestelde stepped care model vanwege onvoldoende bewijs voor effectiviteit.

Meer onderzoek naar effectiviteit van de behandeling van chronische spontane urticaria met dapson, methotrexaat, UVB, azathioprine en mycofenolaat mofetil is wenselijk.

H4.8 Behandeling van chronische spontane urticaria bij kinderen

De werkgroep onderschrijft de internationale richtlijn waarin aangegeven wordt dat het veilig en effectief is om bij kinderen vanaf twee jaar met chronische urticaria tweede generatie antihistaminica voor te schrijven, en deze indien nodig op te hogen tot vier maal de geregistreerde dosis. Dit is de tweede stap in het voorgestelde stepped-care model. Deze behandeling vindt plaats in de tweede lijn.

In individuele gevallen kan switchen van het ene naar het andere tweede generatie H₁-antihistaminicum uitkomst bieden bij de behandeling van chronische spontane urticaria. Dit wordt niet als een aparte stap in het voorgestelde stepped-care model beschouwd, maar als aanvulling op de tweede stap (opdoseren tweede generatie antihistaminica) ondanks de lage kwaliteit van bewijs.
In het geval van bijwerkingen kan overwogen worden te switchen naar een ander antihistaminicum voordat de dosering verhoogd wordt.

Het is te overwegen offlabel leukotriënenreceptorantagonisten als add-on therapie met tweede generatie H₁-antihistaminicum voor de behandeling van resistente chronische spontane urticaria voor te schrijven bij kinderen vanaf 12 jaar. Dit is geen aparte stap in het voorgestelde stepped-care model, wordt aanbevolen als aanvulling op de tweede stap (opdoseren tweede generatie antihistaminica).

Behandeling met omalizumab kan uitkomst bieden in individuele gevallen, bij kinderen vanaf 12 jaar met chronische spontane urticaria die onvoldoende reageren op opgedoseerde tweede generatie antihistaminica. Dit is de derde stap in het voorgestelde stepped-care model.

Behandeling met ciclosporine kan uitkomst bieden in individuele gevallen, bij kinderen vanaf 9 jaar met chronische spontane urticaria die onvoldoende reageren op opgedoseerde tweede generatie antihistaminica. Dit is de vierde stap in het voorgestelde stepped-care model.

Bij (exacerbaties van) chronische spontane urticaria kunnen kortdurend (maximaal 1 week) orale corticosteroïden worden ingezet met een te verwachten goed klinisch effect. Gezien de bijwerkingen wordt aanbevolen om orale corticosteroïden in principe alleen kortdurend te gebruiken .

Bij kinderen vanaf 9-12 jaar kan gebruik gemaakt worden van het voorgestelde stepped-care model voor volwassenen, met in achtneming van de kinderdoseringen. Men dient er wel van op de hoogte te zijn dat al deze behandelingen offlabel zijn.

H5 Organisatie van zorg

Bij onvoldoende effect van de geregistreerde dosering tweede generatie antihistaminicum kan in de eerste lijn deze dosering verdubbeld worden.

Overweeg verwijzing naar de tweede lijn bij onvoldoende effect bij continue behandeling met tweede generatie antihistaminica tot twee maal daags de geregistreerde dosering; bij verdenking van een onderliggende oorzaak of voor diagnostiek en behandeladvies bij doorgemaakte anafylactische reactie.

Verwijs terug naar eerste lijn wanneer een tweedelijns behandeling geen meerwaarde heeft boven behandeling door de huisarts met een advies t.a.v. therapie en indicaties voor terugverwijzing of overleg.

1. Achtergrond en begripsbepaling

1.1 Definities en klinische kenmerken van urticaria

Urticaria wordt gekenmerkt door het plotseling optreden van urticae (kwaddels), angio-oedeem of beide. Urticae hebben de volgende typische kenmerken:

- Multipiele vlakke of licht verheven erythemen met palpabel centrum, omgeven door bleke halo, van verschillende vorm en grootte, vaak confluerend tot plaques
- Vaak jeuk en soms een brandend gevoel
- Plotseling ontstaan en verdwijnen binnen minuten tot uren en zijn over het algemeen binnen 24 uur weer verdwenen. Tegelijkertijd kunnen zich nieuwe laesies ontwikkelen.

In een deel (33,3 %) van de gevallen treedt ook angio-oedeem op. In 6,1% van de gevallen presenteren patiënten zich met alleen angio-oedeem (Zuberbier et al., 2010).

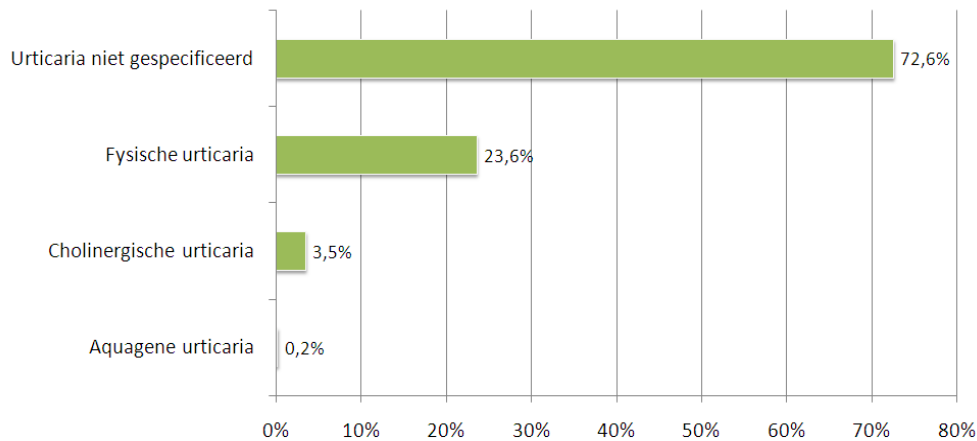
Angio-oedeem wordt gekenmerkt door:

- Vaak plotseling ontstane zwelling van de onderste dermis en subcutis met frequente betrokkenheid van slijmvliezen
- Vaak bleek tot huidkleurig
- Meestal geen jeuk, de zwelling kan wel pijnlijk zijn
- Aanhoudende zwelling, tot wel 72 uur na het ontstaan van de klachten.

Er wordt gesproken van chronische urticaria bij continue of terugkerende klachten van urticae en / of angio-oedeem gedurende meer dan zes weken.

1.2 Prevalentie

De precieze prevalentie en incidentie van urticaria zijn niet bekend. De cijfers over lifetime-prevalenties lopen sterk uiteen. Volgens Maurer et al. (2011) kan de lifetime-prevalentie van urticaria oplopen tot 25%. Onderzoek van Zuberbier et al. (2010) uitgevoerd in Berlijn, toont echter een lagere lifetime-prevalentie van alle typen urticaria van 8,8%, en van chronische urticaria van 1,8%. De periode-prevalentie bepaald over één jaar was 0,8%. Volgens de recente Amerikaanse richtlijn variëren de prevalentiecijfers van chronische urticaria van 0,5-5%. De incidentie van chronische urticaria wordt geschat op 1,4% per jaar (Bernstein et al., 2014). In de meerderheid van de gevallen worden er geen uitlokkende factor gevonden; van de patiënten met chronische urticaria is de schatting dat 66-93% chronische spontane urticaria heeft (Maurer et al., 2011). Specificatie van diagnoseregistraties van urticaria tussen 01-01-2006 en 01-06-2011 in het UMCU (n=880), laten een vergelijkbaar resultaat zien; bij 73% van de patiënten met de diagnose urticaria, kon deze diagnose niet verder gespecificeerd worden, zie figuur 1 (Blankestijn, 2013).



Figuur 1: Specificatie van diagnoseregistraties van urticaria tussen 1-1-2006 en 1-6-2011 in het UMC Utrecht (n = 880). Fysische urticaria omvat de diagnoses urticaria factitia, drukurticaria, urticaria solaris en koude- / warme-urticaria (Blankestijn, 2013).

Referenties

Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, Sheikh J, Weldon D, Zuraw B, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, and Wallace D. 2014. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133 (5): 1270-1277.

Blankestijn MA. 2013. Diagnostiek en behandeling van chronische idiopathische urticaria: stand van zaken. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 23 (2): 71-75.

Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, Canonica GW, Church MK, Godse KV, Grattan CE, Greaves MW, Hide M, Kalogeromitros D, Kaplan AP, Saini SS, Zhu XJ, and Zuberbier T. 2011. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 66 (3): 317-330.

Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, and Maurer M. 2010. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin. Exp. Dermatol.* 35 (8): 869-873.

2. Nomenclatuur en classificatie van chronische spontane urticaria

Uitgangsvraag

- Wanneer is er sprake van chronische urticaria?

Inleiding

Dit hoofdstuk bespreekt wat de huidige stand van zaken is op het gebied van de nomenclatuur van chronische urticaria.

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag zijn de recente internationale richtlijn 'EAACI / GA2LEN / EDF / WAO Guideline on urticaria, 2014' (Zuberbier et al., 2014), de Amerikaanse richtlijn 'The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update' (Bernstein et al., 2014) en overzichtsartikelen over chronische urticaria geanalyseerd (Grattan & Humphreys, 2007; Krause et al., 2012; Maurer et al., 2013)

Samenvatting van de literatuur

Het spectrum van klinische manifestaties van verschillende urticariasubtypen is breed. Bovendien kunnen twee of meer verschillende subtypen urticaria bij elke patiënt naast elkaar bestaan. Voorheen spraken we over chronische idiopathische urticaria (CIU) en fysische urticaria. In deze classificatie worden meer beschrijvende termen gebruikt: chronische spontane urticaria (CSU) en chronische induceerbare urticaria (CINDU). In deze nieuwe classificatie wordt CSU onderverdeeld in chronische urticaria met onbekende of bekende oorzaak. De internationale richtlijn (Zuberbier et al., 2014) stelt dat een bekende oorzaak bijvoorbeeld autoreactiviteit is (positieve ASST, serologie), hoewel de klinische relevantie hiervan niet bekend is. De Amerikaanse richtlijn spreekt nog steeds van CIU wanneer de onderliggende oorzaak niet bekend is, ook in het geval van chronische urticaria met autoantilichamen (Bernstein et al., 2014).

CINDU omvat de diverse vormen van fysische urticaria, cholinerge urticaria, contacturticaria en aquagene urticaria. In de nieuwe classificatie van urticaria blijft het onderscheid tussen acuut en chronisch onveranderd, namelijk bij continue of terugkerende klachten van urticae en / of angio-oedeem gedurende meer dan zes weken wordt er gesproken van chronische urticaria. Tabel 7 presenteert de enigszins gemodificeerde classificatie van chronische urticaria subtypen volgens de recente internationale richtlijn, waarbij er gekozen is om in overeenstemming met de Amerikaanse richtlijn een mogelijke auto-immunreactie (positieve ASST) niet te erkennen als oorzaak voor CSU, vanwege het feit dat er onvoldoende bewijs is voor een causale relatie. De classificatie van urticaria en angio-oedeem is weergegeven in tabel 8 (Maurer et al., 2013).

De werkgroep heeft ervoor gekozen om door de hele richtlijn heen te spreken over chronische spontane urticaria (CSU). Bij de beschrijving van de literatuur is er echter wel gekozen om de in de studies gehanteerde terminologie aan te houden.

Tabel 7: classificatie van subtypes van chronische urticaria (aangepast naar Zuberbier et al. (2014))

CSU	CINDU
Spontaan optreden van urticae en/of angio-oedeem, langer dan zes weken, van onbekende oorzaak.	Symptomatisch dermatografisme ¹ Koude-urticaria ² (vertraagde) drukurticaria ³ Urticaria solaris Warmte-urticaria ⁴ Vibratoire urticaria Cholinerge urticaria Contacturticaria Aquagene urticaria

CSU: chronische spontane urticaria, CINDU: chronische induceerbare urticaria
¹ ook *urticaria factitia* of dermatografische urticaria genoemd; ² ook koude contact-urticaria genoemd; ³ ook druk-urticaria genoemd; ⁴ ook warmte contact-urticaria genoemd.

Tabel 8: classificatie van ziekten met urticae en / of angio-oedeem (vertaald van Maurer et al. (2013))

Alleen urticae	Urticae en angio-oedeem	Alleen angio-oedeem
CSU CINDU* Urticariële vasculitis Auto-inflammatoire aandoeningen	CSU CINDU** Urticariële vasculitis	CSU (Vertraagde) drukurticaria Angio-oedeem geïnduceerd door ACE-remmers HAE AAE

CSU: chronische spontane urticaria, CINDU: chronische induceerbare urticaria, HAE: erfelijk angio-oedeem, AAE: verworven (aangelegd) angio-oedeem.
*Behalve drukurticaria, die niet met klassieke urticae presenteert. **Behalve symptomatisch dermatografisme en cholinerge urticaria, die zich niet presenteren met angio-oedeem.

Door inspanning geïnduceerde anafylaxie (waarbij meerdere orgaansystemen zijn betrokken, waaronder de huid) wordt in de internationale richtlijn niet meer als aparte subgroep geclassificeerd. Urticaria pigmentosa (cutane mastocytosis), urticariële vasculitis, auto-inflammatoire syndromen (bijv. cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen of syndroom van Schnitzler) en door niet-mestcellen gemedieerd / geïnduceerd angio-oedeem (bijv. bradykinine-gemedieerd angio-oedeem) worden vanwege hun duidelijk verschillende pathomechanismen niet beschouwd als subtypen van CSU (Tabel 9).

Tabel 9: Differentiële diagnose van urticaria en syndromen die zich manifesteren met urticaria en / of angio-oedeem (vertaald en aangepast van Krause et al. (2012) en Zuberbier et al. (2014))

<ul style="list-style-type: none"> - Maculopapulaire cutane mastocytosis (urticarial pigmentosa) - Urticariële vasculitis - Bradykinine-gemedieerd angio-oedeem (HAE of ACE remmer geïnduceerd) - Inspannings-geïnduceerde anafylaxie - Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS; urticariële rash, terugkerende koortsaanvallen, artralgie of artritis, oogontsteking, vermoeidheid en hoofdpijnen), d.w.z. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS), Muckle-Wells Syndrome (MWS) of Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID) - Syndroom van Schnitzler (terugkerende urticariële uitslag en monoklonale gammopathie, terugkerende koortsaanvallen, bot- en spierpijn, artralgie of artritis en lymfadenopathie) - Syndroom van Gleich (episodisch angio-oedeem met eosinofilie) - Syndroom van Wells (granulomateuze dermatitis met eosinofilie) - Systemische juveniele idiopatische artritis - Adult onset Still's disease (AOSD) - Mevalonaat kinase deficiëntie (MDK): Hyper-IgD en periodische koorts syndroom (HIDS) of mevalonaat acidurie - TNF-receptor-geassocieerd periodiek syndroom (TRAPS).

Conclusies

Niveau 4	Op basis van internationale richtlijnen is er sprake van chronische urticaria bij continue of terugkerende klachten van urticae en/of angio-oedeem gedurende meer dan zes weken. <i>D: EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline on urticaria, 2014</i>
Niveau 4	Chronische urticaria kan worden onderverdeeld in chronische spontane urticaria (CSU) en chronische induceerbare urticaria (CINDU). <i>D: EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline on urticaria, 2014</i>
Niveau 4	Van chronische spontane urticaria (CSU) wordt gesproken als de klachten niet worden geïnduceerd door specifieke triggers. <i>D: EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline on urticaria, 2014</i>

Overige overwegingen

Het handhaven van één classificatie vergemakkelijkt de communicatie tussen zorgprofessionals, tussen patiënt en zorgprofessional, en maakt het eenvoudiger om wetenschappelijke studies te vergelijken. De werkgroep beveelt de recente classificatie conform de internationale richtlijn aan, waarin chronische urticaria wordt onderverdeeld in CSU en CINDU. Ten aanzien van het wel of niet bestaan van CSU met bekende oorzaak sluit de werkgroep zich aan bij de Amerikaanse richtlijn, waarin het aantonen van autoantilichamen middels een ASST niet wordt gezien als het aantonen van een oorzaak van CSU, en CSU met een bekende oorzaak dus niet bestaat. De werkgroep wijkt hierin af van de internationale richtlijn, waarin CSU wordt verdeeld in chronische urticaria van bekende of onbekende oorzaak. Echter zolang geen duidelijke oorzakelijke relatie is aangetoond tussen autoantilichamen en CSU is de werkgroep van mening dat het duidelijker is te spreken van CSU bij chronische urticaria zonder oorzaak.

De werkgroep volgt de internationale richtlijn in de aanbeveling dat bij iedere patiënt die zich presenteert met de verdenking CSU, een anamnese naar de ziektegeschiedenis, lichamelijk onderzoek en een beperkt labonderzoek (bloedbeeld, leukocyten differentiatie, C-reactive Protein(CRP)), om ernstige systemische ziekten en infecties als onderliggende oorzaak uit te sluiten, plaats moeten vinden. Uitgebreid laboratoriumonderzoek is niet nuttig gebleken.

Aanbevelingen

De werkgroep beveelt de recente internationale classificatie van subtypen van chronische urticaria aan. In deze classificatie wordt chronische urticaria onderverdeeld in chronische spontane urticaria (CSU) en chronisch induceerbare urticaria (CINDU).

Referenties

- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, Sheikh J, Weldon D, Zuraw B, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, and Wallace D. 2014. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133 (5): 1270-1277.
- Grattan CE, and Humphreys F. 2007. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br. J. Dermatol.* 157 (6): 1116-1123.
- Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD, Lachmann HJ, Lipsker D, Navarini AA, Simon A, Traidl-Hoffmann C, and Maurer M. 2012. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy* 67 (12): 1465-1474.
- Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, and Krause K. 2013. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy* 68 (6): 816-819.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, and Maurer M. 2014. The EAACI / GA2LEN / EDF / WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 69(7): 868–887.

3. Ziekteactiviteit en kwaliteit van leven chronische spontane urticaria

Bij het ontwikkelen en valideren van een vragenlijst wordt onderscheid gemaakt tussen betrouwbaarheid, validiteit en responsiviteit. Een beknopte uitleg van veel voorkomende termen in de onderstaande hoofdstukken 3.1 ziekteactiviteit en 3.2 kwaliteit van leven treft u in bijlage 2 'Addendum hoofdstukken ziekteactiviteit en kwaliteit van leven'.

3.1 Ziekteactiviteit chronische spontane urticaria

Uitgangsvraag

- Met welke scoresystemen kan de ziekteactiviteit van patiënten met chronische spontane urticaria het beste worden bepaald?

Inleiding

Sinds kort zijn er naast algemene vragenlijsten ook ziekte-specifieke instrumenten beschikbaar voor het meten van de ziekteactiviteit bij patiënten met CSU. Een ziekte-specifiek instrument om de ziekteactiviteit van CSU te bepalen is de Urticaria Activity Score (UAS). Voor angio-oedeem is de ziekte-specifieke de Angio-oedeem Activiteit Score beschikbaar (AAS). Gecombineerde vragenlijsten voor zowel ziekteactiviteit, kwaliteit van leven, als medicatiegebruik zijn de Urticaria Control Test (UCT) en de Urticaria Severity Score (USS).

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor deze uitgangsvraag is een systematische search verricht in de database PubMed en Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials). De searchstrategie is bijgevoegd in bijlage 1. De search leverde 110 artikelen op uit PubMed en 141 uit Cochrane, hiervan zijn vijf studies geïnccludeerd die de validiteit van vragenlijsten voor ziekteactiviteit van CSU hebben bepaald (Jariwala et al., 2009; Mathias et al., 2010; Mlynek et al., 2008; Weller et al., 2013; Weller et al., 2014). Voor een samenvatting van deze studies zie bijlage 2: evidencetabellen richtlijn chronische urticaria. Voor scoresystemen voor de kwaliteit van leven wordt verwezen naar hoofdstuk 3.2. Tevens is voor deze uitgangsvraag kennis genomen van de recente internationale richtlijn (Zuberbier et al., 2014) waardoor nog één studie is toegevoegd (Mathias et al., 2012).

Samenvatting van de literatuur

Urticaria Activiteit Score over 7 dagen (UAS7)

De UAS is een vragenlijst ter bepaling van de ziekteactiviteit bij patiënten met chronische spontane urticaria en wordt door de patiënt ingevuld. Deze vragenlijst is gevalideerd in de studie van Mlynek et al. (2008). De vragenlijst heeft een goede interne consistentie, validiteit, reproduceerbaarheid en responsiviteit. Deze vragenlijst kan worden gebruikt voor het bepalen van de ziekteactiviteit en voor het monitoren van het effect van de therapie. De UAS wordt gedurende één week dagelijks retrospectief bepaald, waarbij twee cijfers worden gegeven tussen 0 en 3, één voor het aantal urticae en één voor de mate van jeuk. De totaalscore van een week (de UAS7) kan oplopen tot 42 (tabel 10). Uit de studie van Mlynek et al. (2008) blijken patiënten duidelijk meer compliant in het invullen van de symptomen jeuk en aantal urticae, dan andere symptomen zoals grootte van de urticae en erytheem. Statistisch gezien correleerde deze twee-item UAS (bestaande uit jeuk en kwaddels) even goed met de kwaliteit van leven vragenlijst Dermatology Life Quality Index (DLQI, zie hoofdstuk 3.2) als vragenlijsten bestaande uit meerdere symptomen (zoals erytheem en grootte van urticae). Tevens concludeerde men dat de UAS goed correleert met kwaliteit van leven. Wanneer de UAS gedurende een week niet volledig werd ingevuld, kon alsnog een goede correlatie worden bereikt wanneer minimaal vier aaneengesloten dagen waren gescord. Deze vragenlijst is op dit moment nog niet gevalideerd voor de Nederlandse patiëntenpopulatie.

Ook een gemodificeerde vragenlijst van de UAS7 die in Amerika wordt gebruikt, waarbij symptomen tweemaal daags worden beoordeeld, is gevalideerd (Mathias et al., 2012). Deze UAS zou aanvullende informatie geven wanneer patiënten alleen overdag of 's nachts klachten hebben, hoewel voor het berekenen van de totale weekscore gebruik wordt gemaakt van het gemiddelde van de twee scoremomenten per dag. De methodologie van de studie is goed en laat een goede validiteit, interne consistentie, betrouwbaarheid en responsiviteit zien. Het blijft daarbij wel onduidelijk welke afkappunten voor ziekteactiviteit zijn gebruikt en de bestudeerde groep is relatief klein. Ook deze versie is niet gevalideerd voor de Nederlandse patiëntenpopulatie. De minimal important difference (MID) voor de UAS7 werd vastgesteld op 9,5-10,5 (Mathias et al., 2012). Mathias et al. (2010) hebben nog een vragenlijst ontwikkeld, de zogenaamde 'daily diary for patients', inclusief items van de UAS, op basis van één op één interviews met patiënten met CIU. Hiervan wordt alleen de inhoudsvaliditeit gepresenteerd, gemeten in een kleine groep patiënten. Ook is de MID niet vastgesteld. Een andere tekortkoming is dat de ontwikkelde vragenlijst in het artikel niet wordt gepresenteerd.

Tabel 10. De UAS7 (vertaald van Zuberbier et al., 2014)

Score	Aantal galbulten/urticae 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)

UAS: Urticaria Activiteit Score. Dagelijks wordt retrospectief een cijfer gegeven voor urticae en jeuk waardoor aan het einde van een week een totaalscore (0-42) ontstaat. Deze score heet de UAS7.

Angio-oedeem Activiteit Score (AAS)

Voor het bepalen van ziekteactiviteit van angio-oedeem bestaat sinds 2013 de Angio-oedeem Activiteit Score (AAS). Weller et al. (2013) hebben een vragenlijst met vijf items ontwikkeld en gevalideerd, en hebben aangetoond dat deze vragenlijst een betrouwbaar hulpmiddel is voor het bepalen van ziekteactiviteit bij patiënten met recidiverend angio-oedeem. De vragenlijst wordt een maal daags ingevuld door de patiënt en bestaat uit vijf items. Per item kunnen maximaal drie punten worden toegekend, waarmee de totaalscore kan oplopen tot 15 punten. Bij het ontbreken van zwelling scoren alle items 0. Weller et al. (2013) geven in hun studie aan dat het invullen van de AAS minder dan een minuut per keer in beslag neemt. De vragenlijst heeft een goede validiteit, interne consistentie en betrouwbaarheid. De MID voor de AAS is vastgesteld op 6,6-8,8 (Weller et al., 2013). Deze vragenlijst is op dit moment nog niet gevalideerd voor de Nederlandse patiëntenpopulatie.

Urticaria Control Test (UCT)

Een ander middel om zowel de ziekteactiviteit als de kwaliteit van leven te bepalen is de Urticaria Control Test (UCT) (Weller et al., 2014). Deze test bestaat uit vier vragen en omvat zowel de symptomen van urticaria, kwaliteit van leven, als het effect van behandeling van chronische urticaria (tabel 11). De lijst wordt ingevuld door de patiënt. De test kan worden gebruikt om retrospectief de ziekteactiviteit en kwaliteit van leven van de afgelopen vier weken te bepalen, en kan gebruikt worden voor zowel patiënten met CSU, CINDU als angio-oedeem. De UCT heeft een goede interne consistentie, criteriumvaliditeit, constructvaliditeit en reproduceerbaarheid. De MID moet nog vastgesteld worden. Wel is een afkapwaarde vastgesteld voor voldoende ziekte controle (UCT≥12) (Weller et al., 2014). De UCT is op dit moment nog niet gevalideerd voor de Nederlandse patiëntenpopulatie.

Urticaria Severity Score (USS)

De Urticaria Severity Score (USS) is eveneens een gevalideerde scorelijst die klinische verschijnselen en symptomen met vragen over medicatiegebruik en kwaliteit van leven combineert (Jariwala et al., 2009), net als de UCT. De USS bestaat uit negen onderdelen en beslaat een retrospectieve periode van één week. Tekortkomingen in de methodologie zijn dat alleen de correlatie met kwaliteit van leven gemeten met DLQI (zie hoofdstuk 3.2) wordt gegeven en een test-hertest betrouwbaarheid. Deze laatste is bepaald na twee uur, in plaats van een gebruikelijke periode van 1-3 weken.

Tabel 11. De Urticaria Control Test (UCT) (Weller et al., 2014), met toestemming van de auteurs en Moxie GmbH.

Urticaria Controle Test

Naam: _____

Datum: ____ . ____ . _____

Geboortedatum: ____ . ____ . _____

Inleiding: U hebt last van netelroos (urticaria). Aan de hand van de volgende vragen willen we uw huidige gezondheidssituatie in kaart brengen. Leest u elke vraag alstublieft goed door en kruist u vervolgens van de vijf antwoordmogelijkheden het antwoord aan dat het *meest op u van toepassing is*. Kijkt u daarbij alleen naar de situatie zoals die in de *afgelopen 4 weken* is geweest. *Denk niet te lang na* voordat u antwoord geeft en vergeet niet *alle vragen* te beantwoorden. Gelieve bij elke vraag maar *één antwoord* aan te kruisen.

1. In welke mate hebt u de afgelopen 4 weken onder **lichamelijke klachten van de urticaria (jeuk, kwaddels/galbulten en/of zwellingen)** geleden?

enorm behoorlijk redelijk nauwelijks helemaal niet

2. In welke mate is uw **kwaliteit van leven** in de afgelopen 4 weken vanwege de urticaria beïnvloed?

enorm behoorlijk redelijk nauwelijks helemaal niet

3. Hoe vaak is de **behandeling** in de afgelopen 4 weken **onvoldoende** geweest om uw klachten van de urticaria onder controle te krijgen?

zeer vaak vaak af en toe zelden nooit

4. Hoe goed had u uw urticaria in de afgelopen 4 weken **in het algemeen onder controle**?

helemaal niet nauwelijks redelijk goed volledig

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH. For scientific or commercial use or in case a translation / cross cultural adaptation is intended, please check the terms and conditions on www.moxie-gmbh.de.

N.B.: het aantal toe te kennen punten loopt op van links naar rechts. Voorbeeld: bij vraag 1: 'enorm' = 0 punten; 'helemaal niet' = 4 punten.

Conclusies

Niveau 3	Voor het bepalen van de ziekteactiviteit en voor het monitoren van het effect van de therapie bij patiënten met chronische spontane urticaria is de Urticaria Activiteit Score (UAS) beschikbaar. De minimal important difference (MID) voor de UAS7 werd vastgesteld op 9,5-10,5. <i>C: Mlynek et al. 2008; C: Mathias et al. 2012</i>
Niveau 3	Voor het bepalen van de ziekteactiviteit en voor het monitoren van het effect van therapie bij patiënten met angio-oedeem is de Angio-oedeem Activiteits Score (AAS) beschikbaar. De MID voor de AAS is vastgesteld op 6,6-8,8 <i>C: Weller et al. 2013</i>
Niveau 3	Voor het bepalen van zowel de ziekteactiviteit als de kwaliteit van leven bij patiënten met chronische urticaria zijn de Urticaria Control Test (UCT) en de Urticaria Severity Score (USS) beschikbaar. De MID is voor beide vragenlijsten niet vastgesteld. <i>C: Weller et al. 2014; Jariwala et al. 2009</i>

Overige overwegingen

Wanneer de ziekteactiviteit al voor aanvang van de behandeling wordt gemeten kan het effect van therapie worden geëvalueerd. Belangrijk in de keuze voor een bepaalde vragenlijst zijn tijd die nodig is voor het invullen, compliantie en gemak voor zowel patiënt als arts.

Scoresystemen voor ziekteactiviteit bij chronische spontane urticaria

In de internationale richtlijn van Zuberbier et al. (2014) wordt de UAS7 van Mlynek et al. (2008) aanbevolen waarbij klachten eenmaal per dag gedurende één week worden bepaald, omdat dit praktischer is. De werkgroep is van mening dat eenmaal per dag invullen waarschijnlijk leidt tot een betere compliantie. Dit is dan ook de versie die voor de Nederlandse patiëntenpopulatie gevalideerd zal worden. Aangezien urticaria zeer wisselend kan zijn is de UAS7 aan te bevelen boven de UAS. De vragenlijsten kunnen voorafgaand aan een vervolgconsult reeds worden ingevuld door de patiënt, waardoor de tijdsinvestering tijdens een consult tot een minimum kan worden beperkt. Het gebruik van de UAS(7) vergemakkelijkt tevens de vergelijking van resultaten uit verschillende centra. De UAS kan niet worden gebruikt bij de induceerbare vormen van urticaria aangezien bij die vormen de ziekteactiviteit te zeer beïnvloed kan zijn door de mate waarin symptomen vermeden kunnen worden.

Scoresystemen voor ziekteactiviteit gecombineerd met kwaliteit van leven bij chronische spontane urticaria

De USS is een vrij uitgebreid scoresysteem met negen items over de afgelopen week, de tijd die het kost deze vragenlijst in te vullen is niet bekend. De UCT is een vragenlijst met slechts vier items over de afgelopen vier weken, die dus sneller kan worden ingevuld en beoordeeld dan de USS. De werkgroep heeft dan ook de voorkeur voor de UCT boven de USS. De UCT is retrospectief en kan al bij een eerste patiëntencontact worden ingevuld, tevens omvat het zowel angio-oedeem als urticaria (CSU en CINDU).

In gerandomiseerde, gecontroleerde studies naar effectiviteit en veiligheid van omalizumab werd als inclusie criterium een UAS7-score van ≥ 16 aangehouden (Kaplan et al., 2013; Maurer et al., 2013; Saini et al., 2014), waarvan men stelt dat dit overeenkomt met matige tot ernstige ziekteactiviteit. De werkgroep wil dit afkappunt graag overnemen. Ook stelt de werkgroep dat de UCT bij onvoldoende ziektecontrole ($UCT \leq 11$) zou kunnen dienen als afkapwaarde voor het veranderen / opdoseren van therapie.

Aanbevelingen

Het wordt aanbevolen de UCT als standaardinstrument te gebruiken bij het vaststellen en monitoren van ziekteactiviteit bij alle patiënten met chronische spontane urticaria. De UCT meet zowel de ziekteactiviteit, kwaliteit van leven, als het effect van de behandeling. Deze korte vragenlijst is eenvoudig in te voeren in de dagelijkse praktijk van de tweede en derde lijn.

De minimal important difference (MID) is nog niet vastgesteld. De UCT is niet gevalideerd voor de Nederlandse patiëntenpopulatie.

De Urticaria Activiteit Score (UAS7) kan een waardevolle toevoeging zijn op de UCT bij het bepalen en monitoren van de ziekteactiviteit bij patiënten met chronische spontane urticaria. De minimal important difference (MID) voor de UAS7 werd vastgesteld op 9,5-10,5, in de praktijk hanteert men 10. Deze vragenlijst is nog niet gevalideerd voor de Nederlandse patiëntenpopulatie.

De Angio-oedeem Activiteit Score (AAS) kan een waardevolle toevoeging zijn voor patiënten met symptomen van angio-oedeem. In het geval van geïsoleerd angio-oedeem dient de UAS7 vervangen te worden door de AAS. De AAS heeft een vastgestelde MID van 6,6-8,8 en is niet gevalideerd voor de Nederlandse patiëntenpopulatie.

Referenties

Informatorium medicamentorum, Kennisbank KNMP

Jariwala SP, Moday H, de Asis ML, Fodeman J, Hudes G, de VG, and Rosenstreich D. 2009. The Urticaria Severity Score: a sensitive questionnaire / index for monitoring response to therapy in patients with chronic urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 102 (6): 475-482.

Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, Veith J, Kamath N, Staubach P, Jakob T, Stirling RG, Kuna P, Berger W, Maurer M, and Rosen K. 2013. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic / spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 132 (1): 101-109.

Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, and Saini SS. 2012. 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.* 108 (1): 20-24.

Mathias SD, Dreskin SC, Kaplan A, Saini SS, Spector S, and Rosen KE. 2010. Development of a daily diary for patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 105 (2): 142-148.

Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, and Maurer M. 2008. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 63 (6): 777-780.

Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, and Casale T. 2013. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N. Engl. J. Med.* 368 (10): 924-935.

Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bulbul BE, Bradley MS, Canvin J, Rahmaoui A, Georgiou P, Alpan O, Spector S, and Rosen K. 2014. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic / Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J. Invest Dermatol.*

Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, Martus P, Casale TB, Staubach P, and Maurer M. 2014. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133(5), 1365–1372, 1372.e1–6.

Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, and Maurer M. 2013. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 68 (9): 1185-1192.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, and Maurer M. 2014. The EAACI / GA2LEN / EDF / WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 69(7): 868–887.

3.2 Kwaliteit van leven chronische spontane urticaria

Uitgangsvraag

- Met welke scoresystemen kan de kwaliteit van leven van patiënten met chronische spontane urticaria het beste worden bepaald?

Inleiding

Chronische urticaria kan een zeer belastende aandoening zijn, met grote invloed op de kwaliteit van leven, zowel lichamelijk als emotioneel. Patiënt-gerelateerde uitkomsten zijn belangrijk om vast te kunnen stellen hoe de patiënt zijn ziekte vanuit eigen perspectief beleeft, naast activiteitsmaten. Het belang hiervan geldt niet alleen voor wetenschappelijk onderzoek, maar ook in de spreekkamer, om te beoordelen wat het effect van een behandeling is. Voorts zullen regulerende instanties in toenemende mate patiënt-gerelateerde uitkomstmaten vragen, bijvoorbeeld bij de vergoeding van dure geneesmiddelen.

Uit de beschikbare literatuur blijkt dat urticaria een negatief effect heeft op zowel het objectieve functioneren als het subjectieve welbevinden. O'Donnell et al. (1997) toonden aan dat de gezondheidsstatuscores bij patiënten met CSU vergelijkbaar waren met die van patiënten met een ziekte van de kransslagader. Om de mate van beperking in het dagelijks leven vast te stellen kunnen vragenlijsten worden afgenomen met betrekking tot kwaliteit van leven. Tot voor kort waren alleen algemene (generieke) vragenlijsten, zoals de SF-36, of algemene dermatologische vragenlijsten, zoals de DLQI (Dermatology Life Quality Index) beschikbaar. Voor zowel CSU als angio-oedeem zijn ziekte-specifieke kwaliteit van leven vragenlijsten ontwikkeld: CU-Q2oL voor urticaria (Chronic Urticaria Quality of Life) en AE-QoL voor angio-oedeem (Angio Edema Quality of Life).

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor deze uitgangsvraag is een systematische search gericht in de database PubMed en Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials). Voor de zoekstrategie zie bijlage 1: zoekstrategie. Dit gaf 90 resultaten uit PubMed en 99 uit Cochrane waarvan uiteindelijk zes studies zijn geselecteerd die vragenlijsten om de kwaliteit van leven bij patiënten met chronische urticaria te bepalen hebben gevalideerd (Baiardini et al., 2005; Lennox and Leahy, 2004; Mlynek et al., 2009; Shikier et al., 2005; Weller et al., 2011; Weller et al., 2012). Voor een samenvatting van deze studies zie bijlage 2: evidencetabellen richtlijn chronische urticaria. Tevens is voor deze uitgangsvraag kennis genomen van de recente internationale richtlijn van Zuberbier et al.(2014).

Samenvatting van de literatuur

De DLQI (Dermatology Life Quality Index) bij chronische spontane urticaria

De Dermatology Quality of Life Index is een vragenlijst bestaande uit tien vragen voor het bepalen van de kwaliteit van leven bij patiënten met een dermatologische aandoening. Deze vragenlijst wordt ingevuld door de patiënt en voornamelijk gebruikt voor het vergelijken van kwaliteit van leven tussen verschillende dermatologische ziektebeelden. De lijst is niet specifiek ontwikkeld voor chronische spontane urticaria. De DLQI geeft informatie over de kwaliteit van leven van de voorgaande week en heeft betrekking op zes domeinen: Symptomen en emoties, dagelijkse activiteiten, vrije tijd, werk en school, persoonlijke relaties en behandeling. In de studie van Lennox en Leahy (2004) is de DLQI als uitkomstmaat voor de kwaliteit van leven bij patiënten met CSU gevalideerd. De methodologie van deze studie is niet optimaal. Zo is er geen test gedaan op test-retest betrouwbaarheid en responsiviteit. Er werden lage correlaties gevonden met apart gemeten items, zoals interferentie met dagelijkse activiteiten en slaap. De DLQI is vertaald en gevalideerd in het Nederlands en de MID van deze vragenlijst bij chronische urticaria werd vastgesteld op 2,24-3,10 (Shikar et al., 2005). In de individuele patiënt hanteert men een MID van 3. Ten minste matige impact van een ziekte op kwaliteit van leven wordt gedefinieerd als een DLQI \geq 6. Zie tabel 12.

Tabel 12: De Dermatology Life Quality Index (DLQI)

KWALITEIT VAN LEVEN VRAGENLIJST: DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (DLQI)

Het doel van deze vragenlijst is om te bepalen in hoeverre uw huidprobleem uw leven GEDURENDE DE AFGELOPEN 7 DAGEN heeft beïnvloed. Eén hokje per vraag aankruisen a.u.b.

Naam patiënt:

Datum van invullen:

1.	Hoe jeukerig, pijnlijk of branderig is uw huid geweest, gedurende de afgelopen 7 dagen?	Heel erg Nogal Een beetje Helemaal niet	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	In welke mate heeft u zich vanwege uw huid opgelaten of ongemakkelijk gevoeld, gedurende de afgelopen 7 dagen?	Heel erg Nogal Een beetje Helemaal niet	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	In welke mate heeft uw huid u gehinderd bij het winkelen of het werken in uw huis of tuin , gedurende de afgelopen 7 dagen?	Heel erg Nogal Een beetje Helemaal niet	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Niet van toepassing <input type="checkbox"/>
4.	In welke mate heeft uw huid invloed gehad op de kleren die u droeg, gedurende de afgelopen 7 dagen?	Heel erg Nogal Een beetje Helemaal niet	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Niet van toepassing <input type="checkbox"/>
5.	In welke mate heeft uw huid een nadelige invloed gehad op uw sociale activiteiten of vrijtijdsbesteding , gedurende de afgelopen 7 dagen?	Heel erg Nogal Een beetje Helemaal niet	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Niet van toepassing <input type="checkbox"/>
6.	In welke mate heeft uw huid het u bemoeilijkt om te sporten , gedurende de afgelopen 7 dagen?	Heel erg Nogal Een beetje Helemaal niet	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Niet van toepassing <input type="checkbox"/>
7.	Heeft uw huid u ervan weerhouden om te werken of te studeren gedurende de afgelopen 7 dagen?	Ja Nee	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Niet van toepassing <input type="checkbox"/>
	Zo "nee": In welke mate is uw huid een probleem voor u geweest tijdens uw werk of studie , gedurende de afgelopen 7 dagen?	Nogal Een beetje Helemaal niet	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Niet van toepassing <input type="checkbox"/>
8.	In welke mate heeft uw huid problemen veroorzaakt met uw partner, goede vrienden of familie , gedurende de afgelopen 7 dagen?	Heel erg Nogal Een beetje Helemaal niet	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Niet van toepassing <input type="checkbox"/>
9.	In welke mate heeft uw huid voor seksuele problemen gezorgd, gedurende de afgelopen 7 dagen?	Heel erg Nogal Een beetje Helemaal niet	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Niet van toepassing <input type="checkbox"/>
10.	In welke mate is de behandeling van uw huid een probleem geweest, gedurende de afgelopen 7 dagen, bijvoorbeeld omdat de behandeling veel tijd kost, of doordat uw huis er vies van wordt.	Heel erg Nogal Een beetje Helemaal niet	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Niet van toepassing <input type="checkbox"/>

Controleer a.u.b. of u ALLE vragen heeft beantwoord. Hartelijk dank.

De CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life) voor chronische spontane urticaria

De CU-Q2oL is ontwikkeld door Baiardini et al. (2005). Hun doel was om een nieuwe vragenlijst te ontwikkelen die in staat is om diverse aspecten van kwaliteit van leven te meten die relevant zijn voor patiënten met chronische urticaria, namelijk fysische, psychosociale en praktische aspecten.

Deze vragenlijst werd oorspronkelijk ontwikkeld en getest in de Italiaanse taal. De patiënt vult de lijst in, die bestaat uit 23 vragen, verdeeld over zes dimensies: jeuk, zwelling, invloed op dagelijks leven, slapeloosheid, beperkingen in dagelijks leven, zorgen over uiterlijk. De antwoorden zijn gegradeerd volgens de Likert-schaal (0=helemaal niet; 5=zeer veel), zodat de totale score 0-115 bedraagt. Het is niet aangegeven over welke periode de vragenlijst betrekking heeft.

Als referentie vragenlijst werd de SF-36 genomen, wat een algemene (generieke) vragenlijst is. Het voordeel hiervan is dat hiermee de kwaliteit van leven van urticaria patiënten vergeleken kan worden met andere chronische aandoeningen. Het nadeel is echter dat de vragen uit beide lijsten onvoldoende vergelijkbaar kunnen zijn binnen de diverse dimensies. Dit nadeel was beduidend minder geweest wanneer men voor een dermatologie-specifieke vragenlijst zou hebben gekozen, zoals de DLQI of Skindex. De moeilijke vergelijkbaarheid met de referentie vragenlijst komt tot uiting in de zeer lage correlatie coëfficiënten.

Een ander probleem met deze studie is de summiere beschrijving van de methodologie en het feit dat een duidelijke hypothese ontbreekt. Dat maakt interpretatie van de uitkomsten lastiger. Ook de responsiviteit is lastig te interpreteren.

Een ander nadeel is het feit dat er geen waardering wordt toegekend aan graderingen binnen het scorebereik, met andere woorden: er is tot op heden nog onbekend bij welke score is er sprake van een lage kwaliteit van leven en wat de normale waarden zijn. De MID van de CU-Q2oL moet tevens nog vastgesteld worden.

De vragenlijst is inmiddels vertaald en gevalideerd in het Duits, Spaans, Pools, Turks, Grieks, Bulgaars, Braziliaans-Portugees en Perzisch.

Het validatieproces van de Duitse versie is goed beschreven (Mlynek et al., 2009). Sterke punten zijn de uitstekende methodiek bij het bepalen van de interne consistentie, constructvaliditeit, criteriumvaliditeit en 'cross-cultural' validiteit. Daartegenover staat dat test-retest betrouwbaarheid en responsiviteit niet getest zijn. Dit maakt het moeilijk om vast te stellen of een verschil in score veroorzaakt is door een werkelijke verandering van kwaliteit van leven, of door een meetfout. Een groot voordeel van deze studie is dat de diverse dimensies vergeleken werden met dermatologie-specifieke vragenlijsten, te weten de DLQI en Skindex. Daaruit bleek dat vijf van de zes dimensies van de Duitse CU-Q2oL vragenlijst significant gecorreleerd waren met overeenkomstige subschalen van beide andere vragenlijsten. Helaas werden geen correlaties gegeven. Het voordeel van deze ziekte-specifieke vragenlijst is dat het alle aspecten kan meten die relevant zijn voor deze ziekte. Sommige aspecten (zwellingen) konden niet gescoord worden op de dermatologie-specifieke vragenlijsten. Factor analyse liet zien dat alle 23 originele Italiaanse vragen behouden konden blijven in hun Duitse vertaling. Verrassend was dat er geheel andere vragenclusters (dimensies) ontstonden dan in de Italiaanse versie, wat verklaard werd door het feit dat het verschillende studiepopulaties zijn, met eigen culturele achtergronden. Dimensies die opvallend hoog scoorden waren 'slaap', 'jeuk / schaamte' en 'mentale status'. De auteurs pleiten ervoor om in de spreekkamer expliciet te vragen naar deze items.

In de Duitse versie wordt beschreven dat de scores betrekking hebben op de laatste twee weken voorafgaand aan het moment van invullen.

In de studie van Weller et al. (2011) wordt de Duitse CU-Q2oL vragenlijst gebruikt bij 51 CSU patiënten. Deze lieten een verbetering van hun urticaria zien, hetgeen geobjectiveerd werd aan de hand van UAS7 scores die afnamen van 18,7 (2,1 SEM) naar 14,7 (1,5 SEM) (Weller et al., 2011). De gemiddelde daling in de UAS7 is slechts gering, immers de vastgestelde MID voor UAS7 bedraagt 9,5-10 (Mathias et al., 2012). De CU-Q2oL werd daarbij vergeleken met de DLQI. De CU-Q2oL score verbeterde met 15% (P=0,001) en de DLQI score verbeterde met 14%, echter niet significant (P=0,23). De CU-Q2oL lijkt derhalve mogelijk sensitiever voor het detecteren van verandering in ziekteactiviteit dan de DLQI (Weller et al., 2011). De totale CU-Q2oL score vertoonde een matige correlatie (r=0,39; P=0,005) met de UAS7, wat mogelijk iets hoger was dan de correlatie tussen DLQI en UAS7 (r=0,33; P=0,02).

De AE-QoL voor angio-oedeem (Angio Edema Quality of Life).

De Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL), is een ziekte-specifieke vragenlijst voor het bepalen van de kwaliteit van leven bij patiënten met angio-oedeem (Weller et al. 2012). De reden voor deze lijst naast de al bestaande CU-Q2oL is dat laatstgenoemde vragenlijst onvoldoende in staat is om kwaliteit van leven van angio-oedeem te meten. Het bestaat uit een vragenlijst met 17 vragen, handelend over de laatste vier weken, verdeeld over vier domeinen (functioneren, vermoeidheid / gemoedstoestand, angsten / schaamte en eten). De antwoorden zijn gegradeerd volgens de Likert-schaal (0=nooit; 5=zeer vaak). De totale score kan variëren van 0 - 85.

Dit instrument is ontwikkeld in het Duits, en is vertaald in meerdere talen. Methodologische tekortkomingen zijn onder andere onduidelijke beschrijvingen bij test – retest betrouwbaarheid, geen hypothese, geen responsiviteit getest, geen absolute uitkomstwaarden gegeven. Hierdoor wordt de interpretatie van de uitkomsten moeilijker. De AE-QoL lijkt een goede indicator te zijn van kwaliteit van leven van patiënten met angio-oedeem. De auteurs beginnen de resultaten sectie met de mededeling dat ze patiënten met alleen angio-oedeem, zonder jeukende bulten en zonder aanwijzing voor hereditair angio-oedeem, apart analyseerden, echter ze laten hiervan niet de resultaten zien. Er is geen waardering opgenomen van wat we moeten verstaan onder 'ernstige' of 'milde' vermindering van kwaliteit van leven. Ook is er nog geen MID beschikbaar.

Van de CU-Q2oL en AE-QoL zijn Nederlandse vertalingen beschikbaar. Deze vragenlijsten worden op dit moment in het UMC Utrecht gevalideerd in de bijbehorende patiëntengroepen.

Conclusies

Niveau 3	De Chronic Urticaria Quality of Life (CU-Q2oL) is een ziekte-specifieke vragenlijst voor het bepalen van de kwaliteit van leven bij patiënten met chronische urticaria. De MID is nog niet vastgesteld en de Nederlandse vertaling is nog niet gevalideerd. <i>C: Baiardini et al., 2005; C: Mlynek, 2009; C: Weller et al., 2011</i>
Niveau 3	De Angio Edema Quality of Life (AE-QoL) is een ziektespecifieke vragenlijst voor het bepalen van de kwaliteit van leven bij patiënten met angio-oedeem. De MID is nog niet vastgesteld en de Nederlandse vertaling is nog niet gevalideerd. <i>C: Weller et al., 2012</i>
Niveau 3	De Dermatology Quality of Life Index (DLQI) is een gevalideerde, niet-ziektespecifieke vragenlijst die voornamelijk bruikbaar is voor het vergelijken van de kwaliteit van leven van patiënten met dermatologische aandoeningen. Er zijn aanwijzingen dat de DLQI minder sensitief is voor het detecteren van veranderingen in kwaliteit van leven bij patiënten met chronische urticaria dan de CU-Q2oL. De MID is vastgesteld op 2,24-3,10. <i>C: Lennox et al., 2004; C: Weller et al., 2011; C: Shikar et al., 2005</i>

Overige overwegingen

De ziekte specifieke vragenlijst CU-Q2oL voor het bepalen van de kwaliteit van leven bij patiënten met CSU kan zowel voorafgaande aan een behandeling worden afgenomen voor het bepalen van de ziektelast, als ter monitoring van het effect van een therapie op de kwaliteit van leven. Opgemerkt moet worden dat de afwezigheid van hoge correlatie met ziekte activiteit niet noodzakelijkerwijs een matige prestatie van een vragenlijst impliceert, immers met een vragenlijst worden andere grootheden gemeten (is complementair). In tegendeel, hoge correlaties zouden kunnen wijzen op overbodigheid van een vragenlijst. Het is dan ook aan te bevelen om zowel de ziekte activiteit als de kwaliteit van leven bij patiënten met chronische urticaria te bepalen, voor een volledig beeld van de ziektelast van patiënten. Het aldus in kaart brengen van ziektelast is van belang bij het monitoren van het effect van een behandeling.

In de studie van Baiardini et al. (2005) duurde het gemiddeld vijf minuten voor patiënten om de vragenlijst CU-Q2oL in te vullen, en was bij het invullen geen hulp nodig. Ook Weller et al. (2012) geven aan dat de AE-QoL binnen vijf minuten ingevuld kan worden.

Steeds vaker wordt kwaliteit van leven als uitkomstmaat gebruikt in wetenschappelijk onderzoek. Het gebruiken van één specifieke, gevalideerde vragenlijst voor het bepalen van de kwaliteit van leven bij patiënten met CSU maakt het vergelijken van wetenschappelijk onderzoek makkelijker.

De werkgroep is van mening dat voor het meten van de kwaliteit van leven van patiënten met CSU, het de voorkeur heeft om de ziekte-specifieke CU-Q2oL te gebruiken. Deze is echter op dit moment onvoldoende gevalideerd voor de Nederlandse patiëntenpopulatie. Tevens is de MID nog niet vastgesteld. Een ander nadeel is het feit dat geen waardering wordt toegekend aan graderingen binnen het scorebereik. Derhalve is de werkgroep van mening dat vooralsnog de DLQI gebruikt kan worden voor het bepalen van de kwaliteit van leven. Ten minste matige impact van een ziekte op kwaliteit van leven wordt gedefinieerd als een DLQI ≥ 6 .

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat de DLQI een waardevolle aanvulling is om de kwaliteit van leven van patiënten met CSU te bepalen. Dit is een gevalideerde vragenlijst met een vastgestelde MID op 2,24-3,10. In de praktijk is de te hanteren afkapwaarde 3.

Zodra de MID van de CU-Q2oL is vastgesteld, beveelt de werkgroep aan dit scoresysteem te gebruiken voor het bepalen van de kwaliteit van leven bij patiënten met CSU. De CU-Q2oL is niet gevalideerd voor de Nederlandse patiëntenpopulatie.

De vragenlijsten waarmee de kwaliteit van leven van patiënten kan worden bepaald vormen een waardevolle aanvulling op vragenlijsten ter bepaling van ziekteactiviteit bij patiënten met chronische urticaria. Zo kan een volledig beeld van de ziektelast bij patiënten met chronische urticaria worden verkregen.

Referenties

Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, Braga M, Lombardi C, Fassio O, and Canonica GW. 2005. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 60 (8): 1073-1078.

Lennox RD, and Leahy MJ. 2004. Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 93 (2): 142-146.

Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, and Saini SS. 2012. 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.* 108 (1): 20-24.

Mlynek A, Magerl M, Hanna M, Lhachimi S, Baiardini I, Canonica GW, Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Rogala B, Zalewska-Janowska A, Zuberbier T, and Maurer M. 2009. The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy* 64 (6): 927-936.

O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, and Greaves MW. 1997. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br. J. Dermatol.* 136 (2): 197-201.

Shiklar R, Harding G, Leahy M, and Lennox RD. 2005. Minimal important difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): results from patients with chronic idiopathic urticaria. *Health Qual. Life Outcomes.* 3: 36.

Weller K, Church MK, Kalogeromitros D, Krause K, Magerl M, Metz M, Pisarevskaja D, Siebenhaar F, and Maurer M. 2011. Chronic spontaneous urticaria: how to assess quality of life in patients receiving treatment. *Arch. Dermatol.* 147 (10): 1221-1223.

Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, and Maurer M. 2012. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 67 (10): 1289-1298.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, and Maurer M. 2014. The EAACI / GA2LEN / EDF / WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 69(7): 868–887.

4. Behandeling / Stepped-care model chronische spontane urticaria

Uitgangsvraag

- Wat is de behandeling van chronische spontane urticaria, en kan hier een stepped care model voor worden gemaakt?

Inleiding

In dit hoofdstuk presenteert de werkgroep de aanbevolen stepped-care behandeling van CSU. De werkgroep heeft de effectiviteit en veiligheid zo veel mogelijk per behandelmogelijkheid in kaart gebracht. Voor de meest gangbare behandelmogelijkheden van CSU zijn aparte sub uitgangsvragen gedefinieerd, die in aparte hoofdstukken worden besproken.

Samenvatting wetenschappelijk onderbouwing

Om tot een advies voor de behandeling van CSU te komen is deze uitgangsvraag uitgesplitst in de volgende (sub)uitgangsvragen:

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van het opdoseren van tweede generatie antihistaminica tot vier maal de standaard dosering bij de behandeling van chronische spontane urticaria?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van leukotriënen antagonisten in de behandeling van chronische spontane urticaria?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van ciclosporine in de behandeling van chronische spontane urticaria?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van omalizumab in de behandeling van chronische spontane urticaria?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van orale corticosteroïden in de behandeling van chronische spontane urticaria?

De uitwerking van deze vragen is onder de onderliggende hoofdstukken te vinden.

Conclusies

Voor de conclusies per behandelmodaliteit wordt verwezen naar de onderliggende hoofdstukken.

Overige overwegingen

In de internationale richtlijn (Zuberbier et al., 2014) wordt in het stepped care plan geen verschil gemaakt tussenbehandeling met montelukast als add-on medicatie bij tweede generatie antihistaminica en omalizumab en ciclosporine A (CsA). Uit een enkele blinde, gerandomiseerde studie (Wan, 2009) blijkt mogelijke effectiviteit van montelukast als een additionele optie bij tot 2x de geregistreerde dosis tweede generatie antihistaminica. Daarnaast is de veiligheid hoog en de kosten relatief laag, in vergelijking met omalizumab en CsA.

Ook wordt in de internationale richtlijn het additioneel geven van een korte kuur orale corticosteroïden bij opgedoseerde tweede generatie antihistaminica (losstaand van het geven van dit middel bij exacerbaties) in dezelfde stap genoemd als omalizumab en CsA. Er zijn aanwijzingen dat met een korte kuur add-on corticosteroïden de ziekte mogelijk voor langere tijd (deels) onderdrukt kan worden, (matige kwaliteit van bewijs in de literatuur (Asero & Tedeschi, 2010)) en zo dus voorkomen kan worden dat een volgende stap in het stepped care model onnodig doorlopen wordt. Net als montelukast zijn orale corticosteroïden relatief goedkoop.

Tenslotte wordt er in de internationale richtlijn niet gesproken over het al dan niet switchen tussen de diverse tweede generatie antihistaminica. In de literatuur zijn aanwijzingen dat het switchen tussen desloratadine en levocetirizine een positief effect kan hebben op de klachten. Echter het bewijs hiervoor berust op een subanalyse van één studie (Staevska et al., 2010), en is daardoor van mindere kwaliteit dan het opdoseren tot 4x de geregistreerde dosis. De ervaring van de werkgroepleden is dat switchen tussen de andere tweede generatie antihistaminica bij sommige patiënten ook effectief kan zijn. In het geval van bijwerkingen kan overwogen worden te switchen naar een ander antihistaminicum voordat de dosering verhoogd wordt.

Op basis van de bovengenoemde argumenten pleit de werkgroep ervoor het voorschrijven van montelukast of een korte kuur orale corticosteroïden, of het switchen tussen de verschillende tweede generatie antihistaminica in het stepped care plan op te nemen als optionele 'side-step' naast een opgedoseerde tweede generatie antihistaminicum. Daarmee wordt ervoor gekozen af te wijken van de internationale richtlijn.

De internationale richtlijn geeft als derde stap in de behandeling de keuze tussen onder andere ciclosporine en omalizumab, maar geeft hier verder geen richting aan. Op basis van ons aanvullende literatuuronderzoek volgens de GRADE methodiek naar zowel de effectiviteit en veiligheid van CsA en omalizumab bij CSU, heeft de werkgroep gemeend er goed aan te doen het stepped-care model verder uit te werken. Qua effectiviteit is er lage kwaliteit van bewijs voor een gunstig effect van CsA tegen hoge kwaliteit van bewijs voor een gunstig effect van omalizumab. Qua veiligheid is er lage kwaliteit van bewijs voor weinig bijwerkingen bij CsA en hoge kwaliteit van bewijs voor weinig bijwerkingen bij omalizumab. CsA is qua directe kosten goedkoper dan omalizumab, maar zijn er aanwijzingen dat de indirecte kosten (o.a. gerelateerd aan de bijwerkingen van het voorgeschreven middel) bij CsA hoger liggen dan bij omalizumab. Tenslotte is omalizumab geregistreerd voor CSU terwijl CsA offlabel voorgeschreven moet worden.

Op basis van deze argumenten is er gekozen omalizumab vóór CsA te stellen, maar waarbij op basis van uitgesproken persoonlijke wensen van de patiënt wel ruimte is voor behandeling met CsA. De werkgroep vindt dat in het doorlopen van de stap van opgedoseerde tweede generatie antihistaminica naar omalizumab (of CsA) de ziekte-ernst in acht genomen moet worden. Op basis van nationale en internationale expert opinion en de te verwachte grootte van de verbetering van kwaliteit van leven en klachtenverbetering stelt de werkgroep dat het pas nuttig lijkt met deze middelen te behandelen vanaf matige ziekte-ernst. De afkapwaarden die hiervoor in de literatuur genoemd worden zijn een UCT lager dan 12, een UAS7 van 16 of hoger en een DLQI van 6 of hoger.

De werkgroep adviseert niet te snel te starten met omalizumab vanwege de kans op spontane remissie, het ontbreken van bewijs van effectiviteit en veiligheid op de lange termijn en de kosten. Over het algemeen wordt niet aanbevolen binnen een halfjaar na de eerste manifestatie van de ziekte te starten met omalizumab gezien de kans op spontane remissie.

In de internationale en Amerikaanse richtlijn (Zuberbier et al., 2014; Bernstein et al., 2014) wordt niets genoemd over het eventuele moment van staken van omalizumab. Gezien de kosten en de kans een eventuele spontane remissie onder omalizumab heeft de werkgroep besloten hier wel enkele (expert opinion) aanbevelingen over te doen.

Bij aanvang van de therapie en vervolgens om de drie maanden dient de UAS7 afgenomen te worden. Bij een (vrijwel) complete remissie wordt aanbevolen de therapie aan te passen. Bij gebrek aan bewijs in de literatuur beveelt de werkgroep aan, op basis van expert opinion, om het interval tussen de behandelingen met stappen van één week te verlengen tot 8 weken en vervolgens de therapie te staken.

Is er na drie maanden geen effect van de behandeling met omalizumab dan moet worden overwogen de behandeling aan te passen. De expert opinion van de werkgroep is om in dit geval de dosis te verhogen of het interval te verkorten.

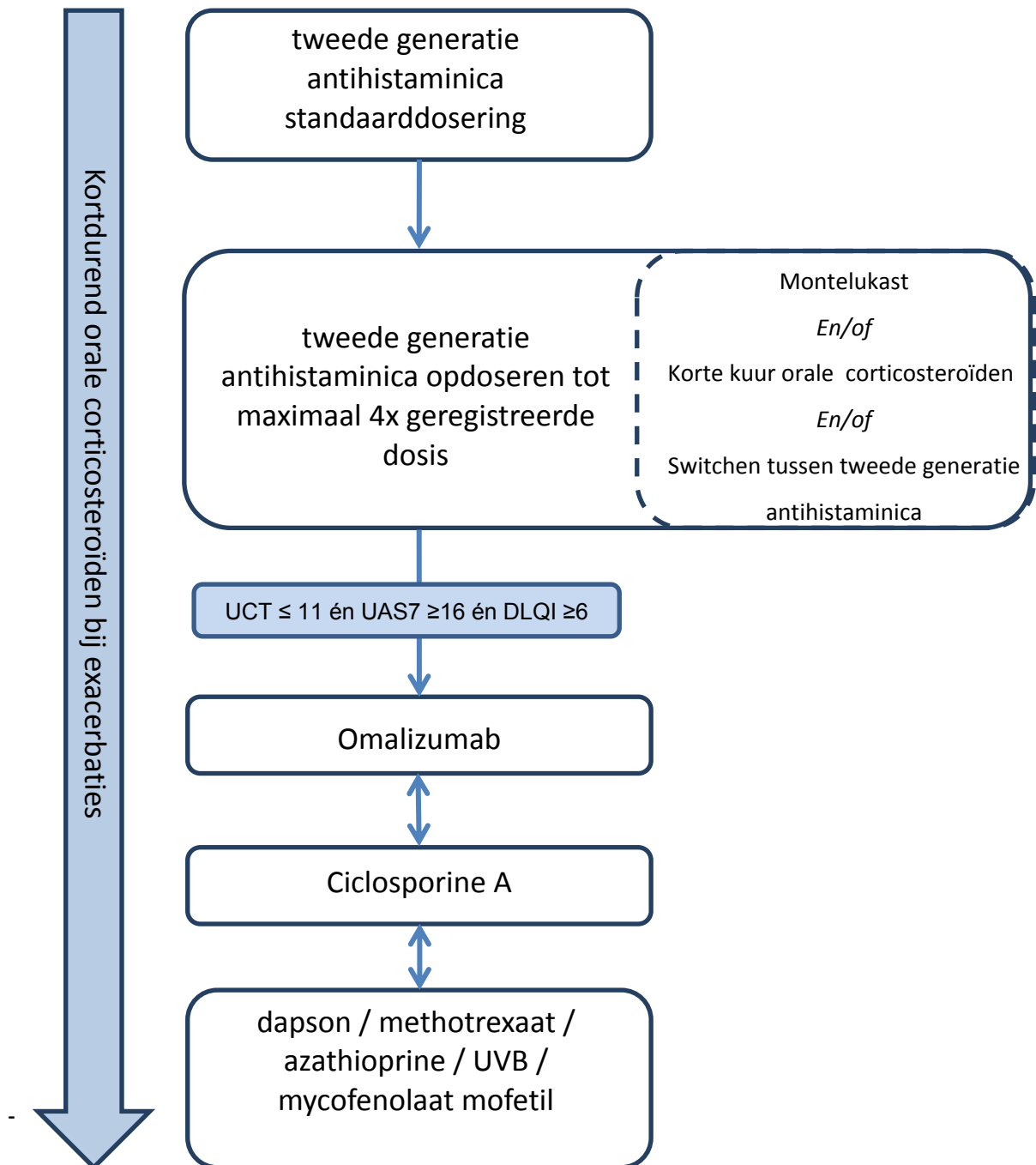
Omalizumab is een add-on therapie. De verhoogde dosis antihistaminica is de basis van de behandeling en wordt tijdens de behandeling met omalizumab gecontinueerd, mits dit door de patiënt verdragen wordt.

Mochten omalizumab en CsA (stap 3 en 4) gecontra-indiceerd zijn, bijwerkingen hebben of onvoldoende effect sorteren, dan kan er als alternatief gekozen worden voor één van de overige middelen als diafenylsulfon (Dapson), methotrexaat, UVB, azathioprine, intraveneuze immunoglobulinen en mycofenolaat mofetil.

Indien er bij patiënten op systemische immuunsuppressiva besloten wordt om te switchen naar omalizumab, kan worden overwogen eerst omalizumab te starten en in tweede instantie de immuunsuppressiva af te bouwen, om een exacerbatie te voorkomen.

Samenvatting aanbevelingen behandeling chronische spontane urticaria

Op basis van analyse van de beschikbare literatuur en de overige overwegingen van de werkgroep van de onderliggende hoofdstukken beveelt de werkgroep het volgende stepped-care model aan voor de behandeling van CSU (zie figuur 2).



Figuur 2: Stepped-care model

- Stap 1: geregistreerde dosis tweede generatie antihistaminica: goede werkzaamheid, zeer goed veiligheidsprofiel, lage kosten
- Stap 2: maximaal 4 keer geregistreerde dosis tweede generatie antihistaminicum. Goede kwaliteit van bewijs voor effectiviteit, goed veiligheidsprofiel, lage kosten. Offlabel
- Ter overweging toevoegen aan stap 2: Montelukast: zeer lage kwaliteit van bewijs voor matige effectiviteit, goede veiligheid, lage kosten. Offlabel
- Ter overweging kortdurend toe te voegen aan alle stappen: orale corticosteroïden: goede werkzaamheid tijdens inname, goed veiligheidsprofiel bij een korte kuur, lage kosten. Aanzienlijke bijwerkingen zijn te verwachten bij langdurige behandeling
- Switchen van tweede generatie antihistaminicum: zeer lage kwaliteit van bewijs voor effectiviteit, in individuele gevallen werkzaam (expert opinion werkgroep), goed veiligheidsprofiel, lage kosten. In het geval van bijwerkingen kan overwogen worden eerst te switchen alvorens op te doseren.
- Stap 3: Omalizumab: hoge kwaliteit van bewijs voor effectiviteit, goed veiligheidsprofiel op korte termijn, hoge kosten.
- Aanbevolen wordt om niet eerder dan zes maanden na de eerste manifestatie van CSU met omalizumab te starten
- Stap 4: Ciclosporine A: lage kwaliteit van bewijs voor effectiviteit, matig veiligheidsprofiel en hoge kosten. Offlabel.
- Stap 5: Overige therapieën: dapson, methotrexaat, azathioprine, UVB en mycofenolaat mofetil: Zeer lage kwaliteit van bewijs voor effectiviteit.

Het wordt aanbevolen om vanaf stap 3 in het stepped-care model de effectiviteit van de therapie elke 3-6 maanden te herevalueren. Voor nadere informatie wordt verwezen naar de hoofdstukken waarin de betreffende middelen worden behandeld.

4.1 Behandeldoel

Het behandeldoel van CSU wordt besproken in de recente internationale richtlijn chronische urticaria (Zuberbier et al., 2014). De aanbeveling om altijd te streven naar complete controle van symptomen wordt door de werkgroep niet overgenomen. Deze aanbeveling is gebaseerd op de huidige definitie van de WHO waarin wordt gesteld dat gezondheid 'een toestand van volledig fysiek, geestelijk en sociaal welbevinden en niet louter het ontbreken van ziekte of gebrek is'.

De werkgroep is echter van mening dat per patiënt en in overleg met de patiënt bepaald dient te worden wat het behandeldoel is en wanneer dit behandeldoel behaald is. De symptomen van een patiënt met een chronische aandoening die met medicatie wordt onderdrukt kan immers ook een hoge kwaliteit van leven hebben als de symptomen niet volledig worden onderdrukt. Het is altijd een afweging van voor- en nadelen, waarbij de nadelen in de vorm van bijwerkingen, patiënten ongemak en kosten verbonden aan medicatie, soms groter zijn dan de voordelen van volledige onderdrukking.

4.2 Opdoseren tweede generatie antihistaminica

Uitgangsvraag

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van het voorschrijven van tweede generatie antihistaminica tot viermaal de geregistreerde dosis bij de behandeling van chronische spontane urticaria?

Inleiding

De belangrijkste behandeling gericht op symptoomverlichting is het verminderen van het effect van mestcelmediatoren zoals histamine. Veel symptomen van urticaria worden primair gemedieerd door de werking van histamine op H1-receptoren op endotheelcellen en op sensorische zenuwen. Behandeling met H1-antihistaminica is van zeer groot belang bij de behandeling van urticaria. Continu gebruik van H1-antihistaminica bij chronische urticaria wordt niet alleen ondersteund door de resultaten van klinische trials (Grob et al., 2009; Weller et al., 2013) maar ook door het werkingsmechanisme van deze medicatie. Moderne tweede generatie antihistaminica in doses waarvoor een vergunning is verstrekt, zijn eerstelijns behandelingen bij urticaria en opdosering wordt in de recente internationale richtlijn aanbevolen als tweedelijns behandeling (Zuberbier et al., 2014).

Eerste en tweede generatie H1-antihistaminica

Antihistaminica zijn sinds de jaren 50 van de vorige eeuw beschikbaar voor de behandeling ziekten die gepaard gaan met histamine gemedieerde klachten. De oudere eerste generatie antihistaminica hebben echter uitgesproken anticholinerge effecten en sedatieve werking op het centrale zenuwstelsel (CZS) die langer dan 12 uur duren terwijl het antipruritisch effect slechts 4 - 6 uur duurt. Oude eerste generatie H1-antihistaminica vormen een speciaal probleem bij ouderen bij wie zij het risico op belemmerde cognitie, aandachtsproblemen, gedesorganiseerde spraak, veranderd bewustzijn en valpartijen vergroten. Bovendien kan de eerste generatie antihistaminica interfereren met de rapid eye movement (REM) slaap en invloed hebben op leren en prestaties. De bovengenoemde bijwerkingen worden in de recente GA²LEN position paper (Church et al., 2010) onderschreven: hierin wordt met klem aanbevolen om bij allergie bij volwassenen en met name bij kinderen geen eerste generatie antihistaminica meer te gebruiken. Dit standpunt wordt gedeeld door de WHO-richtlijn ARIA (Bousquet et al., 2008). Ook in de internationale CSU richtlijn wordt tegen het gebruik van deze eerste generatie antihistaminica geadviseerd voor de routinebehandeling van chronische urticaria als eerstelijns middelen, met uitzondering van de weinige plaatsen ter wereld waar tweede generatie antihistaminica niet beschikbaar zijn (Zuberbier et al., 2014). Deze aanbeveling is gebaseerd op sterk bewijs met betrekking tot mogelijke ernstige bijwerkingen van oude eerste generatie antihistaminica (lethale overdoses zijn gemeld) en de beschikbaarheid van tweede generatie antihistaminica wereldwijd voor lage kosten die niet alleen deze bijwerkingen niet hebben maar ook een hogere werkzaamheid en een langere werkingsduur hebben. Gezien dit advies adviseert de werkgroep ook bij urticaria terughoudend te zijn met het gebruik van eerste generatie antihistaminica bij CSU. Bij ernstige nachtelijke jeuk (met verstoring van de slaap) kan een kortdurende en intermitterende behandeling met een eerste generatie antihistaminicum (zoals dimetindeen of hydroxyzine) vóór de nacht overwogen worden (conform de richtlijn constitutioneel eczeem).

Verdere progressie met betrekking tot de geneesmiddelveiligheid werd bereikt door de ontwikkeling van de nieuwere tweede generatie antihistaminica cetirizine (metaboliet van hydroxyzine), loratadine en fexofenadine, waarvan sommige tweede generatie metabolieten zijn van eerdere 1e generatie antihistaminica. Meer recent zijn onder andere bilastine, desloratadine, de actieve metaboliet van loratadine, ebastine, levocetirizine en rupatadine (Kubo et al., 2011) toegevoegd aan de lijst van tweede generatie antihistaminica. Veel van deze antihistaminica zijn onvoldoende bestudeerd bij urticaria en er zijn aanzienlijke klinische verschillen tussen deze antihistaminica. Zes ervan (cetirizine, ebastine, rupatadine, fexofenadine desloratadine en levocetirizine) zijn voldoende onderzocht bij urticaria. Samen moeten tweede generatie antihistaminica worden beschouwd als de eerstelijns symptomatische behandeling voor urticaria vanwege het goede veiligheidsprofiel. Er is echter een groot gebrek aan up-to-date, goed ontworpen klinische trials ter vergelijking (head-to-head) van de werkzaamheid en veiligheid van tweede generatie H1-antihistaminica bij CSU (Sharma et al., 2014).

Wetenschappelijk onderbouwing

Voor deze uitgangsvraag is een systematische search verricht in de databases PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials. De searchstrategie is bijgevoegd in bijlage 1. De search leverde 679 artikelen op uit PubMed en 193 artikelen uit Cochrane, hiervan zijn uiteindelijk 12 bruikbare studies geïnccludeerd die de effectiviteit en veiligheid van het opdoseren van tweede generatie antihistaminica bij CSU hebben onderzocht (Asero, 2007; Dubertret et al., 2007; Finn et al., 1999; Gimenez-Arnau et al., 2007; Gimenez-Arnau, Izquierdo & Maurer, 2009; Godse, 2011; Juhlin and Arendt, 1988; Nelson, Reynolds & Mason, 2000; Okubo et al., 2013; Staevska et al., 2010; Weller et al., 2011; Weller et al., 2013). Een aanvullende handsearch leverde nog één bruikbaar artikel op (Kameyoshi et al., 2007). Ook is er kennis genomen van de Cochrane Review van Sharma et al. (2014), die na de searchdatum is gepubliceerd. De evidencetabellen hiervan kunt u terugvinden in bijlage 2: evidencetabellen richtlijn chronische urticaria.

Samenvatting van de literatuur

Beschrijving studies

De geïnccludeerde studies bestonden uit twee observationele studies, negen gecontroleerde studies, één studie met gepoolde resultaten en één retrospectieve survey. De behandelduur in de studies was tussen de twee en zes weken. Het aantal patiënten varieerde van zes tot 439 patiënten met chronische spontane urticaria. In één studie was de patiëntenpopulatie niet nader omschreven (Okubo et al., 2013). In een studie namen tevens patiënten met een positieve ASST (Asero, 2007) en in een studie andere namen patiënten met symptomatisch dermatografisme en drukurticaria deel (Staevska et al., 2010). Antihistaminica waarvan de effectiviteit van een hogere dosering dan de geregistreerde dosis is onderzocht zijn cetirizine, ebastine, rupatadine, fexofenadine, levocetirizine en desloratadine. Hiernaast is er kennis genomen van de systematische Cochrane review van Sharma et al. (2014). Uitkomstmaten die zijn gebruikt om de effectiviteit te bepalen zijn de ziekteactiviteit, totale symptoom score, kwaliteit van leven en bijwerkingen. De geïnccludeerde studies zijn moeilijk te vergelijken gezien de verschillende interventies. De resultaten zullen dan ook worden uitgesplitst per antihistaminicum.

Kwaliteit van bewijs

Onder de studies waren zeven gerandomiseerde studies. Het randomisatieproces werd slechts in één van de studies duidelijk beschreven (Weller et al., 2013). Ook de methode om een adequate 'concealment of allocation' te waarborgen was slechts in twee studies duidelijk beschreven (Staevska et al., 2010; Weller et al., 2013). Zeven studies gaven aan dubbelblind te zijn uitgevoerd. In vijf studies was de methode van blinding echter niet duidelijk beschreven. Drie studies waren open-label studies. De grootte van de studiepopulaties varieerde van erg klein (n=6) tot een gepoolde studie met 538 patiënten. Zes studies gaven aan een intention-to-treat (ITT) analyse te hebben uitgevoerd. Meer informatie vindt u terug in de evidencetabel in bijlage 2: evidencetabellen richtlijn chronische urticaria.

Effectiviteit

Cetirizine

In de Cochrane Review van Sharma et al. (2014) is beschreven dat 10mg cetirizine bij meer patiënten tot complete remissie leidt dan placebo. Over het effect van 20mg cetirizine of hoger werd niet gesproken.

In een open studie van Kameyoshi et al. (2007) werden 21 patiënten met CIU en inadequate respons op 10mg cetirizine 1-2 weken behandeld met 20mg cetirizine. Patiënten werden gerandomiseerd om óf nog 1-2 weken cetirizine 10mg te krijgen, of 20mg cetirizine voor 1-2 weken. Beide groepen lieten verbetering in UAS zien tijdens de behandeling met 20mg. De groep behandeld met 20mg cetirizine liet blijvende verbetering in UAS zien, waar de groep met lagere dosering juist een terugval liet zien. In een andere open studie van Asero (2007) werden 22 patiënten met resistente CIU behandeld met 10mg cetirizine gedurende één week, en vervolgens met 30mg (3dd 10mg) gedurende één week. Slechts één patiënt liet een verbetering in VAS-score zien bij de verhoogde dosis. Alle andere patiënten hadden uiteindelijk aanvullende therapie nodig in de vorm van corticosteroïden, ciclosporine of cyclofosfamide.

De effectiviteit van een dubbele dosering cetirizine was onderzocht in een gerandomiseerde, niet-geblindeerde studie van Okubo et al. (2013) onder 51 patiënten met chronische urticaria. In fase A kregen alle patiënten 10mg cetirizine gedurende een week. Alleen patiënten niet reagerend op deze dosering werden gerandomiseerd om behandeld te worden met óf cetirizine 20mg óf olopatadine 10mg. Zes van de negen patiënten bereikten remissie (verbetering of verdwijnen van alle symptomen in vergelijking met de baseline). Een significante verbetering in ziekteactiviteit en jeuk werd gezien in de groep met cetirizine 20mg, in vergelijking met de baseline. De groepen lieten onderling geen verschil zien.

In een kleine dubbelblinde studie onder 30 patiënten met CIU, werden zes patiënten die niet reageerden op cetirizine 10mg of placebo onderverdeeld in cetirizine 10mg of 20mg. Van de drie patiënten bemerkte één patiënt uitstekende (91-100%), één gemiddelde (31-50%) en één patiënt slechte (<30%) verbetering van symptomen in vergelijking met de baseline.

Ebastine

Godse et al. (2011) hebben in een open studie bij 30 patiënten met CIU de dosering ebastine opgehoogd van 10mg tot 40mg in vier weken. De effectiviteit werd bepaald middels de UAS7. Alleen symptomatische patiënten kregen een hogere dosering ebastine. De UAS zakte van 4,6 (baseline) naar <1 na vier weken behandeling. 17, acht en twee patiënten waren symptoomvrij na behandeling met 10mg, 20mg en 40mg ebastine respectievelijk.

Rupatadine

Sharma et al. (2014) concludeerden dat 10mg en 20mg rupatidine ten opzichte van placebo goede of excellente respons geven in de bij patiënten met CSU. Of er verschil is in het effect van de verschillende doses, lieten zij in het midden.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie onder 329 patiënten met CIU werd 10mg rupatidine vergeleken met 20mg gedurende zes weken. Beide doseringen gaven een significante verbetering in symptomen in vergelijking met placebo. Tussen de twee doseringen werd echter geen significant verschil gevonden (Gimenez-Arnau et al., 2007).

In een andere gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie van Dubertret et al. (2007) werd het effect van 5mg, 10mg en 20mg rupatidine onderzocht gedurende vier weken bij 277 patiënten met CIU. De dosering met 20mg was significant effectiever dan 5mg ($P < 0,001$) en 10mg ($P < 0,05$) wat betreft de jeukscore. Wat betreft totale symptoomscore was 20mg alleen significant effectiever dan 5mg rupatidine ($P < 0,01$).

Een studie waarin gepoolde analyse is verricht van de twee eerder genoemde studies concludeert dat zowel 10mg als 20mg rupatidine significant effectiever is dan placebo. Rupatidine 20mg liet een significant hoger percentage responders (75% symptoomvermindering in vergelijking met de baseline) zien in vergelijking met rupatidine 10mg ($P < 0,01$) (Gimenez-Arnau et al., 2009).

Fexofenadine

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie van Nelson et al. (2000) werden 418 patiënten behandeld met 20, 60, 120 of 240mg fexofenadine 2dd of placebo gedurende vier weken. Alle doseringen waren significant effectiever dan placebo. Een dosering van 60mg of hoger was effectiever dan de lage dosering van 20mg, hoewel de drie hoogste doseringen onderling niet verschilden. Een vergelijkbare studie van Finn et al. (1999) onder 439 patiënten toonde dezelfde resultaten. Wel was een lineaire trend zichtbaar wat betreft verbetering van symptomen bij hogere doseringen.

Levocetirizine / Desloratadine

Staevska et al. (2010) hebben 80 patiënten met CIU behandeld met desloratadine of levocetirizine in een gerandomiseerde, dubbelblinde studie. De startdosering was 5mg per dag, en dit werd bij resistente patiënten wekelijks opgehoogd tot 10 of 20mg per dag. Patiënten die niet reageerden op 20mg van het ene middel werden behandeld met 20mg van het andere middel. 13 patiënten werden symptoomvrij na behandeling met 5mg en 21 patiënten na 10mg en 20 mg. De hogere doseringen waren significant effectiever voor zowel levocetirizine ($P < 0,001$) en desloratadine ($P = 0,002$). Zeven patiënten die niet op desloratadine 20mg reageerden, reageerden wel op 20mg levocetirizine. Verhoogde doseringen lieten een verbeterde kwaliteit van leven zien. 75% van de patiënten werden geclassificeerd als 'responders to higher doses'.

Weller et al. (2013) hebben de effectiviteit onderzocht van on-demand desloratadine 5mg en 20mg in een dubbelblinde, gerandomiseerde studie. De grootte van het gebied met urticae werd bepaald met behulp van thermografische beeldvorming, vijf uur na het toedienen van medicatie. Zowel 5 als 20mg lieten een reductie van de grootte van het gebied zien in vergelijking met placebo, er was echter geen verschil tussen beide doseringen desloratadine.

Patiënten perspectief

Een retrospectieve observationele survey met vragenlijsten onder 319 patiënten met gediagnosticeerde CSU heeft het perspectief van patiënten over de effectiviteit en veiligheid van het opdoseren van verschillende tweede generatie antihistaminica onderzocht. Uit deze survey bleek dat 75% van de patiënten een hogere dosering kregen vanwege onvoldoende effectiviteit van de geregistreerde dosis. 40%, 42% en 54% rapporteerde een significant voordeel van twee, drie of vier tabletten per dag respectievelijk (Weller et al., 2011).

Dosering

Standaarddosering die in Nederland wordt gebruikt bij de behandeling van chronische urticaria is voor cetirizine, ebastine en rupatadine 10mg / dag. Voor levocetirizine en desloratadine is dit 5mg / dag. Bij fexofenadine kan als standaarddosering gekozen worden voor zowel 120mg / dag als 180 mg/dag, maar bij het opdoseren moet uitgegaan worden van 120 mg/dag.

Gezien het offlabel gebruik dient men zich bewust te zijn van de farmacodynamiek, farmacokinetiek en de metabolisatie via de lever hetzij nieren.

Bijwerkingen

Veelvoorkomende bijwerkingen (1-10%) van tweede generatie antihistaminica zijn slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, droge mond, hoofdpijn en faryngitis (Informatorium medicamentorum, kennisbank KNMP).

Uit de retrospectieve survey van Weller et al. (2011) bleek dat het aantal bijwerkingen dat patiënten ervaren bij hogere doseringen tweede generatie antihistaminica niet significant te verschillen van bijwerkingen bij standaarddoseringen. Ook bleek uit de Cochrane Review van Sharma et al. (2014) dat er geen verschil zat in het risico op het staken van een middel door bijwerkingen tussen 10mg en 20mg cetirizine.

Echter, in de studie van Kameyoshi et al. (2007) gaven twee van de tien patiënten klachten aan van slaperigheid bij cetirizine 20mg, die verdwenen bij het verlagen van de dosering naar 10mg. 13 patiënten (59%) rapporteerden vermoeidheid en slaperigheid tijdens het gebruik van cetirizine 30mg (Asero, 2007). Ook in de studie van Okubo et al. (2013) werd bij drie van de 59 patiënten slaperigheid gerapporteerd.

Eén van de tien patiënten rapporteerde milde sedatie bij het gebruik van 40mg ebastine (Godse, 2011). In de studie van Gimenez-Arnau et al. (2007) bleek rupatadine 10mg een gunstiger bijwerkingenprofiel te hebben dan rupatadine 20mg; 20mg gaf in vergelijking met 10mg met meer klachten van hoofdpijn (8,3% vs. 4,5%) en slaperigheid (8,3% vs. 2,7%). Het optreden van slaperigheid varieerde in de studie van Dubertret et al. (2007) van 4,3% bij 5mg tot 21,4% bij 20mg rupatadine. Voor hoofdpijn liep dit uiteen van 2,86% voor 5mg tot 4,29% voor 20mg. Eenmaal is een voorbijgaand verhoogd serum creatine kinase gesignaleerd bij een patiënt. In beide studies die de effectiviteit en veiligheid van fexofenadine in verschillende doseringen hebben onderzocht, werd in alle behandelgroepen een vergelijkbaar aantal bijwerkingen gemeld. In de studie van Staevska et al. (2010) rapporteerden 17 van de 80 patiënten bijwerkingen, waarbij geen duidelijke relatie werd gezien met de hogere doseringen levocetirizine of desloratadine.

Conclusies

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat het opdoseren van cetirizine naar 20mg effectief is bij de behandeling van chronische spontane urticaria bij patiënten die niet reageren op standaarddosering. Echter, studies naar de effectiviteit van hogere doseringen cetirizine laten wisselende resultaten zien.</p> <p><i>B: Kameyoshi et al., 2007; B: Okubo et al., 2013; B: Juhlin et al., 1998; C: Asero, 2007</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat het opdoseren van ebastine tot vier maal de geregistreerde dosis effectief is bij patiënten met therapieresistente chronische spontane urticaria.</p> <p><i>C: Godse et al., 2011</i></p>
Niveau 1	<p>Het is aangetoond dat het opdoseren van rupatadine naar 20mg per dag effectief is bij de behandeling chronische spontane urticaria.</p> <p><i>A1: Sharma et al., 2014; A1: Gimenez-Arnau et al., 2009</i></p>
Niveau 1	<p>Fexofenadine doseringen van 60, 120 en 240mg 2dd laten een vergelijkbare effectiviteit zien bij de behandeling van chronische spontane urticaria. Wel is een lineaire trend zichtbaar wat betreft verbetering van symptomen bij hogere doseringen.</p> <p><i>A2: Nelson et al., 2000; A2: Finn et al., 1999</i></p>
Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat desloratadine en levocetirizine 20mg effectiever zijn dan de standaarddosering van 5mg in de behandeling van therapieresistente chronische spontane urticaria. Het opdoseren van levocetirizine en desloratadine tot 4x de geregistreerde dosis is effectief bij circa 75% van de patiënten met resistente chronische spontane urticaria.</p> <p><i>A2: Staevska et al., 2010</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat vanuit patiënten perspectief het opdoseren van 2^{de} generatie antihistaminica effectief is, zonder significante toename van de bijwerkingen.</p> <p><i>C: Weller et al., 2011</i></p>
Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat switchen in individuele gevallen tussen desloratadine en levocetirizine effectief kan zijn.</p> <p><i>A2: Staevska et al., 2010</i></p>
Niveau 1	<p>Er is geen verschil in het risico op het staken van een middel door bijwerkingen tussen 10mg en 20mg cetirizine.</p> <p><i>A1: Sharma et al., 2014</i></p>
Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat het opdoseren van cetirizine naar 30mg en opdoseren van rupatadine naar 20mg gepaard kan gaan met slaperigheid of vermoeidheid.</p> <p><i>C: Asero, 2007; A2: Dubertret et al., 2007; A1: Ginenez-Arnau et al., 2007</i></p>

Overige overwegingen

Uit de Cochrane Review van Sharma et al. (2014) bleek dat het niet mogelijk is om op basis van de huidige literatuur een voorkeur voor een specifiek tweede generatie antihistaminicum uit te spreken. Het opdoserend van tweede generatie antihistaminica heeft in de praktijk vaak bewezen effectief te zijn in de behandeling van CSU. Echter moet ook vermeld worden dat hogere doseringen niet geregistreerd zijn voor de behandeling van chronische spontane urticaria. De geregistreerde tweede generatie antihistaminica hebben een veiligheidsdossier van doseringen tot tenminste 4x de standaarddosering. Echter de dosisafhankelijke bijwerkingen per tweede generatie antihistaminicum variëren. Als wordt gekeken naar de bijwerkingen en het bewijs over de effectiviteit van het opdoserend tot 4x de geregistreerde dosis, kan tot een aanbeveling worden gekomen om opdoserend tot 4x de geregistreerde dosis te overwegen als tweede keus in het algoritme van de behandeling van CSU (voor stepped-care model zie hoofdstuk 4.1 Behandeling / stepped-care model). Deze dosering kan in 2 dd 2 tabletten of 4 dd 1 tablet worden voorgeschreven, afhankelijk van de wensen van de patiënt. Hiervoor is geen onderbouwing in de literatuur. Men moet zich er hierbij wel van bewust zijn dat de compliance verlaagd wordt door het moeten innemen van veel tabletten.

De snelheid van het opdoserend dient per patiënt te worden bepaald. Bijwerkingen, met name sufheid en slaperigheid, van deze hogere doseringen tweede generatie antihistaminica lijken in de praktijk vaker voor te komen dan gemeld. Dit wordt dus niet niet door evidence ondersteund. Niet duidelijk is of deze bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan slapeloosheid ten gevolge van de ziekte of aan een mogelijk sederend effect van de hoog-gedoseerde medicatie. In het geval van bijwerkingen kan overwogen worden eerst te switchen alvorens de dosering tweede generatie antihistaminica op te hogen.

De ervaring van de werkgroepleden is dat een kortdurende en intermitterende behandeling met eerste generatie antihistaminica bij volwassen patiënten met CSU in sommige gevallen bij kan dragen aan het bevorderen van de nachtrust, indien deze disproportioneel verstoord wordt door jeukklachten. Er is één studie waaruit bleek, in een subanalyse, dat switchen tussen tweede generatie antihistaminica (levocetirizine en desloratadine) effectief kan zijn (Staevska et al., 2010). Er is aanzienlijk meer bewijs voor het opdoserend van een tweede generatie antihistaminica, zoals eerder in dit hoofdstuk beschreven.

De ervaring van de werkgroepleden is dat switchen tussen verschillende tweede generatie antihistaminica in specifieke gevallen wel effectief kan zijn en zou dit, ondanks de lage kwaliteit van bewijs, willen aanbevelen als aanvulling op de tweede stap (opdoserend tweede generatie antihistaminica).

Als wordt gekeken naar de kosten van tweede generatie antihistaminica zijn deze veel goedkoper in vergelijking met andere behandelingen zoals ciclosporine en omalizumab (zie hiervoor de desbetreffende hoofdstukken 4.3 en 4.4). De kosten voor cetirizine 10mg zijn €0,18-€0,84 / dag, voor ebastine 10mg €0,26 / dag, voor rupatadine 10mg €0,28 / dag, voor fexofenadine 180mg €0,11-€0,37 / dag en voor levocetirizine en desloratadine 5mg €0,03-€0,20 / dag (www.medicijnkosten.nl).

Aanbevelingen

Het verhogen van de dosering 2^{de} generatie antihistaminica (cetirizine, desloratadine, ebastine, fexofenadine, levocetirizine en rupatadine) tot maximaal 4x de standaarddosering past als tweede stap in het voorgestelde stepped care model van de behandeling van chronische spontane urticaria, na de geregistreerde dosis 2^e generatie antihistaminica. Dit wordt als veilig en effectief beschouwd.

In het geval van bijwerkingen kan overwogen worden te switchen naar een ander antihistaminicum voordat de dosering verhoogd wordt.

Het voorschrijven van hoge dosis 2^{de} generatie antihistaminica is off-label en dient altijd gepaard te gaan met uitleg over de ingestelde therapie en mogelijke bijwerkingen. Een deel van de patiënten ontwikkelt slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, droge mond, hoofdpijn en faryngitis.

In individuele gevallen kan switchen van het ene naar het andere 2^{de} generatie H₁-antihistaminicum uitkomst bieden als behandeling van chronische spontane urticaria. Dit is geen aparte stap in het voorgestelde stepped-care model, maar wordt aanbevolen als aanvulling op de tweede stap (opdoseren 2^{de} generatie antihistaminica) ondanks de lage kwaliteit van bewijs.

Bij ernstige nachtelijke jeuk (met verstoring van de slaap) kan een kortdurende en intermitterende behandeling met een 1^{ste} generatie antihistaminicum (zoals dimetindeen of hydroxyzine) vóór de nacht overwogen worden.

Referenties

Asero R. 2007. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin. Exp. Dermatol.* 32 (1): 34-38.

Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van WC, Agache I, Ait-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O'Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FE, Toskala E, Valovirta E, van CP, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben KA, Boakye DA, Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P, Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, and Williams D. 2008. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 63 Suppl 86: 8-160.

Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van CP, Bousquet J, Holgate ST, and Zuberbier T. 2010. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 65 (4): 459-466.

Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T, Benea V, Medina I, Fantin S, Lahfa M, Perez I, Izquierdo I, and Arnaiz E. 2007. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur. J. Dermatol.* 17 (3): 223-228.

Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, and Hu N. 2012. Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 3: CD008596.

Finn AF Jr., Kaplan AP, Fretwell R, Qu R, and Long J. 1999. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 104 (5): 1071-1078.

Gimenez-Arnau A, Izquierdo I, and Maurer M. 2009. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo- controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 23 (9): 1088-1091.

Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Ianosi S, Kaszuba A, Malbran A, Poop G, Donado E, Perez I, Izquierdo I, and Arnaiz E. 2007. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy* 62 (5): 539-546.

Godse KV. 2011. Ebastine in chronic spontaneous urticaria in higher doses. *Indian J. Dermatol.* 56 (5): 597-598.

Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, and Ortonne JP. 2009. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 64 (4): 605-612.

Juhlin L, and Arendt C. 1988. Treatment of chronic urticaria with cetirizine dihydrochloride a non-sedating antihistamine. *Br. J. Dermatol.* 119 (1): 67-71.

Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, Takahagi S, Niimi N, and Hide M. 2007. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients. *Br. J. Dermatol.* 157 (4): 803-804.

Kubo N, Senda M, Ohsumi Y, Sakamoto S, Matsumoto K, Tashiro M, Okamura N, and Yanai K. 2011. Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Hum. Psychopharmacol.* 26 (2): 133-139.

Nelson HS, Reynolds R, and Mason J. 2000. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 84 (5): 517-522.

Okubo Y, Shigoka Y, Yamazaki M, and Tsuboi R. 2013. Double dose of cetirizine hydrochloride is effective for patients with urticaria resistant: a prospective, randomized, non-blinded, comparative clinical study and assessment of quality of life. *J. Dermatolog. Treat.* 24 (2): 153-160.

Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, Church DS, Dimitrov V, and Church MK. 2010. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125 (3): 676-682.

Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, and Maurer M. 2013. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm. Venereol.* 93 (2): 168-174.

Weller K, Ziege C, Staubach P, Brockow K, Siebenhaar F, Krause K, Altrichter S, Church MK, and Maurer M. 2011. H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects--a retrospective survey study. *PLoS. One.* 6 (9): e23931.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, and Maurer M. 2014. The EAACI / GA2LEN / EDF / WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 69(7): 868-887.

4.3 Leukotriënenreceptorantagonisten

Uitgangsvraag

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van leukotriënenreceptorantagonisten bij de behandeling van patiënten met chronische spontane urticaria?

Inleiding

Verscheidende mestcelmediatoren zoals histamine, leukotriënen (LT), prostaglandines en verschillende cytokinen zijn betrokken bij de pathogenese van urticaria. Leukotriënen (zoals LTC₄, LTD₄ en LTE₄) spelen een belangrijke rol in de pathofysiologie van allergische reacties na binding aan de receptoren cysteinyl-LT1 (CysLT1) en CysLT2. De werking van cysteinylleukotriënen kan worden geblokkeerd door zogenaamde leukotriënenreceptorantagonisten (LTRA). In Nederland is alleen de cysteinylleukotriënen-receptorantagonist montelukast geregistreerd, een selectieve antagonist van de CysLT1-receptor.

Wetenschappelijk onderbouwing

Voor deze uitgangsvraag is een systematische search verricht in de databases PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials. De searchstrategie is bijgevoegd in bijlage 1. Dit leverde 89 artikelen op uit PubMed en 34 uit Cochrane. Gezien het grote aantal RCT's is besloten alleen de RCT's verder te analyseren. Uiteindelijk zijn tien studies geïncludeerd (Bagenstose, Levin & Bernstein, 2004; Di Lorenzo et al., 2004; Erbagci, 2002; Godse, 2006; Kosnik & Subic, 2011; Nettis et al., 2001; Nettis et al., 2004; Pacor, Di Lorenzo & Corrocher, 2001; Reimers et al., 2002; Wan, 2009). De evidencetabel kunt u terugvinden in bijlage 2: evidencetabellen richtlijn chronische urticaria. Voor deze uitgangsvraag is tevens kennis genomen van de internationale richtlijn van Zuberbier et al. uit 2014.

Samenvatting van de literatuur

Beschrijving studies

Alle geïncludeerde studies waren gecontroleerde studies met in totaal 660 patiënten, waarbij ofwel LTRA werd vergeleken met placebo, LTRA met (lage dosis) antihistaminica of een combinatietherapie met antihistaminica (LTRA plus antihistaminica). Bij de meeste studies waren tevens antihistaminica als noodmedicatie toegestaan. De behandelduur van de studies was tussen de één en 12 weken, de langste follow-up duur twee weken. De patiëntenpopulatie in negen studies betrof zowel kinderen (>12 jaar) als volwassenen met chronische idiopathische urticaria (CIU). In enkele studies betrof het subpopulaties met CIU en voedselintolerantie, of patiënten met CIU en een positieve autologe serum skin test (ASST). Er was veel variatie in de gebruikte uitkomstmaten. Uitkomstmaten die waren gebruikt om de effectiviteit en veiligheid te bepalen zijn: totale symptoom scores (TSS), urticaria activiteit score (UAS), visual analogue score (VAS) van jeuk, kwaliteit van leven, het gebruik van noodmedicatie, het vóórkomen van bijwerkingen en veiligheid (vitale functies, laboratorium parameters en elektrocardiogram (ECG)). De geïncludeerde studies waren moeilijk te vergelijken door de verschillende studiepoulaties, interventies en uitkomstmaten die zijn gebruikt om de effectiviteit van LTRA te bepalen.

Kwaliteit van bewijs

De randomisatiemethode werd slechts in één van de studies beschreven (Godse, 2006). Deze studie was echter voortijdig stopgezet vanwege verergering van de urticaria gerelateerde symptomen. Ook de methode om een adequate geblindeerde toewijzing (concealment of allocation) te waarborgen was in geen van de studies duidelijk beschreven. Zeven studies geven aan dubbelblind te zijn uitgevoerd, twee zijn enkelblind uitgevoerd en voor één studie is de blinding helemaal niet beschreven. In slechts drie studies was de methode van blinding beschreven (Nettis et al., 2004; Pacor, Di Lorenzo & Corrocher, 2001; Reimers et al., 2002). De studiepopulaties waren relatief klein, variërend van tien tot 48 patiënten per studie-arm. In de studie van Di Lorenzo et al. (2004) was de uitval van patiënten in de studiegroepen montelukast en placebo groot, met 27 en 35 uitvallers van de 40 respectievelijk. De reden hiervoor was verergering van urticaria gerelateerde symptomen. Ook in de studie van Wan et al. (2009) was het aantal uitvallers hoog; 13 van de 30 patiënten uit de placebo groep stopten wegens onvoldoende effect van de therapie. Bij slechts drie studies is een intention to treat analyse (ITT) uitgevoerd (Bagenstose, Levin & Bernstein, 2004; Erbagci et al., 2002; Pacor, Di Lorenzo & Corrocher, 2001). In één studie was de 'lost to follow-up' niet beschreven (Nettis et al. 2001). Grote gerandomiseerde studies van hoge kwaliteit met gestandaardiseerde uitkomstmaten ontbreken dus. Voor meer studiedetails zie de evidencetabel in Bijlage 2: evidencetabellen richtlijn chronische urticaria.

Effectiviteit

Leukotriënenreceptorantagonisten vs. placebo

De effectiviteit van LTRA in vergelijking met placebo werd in vier studies onderzocht met in totaal 293 patiënten (Di Lorenzo et al., 2004; Erbagci, 2002; Pacor, Di Lorenzo & Corrocher, 2001; Reimers et al., 2002).

Di Lorenzo et al. (2004) onderzochten de effectiviteit van de LTRA montelukast in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie onder 160 patiënten met CIU, waarbij vier parallel lopende onderzoeksgroepen werden vergeleken; desloratadine 5mg / dag, desloratadine 5mg / dag plus montelukast 10mg / dag, montelukast 10mg / dag en placebo. De behandeling werd gedurende zes weken gegeven, met bepaling van de effectiviteit na drie en zes weken behandeling, en twee weken ná beëindiging van de behandeling. Patiënten mochten zo nodig loratadine 10mg gebruiken als noodmedicatie, de maximaal toegestane hoeveelheid werd niet beschreven. De effectiviteit werd bepaald aan de hand van een totale symptoom score (0-9), bestaande uit jeuk, aantal kwaddels en afmeting van de grootste kwaddel (per symptoom 0-3). Tevens waren impact op slaap, algemeen dagelijks leven en het gebruik van noodmedicatie uitkomstmaten. Montelukast was superieur aan placebo wat betreft de reductie van het aantal kwaddels (-0,40; P=0,001), afmeting van de grootste kwaddel (-0,22; P=0,003), verbetering van de impact op het algemeen dagelijks leven (-0,46; P=0,002) en de totale symptoom score (-0,61; P<0,01). De klinische relevantie is op basis van de gegevens uit het onderzoek echter moeilijk te bepalen.

Erbagci et al. (2002) vergeleken montelukast 10mg met placebo in een enkelblinde placebogecontroleerde cross-over studie onder 30 patiënten met CIU resistent voor H1-antihistaminica alleen of gecombineerd met andere medicatie. Patiënten mochten zo nodig cetirizine 10mg / dag gebruiken als noodmedicatie. Elke behandeling werd gedurende zes weken gegeven, met een 'wash-out' periode van twee weken tussen de cross-over naar de andere studie-arm. De UAS7 was na zes weken significant verbeterd in de montelukast-groep in vergelijking met de placebogroep (P<0,001). Tevens gebruikten de patiënten significant minder cetirizine in de montelukast-groep in vergelijking met de placebogroep (P<0,001). Deze data kunnen echter niet worden geverifieerd want deze zijn alleen weergegeven in grafische vorm.

De effectiviteit van montelukast 10mg vs. cetirizine 10mg vs. placebo is onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde studie van Pacor, Di Lorenzo & Corrocher (2001) onder 51 patiënten met chronische urticaria en voedsel- en / of NSAID-intolerantie. Patiënten mochten cetirizine als noodmedicatie gebruiken, de maximaal toegestane hoeveelheid is niet beschreven. De effectiviteit werd bepaald aan de hand van de symptomen jeuk, het aantal kwaddels en angio-oedeem (schaal 0-3), de impact op slaap en het gebruik van noodmedicatie. Montelukast bleek wat betreft alle uitkomstmaten superieur aan cetirizine én placebo ($P < 0,001$). Het mediane aantal dagen zonder noodmedicatie was significant hoger ($P < 0,001$) in de montelukast groep (24 dagen), dan de cetirizine of placebo groep (18 en 20 dagen respectievelijk).

Reimers et al. (2002) vergeleken de LTRA zafirlukast 20mg 2dd met placebo in een dubbelblinde cross-over studie bij 52 patiënten met CIU gedurende 12 weken. Patiënten mochten als escapemedicatie acrivastine (maximaal 8mg 3dd) gebruiken tijdens de studie. Bij geen van de uitkomstmaten werd een statistisch significant verschil gevonden tussen zafirlukast en placebo.

Leukotriënenreceptorantagonisten vs. antihistaminica monotherapie

Drie studies met in totaal 207 patiënten vergeleken montelukast met antihistaminica (Di Lorenzo et al., 2004; Godse, 2006; Nettis et al., 2001).

Di Lorenzo et al. (2004) lieten zien dat desloratadine 5mg 1dd significant effectiever is in vergelijking met montelukast 10mg 1dd wat betreft totale symptoom score (-1,66; $P < 0,001$), jeuk (-0,70; $P < 0,001$), aantal kwaddels (-0,21; $P = 0,017$) en afmeting van de grootste kwaddel (-0,24; $P = 0,003$). Ook wat betreft impact op slaap (-0,40; $P = 0,003$) en aantal dagen zonder noodzaak tot gebruik van noodmedicatie (90,6 vs. 45,2 dagen, $P < 0,001$) bleek desloratadine superieur aan montelukast. De klinische relevantie is op basis van de gegevens uit het onderzoek echter moeilijk te bepalen. Nettis et al. (2001) vergeleken fexofenadine 180mg 1dd met montelukast 10mg 1dd in een dubbelblinde studie met 15 patiënten in de montelukast groep, en 12 patiënten in de fexofenadine groep. Gebruik van comedatie is niet beschreven. De studie liet een significante afname van de totale symptoom score zien in beide groepen, echter was de totale symptoom score tussen beide groepen niet significant verschillend. Deze data kunnen echter niet worden geverifieerd want deze zijn alleen weergegeven in grafische vorm.

Godse et al. (2006) vergeleken montelukast 10mg 1dd met cetirizine 10mg 1dd bij 20 patiënten met CIU in een gerandomiseerde studie. Het gebruik van comedatie is niet beschreven. De UAS werd gebruikt om de effectiviteit na één en twee weken therapie te bepalen. Deze studie is na één week behandeling afgebroken, omdat acht van de tien patiënten in de montelukast aangaven verslechtering van symptomen te ervaren, waarvoor behandeling met noodmedicatie noodzakelijk was.

Leukotriënenreceptorantagonisten plus antihistaminica vs. antihistaminica monotherapie

De effectiviteit van de combinatietherapie LTRA als add-on therapie bij antihistaminica in vergelijking met antihistaminica werd in vijf studies met in totaal 480 patiënten onderzocht (Bagenstose, Levin & Bernstein, 2004; Di Lorenzo et al., 2004; Kosnik & Subic, 2011; Nettis et al., 2004; Wan, 2009) Di Lorenzo et al. (2004) vergeleken desloratadine 5mg plus montelukast 10mg met desloratadine 5mg (40 patiënten per onderzoeksarm). Bij geen van de uitkomstmaten werd een statistisch significant verschil gevonden.

Kosnik en Subic (2011) vergeleken montelukast 10mg met placebo als add-on therapie bij hun gebruikelijke antihistaminica dosering in een dubbelblinde cross-over studie met 24 patiënten met resistente CIU. Elke behandeling werd gedurende twee weken gegeven, met een wash-out periode van één week tussen de cross-over naar de andere studie-arm. Omdat ten tijde van deze studie de UAS7 nog niet was gevalideerd, is deze retrospectief bepaald. Ten tijde van de studie is een totale symptoomscore gebruikt, bestaande uit onder andere jeuk en het aantal kwaddels. Er was geen significant verschil in zowel de totale symptoomscore als UAS7 tussen add-on montelukast in vergelijking met add-on placebo. Een subgroep van vijf patiënten met de hoogste symptoomscores bij aanvang van de studie liet een voordeel van montelukast zien in vergelijking met placebo wat betreft totale symptoomscore. Bij het bepalen van de effectiviteit middels de UAS7 was er echter geen significant verschil.

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie werden 81 patiënten gerandomiseerd voor behandeling met desloratadine 5mg plus placebo, montelukast 10mg plus desloratadine 5mg of placebo gedurende zes weken (Nettis et al., 2004). De combinatietherapie met desloratadine en montelukast bleek significant effectiever dan behandeling met desloratadine plus placebo wat betreft alle uitkomstmaten (verbetering totale symptoomscore 88,5% vs. 69%, $P < 0,05$), behoudens het aantal episodes van urticaria. De klinische relevantie van dit verschil is op basis van de gegevens uit het onderzoek echter moeilijk te bepalen.

Wan et al. (2009) onderzochten 120 patiënten met CIU in een enkelblinde gerandomiseerde studie. Na een wash-out periode van één week werden patiënten verdeeld over vier groepen; a) hydroxyzine 25mg plus cetirizine 5mg, b) hydroxyzine 25mg plus famotidine 20mg, c) hydroxyzine 25mg plus montelukast 5mg en d) placebo. Alle medicatie werd 2dd gegeven. De effectiviteit werd bepaald aan de hand van de UAS7. Hydroxyzine plus montelukast gaf een significante verbetering na vier weken (UAS7 van 35,2 naar 22,6). De effectiviteit van hydroxyzine plus montelukast was vergelijkbaar met de effectiviteit van de combinatietherapie van hydroxyzine met famotidine (UAS7 van 33,9 naar 21,2) en was superieur aan placebo. Het gebruik van verschillende (eerste generatie- en tweede generatie-) antihistaminica maakt de interpretatie van deze studie echter lastig.

Bagenstose, Levin en Bernstein (2004) vergeleken zafirlukast 20mg 1dd als add-on therapie met cetirizine 10mg 1dd vs. placebo en cetirizine 10mg 1dd gedurende drie weken bij 95 patiënten met CIU en een suboptimale respons op cetirizine 10mg 1dd gedurende één week in een dubbelblinde, gerandomiseerde studie. Als noodmedicatie mochten patiënten diphenhydramine 25mg (tot maximaal 50mg 4dd) gebruiken. VAS scores (1-100) van zowel patiënten als onderzoekers waren lager (en dus beter) bij de combinatietherapie met zafirlukast vs. placebo (VAS 34,1mm (95%CI 26,3-41,9) vs. 44,5mm (95%CI 37,6-51,4); $P = 0,05$). In een subanalyse bleek toevoegen van zafirlukast (nog) effectiever te zijn bij ASST-positieve patiënten ($n = 22$).

Veiligheid

De bijwerkingen in deze studies zijn veelal niet of summier beschreven. In zes van de tien studies werd de veiligheid van de behandeling met montelukast beschreven. Alle bijwerkingen in de studie van Lorenzo et al. werden als 'mild' gerapporteerd, waarbij de specifieke bijwerkingen niet zijn beschreven. Exacerbatie van urticariasympptomen werd door 27 en 35 patiënten gerapporteerd in de montelukastgroep en placebogroep respectievelijk (Di Lorenzo et al. 2004). Ook Pacor, Di Lorenzo & Corrocher (2001) omschreven alle bijwerkingen als mild, waarbij slaperigheid in vier, vijf en zeven van de 17 patiënten genoemd werd bij de behandeling met montelukast, cetirizine en placebo respectievelijk. In de studie van Wan (2009) werden in elke behandelgroep klachten gerapporteerd van milde tot matige sedatie. De precieze incidentie wordt niet gegeven. Dit kan volgens de auteurs mogelijk verklaard worden door het gebruik van hydroxyzine, een sederend H1-antihistaminicum, ernstige bijwerkingen werden niet gerapporteerd. In één studie werden geen bijwerkingen bemerkt in de studiegroepen. Tevens waren er geen klinisch significante veranderingen in vitale parameters, laboratoriumbepalingen en ECG-metingen (Nettis et al., 2004). Klachten van milde, voorbijgaande hoofdpijn werden door vijf patiënten gerapporteerd in één studie, waarbij niet duidelijk is of dit gaat over de interventiegroep of de gehele studiegroep (Erbagci et al., 2002). In de studie van Reimers et al. (2002) zijn geen bijwerkingen en geen veranderingen in laboratoriumparameters gerapporteerd.

Conclusies

Niveau 2	Er is onvoldoende bewijs om aan te nemen dat montelukast als monotherapie effectief is bij de behandeling van CSU. <i>B: Di Lorenzo et al., 2004; Erbagci, 2002; Pacor et al., 2001</i>
Niveau 1	Studies over de effectiviteit van combinatietherapie met leukotriënenreceptorantagonisten en H ₁ -antihistaminica geven tegenstrijdige resultaten. Er lijkt een voordeel te zijn, voor behandeling van CSU met leukotriënenreceptorantagonisten als add-on therapie bij H ₁ -antihistaminica vs. monotherapie met antihistaminica. <i>A2: Nettis et al., 2004; B: Wan, 2009; A2: Bagenstose, Levin & Bernstein, 2004</i>
Niveau 4	Er zijn geen studies gevonden naar de effectiviteit van leukotriënenreceptorantagonisten als add-on bij 2 ^{de} generatie antihistaminica in meer dan twee maal daagse dosering.

Overige overwegingen

In Nederland is de leukotriënenreceptorantagonist montelukast alleen geregistreerd voor de indicatie astma bij kinderen en volwassenen. Gebruik van montelukast voor de indicatie CSU is dus offlabel. In de studies die de bijwerkingen van montelukast hebben onderzocht bij patiënten met CSU, lijkt montelukast veilig toepasbaar met weinig, voornamelijk milde, bijwerkingen.

Als wordt gekeken naar de kosten van montelukast is deze behandeling vergelijkbaar met de behandeling met antihistaminica. In de studie van Di Lorenzo et al. (2004) worden de kosten beschreven; voor H₁-antihistaminica is dit €0,53 per dag. Voor montelukast is dit €0,06 tot €0,60 per dag bij 1dd10mg (www.medicijnkosten.nl). In vergelijking met andere alternatieve behandelingen van CSU (omalizumab en ciclosporine) is de behandeling met montelukast echter duidelijk goedkoper. Voor de kosten van omalizumab en ciclosporine wordt verwezen naar de desbetreffende hoofdstukken (respectievelijk hoofdstuk 4.4 Omalizumab en 4.5 Ciclosporine A)

Ondanks het feit dat grote gerandomiseerde studies van hoge kwaliteit en systematische reviews ontbreken, is de werkgroep, in lijn met de internationale en Amerikaanse richtlijn, van mening dat montelukast als combinatietherapie met tweede H₁-antihistaminica voor de behandeling van CSU kan worden gebruikt (voor stepped-care model zie hoofdstuk Behandeling / stepped-care model).

Aanbevelingen

Vanwege de zeer lage kwaliteit van bewijs is behandeling met leukotriënenreceptorantagonisten geen aparte stap in het stepped care model, maar wordt aanbevolen als aanvulling op stap 2 (opdoseren 2^{de} generatie antihistaminica). In individuele gevallen kan het off-label voorschrijven van leukotriënenreceptorantagonisten als add-on therapie uitkomst bieden als behandeling van chronische spontane urticaria

Monotherapie met montelukast wordt bij de behandeling van chronische spontane urticaria niet aangeraden

Referenties

- Bagenstose SE, Levin L, and Bernstein JA. 2004. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113 (1): 134-140.
- Di Lorenzo LG, Pacor ML, Mansueto P, Esposito PM, Lo BC, Ditta V, Martinelli N, and Rini GB. 2004. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 114 (3): 619-625.
- Erbagci Z. 2002. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 110 (3): 484-488.
- Godse KV. 2006. Oral montelukast monotherapy is ineffective in chronic idiopathic urticaria: a comparison with oral cetirizine. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 72 (4): 312-314.
- Kosnik M, and Subic T. 2011. Add-on montelukast in antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Respir. Med.* 105 Suppl 1: S84-S88.
- Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, and Ferrannini A. 2004. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Exp. Allergy* 34 (9): 1401-1407.
- Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, Loria MP, Ferrannini A, and Tursi A. 2001. Comparison of montelukast and fexofenadine for chronic idiopathic urticaria. *Arch. Dermatol.* 137 (1): 99-100.
- Pacor ML, Di Lorenzo LG, and Corrocher R. 2001. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and / or acetylsalicylic acid. *Clin. Exp. Allergy* 31 (10): 1607-1614.
- Reimers A, Pichler C, Helbling A, Pichler WJ, and Yawalkar N. 2002. Zafirlukast has no beneficial effects in the treatment of chronic urticaria. *Clin. Exp. Allergy* 32 (12): 1763-1768.
- Wan KS. 2009. Efficacy of leukotriene receptor antagonist with an anti-H1 receptor antagonist for treatment of chronic idiopathic urticaria. *J. Dermatolog. Treat.* 20 (4): 194-197.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, and Maurer M. 2014. The EAACI / GA2LEN / EDF / WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 69(7): 868–887.

4.4 Omalizumab

Uitgangsvraag

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van omalizumab in de behandeling van chronische spontane urticaria?

Inleiding

Omalizumab is een monoklonaal antilichaam dat selectief bindt aan humaan immunoglobuline E (IgE). Het complex dat zich vormt voorkomt binding IgE aan de hoog-affiene IgE receptor (FcεRI) op het oppervlak van o.a. mestcellen en basofiele granulocyten. Hierdoor neemt de hoeveelheid vrije IgE die beschikbaar is af, en wordt tevens de receptorexpressie verminderd. Het precieze werkingsmechanisme is echter niet volledig opgehelderd. Omalizumab is sinds 2005 in Europa geregistreerd voor astma en sinds februari 2014 is dit middel ook geregistreerd als aanvullende therapie voor de behandeling van chronische spontane urticaria (CSU) bij volwassen en adolescente (12 jaar en ouder) patiënten die onvoldoende reageren op behandeling met H1-antihistaminica.

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor deze uitgangsvraag is een systematische search verricht in de databases PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials. De searchstrategie is bijgevoegd in bijlage 1. De search leverde 160 artikelen op uit PubMed en 20 uit Cochrane.

Studies die voldeden aan de inclusiecriteria werden meegenomen in de beoordeling. Alleen studies over de behandeling van patiënten met chronische spontane of idiopathische urticaria werden geïnccludeerd. Van de bruikbare literatuur is vervolgens een tweede selectie gemaakt op basis van de 'piramide van evidence'. Hierbij werd eerst gekeken naar systematische reviews en meta-analyses, vervolgens naar gerandomiseerde, gecontroleerde trials (RCT's) en vervolgens naar observationele onderzoeken. Op basis van de beschikbare literatuur is ervoor gekozen alleen de gerandomiseerde, gecontroleerde studies te includeren. Hierdoor zijn vijf RCT's geïnccludeerd die de veiligheid en effectiviteit van omalizumab bij patiënten met CSU hebben onderzocht (Kaplan et al., 2013; Maurer et al., 2011; Maurer et al., 2013; Saini et al., 2011; Saini et al., 2014). Meer details over de geïnccludeerde studies zijn terug te vinden in bijlage 2. In de literatuur is tevens een kleine RCT gevonden (20 patiënten) waar enkel een abstract met gelimiteerde data van is gepubliceerd, dit abstract is dan ook niet geïnccludeerd (Gober et al., 2008).

Deze uitgangsvraag is uitgewerkt aan de hand van de GRADE-methode. De volgende voorafgaand bepaalde uitkomstmaten zijn gebruikt:

1. verbetering ziekteactiviteit in vergelijking tot baseline (cruciaal)
2. verbetering kwaliteit van leven in vergelijking tot baseline (cruciaal)
3. proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal)
4. proportie patiënten met complete respons (belangrijk)
5. proportie patiënten met een partiële respons (belangrijk)
6. proportie angio-oedeem vrije dagen (belangrijk)
7. proportie patiënten met remissie binnen 1 maand (van beperkt belang).

Samenvatting van de literatuur

Beschrijving studies

Vijf gerandomiseerde, gecontroleerde studies met in totaal 1116 patiënten werden geïnccludeerd. Drie grote fase III studies werden verricht naar de effectiviteit en veiligheid van omalizumab als add-on bij CSU; ASTERIA I (Saini et al., 2014), ASTERIA II (Maurer et al., 2013), en GLACIAL (Kaplan et al., 2013). In ASTERIA I en II zijn de effectiviteit en veiligheid van 75mg, 150mg en 300mg omalizumab onderzocht in dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies bij 319 en 323 patiënten respectievelijk met CSU die matige of ernstige klachten hadden ondanks behandeling met H1-antihistaminica. De medicatie werd elke vier weken subcutaan toegediend. Inclusiecriteria voor alle drie de studies waren een UAS7 van 16 of hoger (schaal 0-42) en een ISS over één week van 8 of hoger (schaal 0-21). De ASTERIA studies waren identiek in design, maar verschillen in behandelduur, met 24 weken behandeling in ASTERIA I en 12 weken in ASTERIA II. Beide studies hadden een follow-up duur van 16 weken. Beide studies hadden als primaire uitkomstmaat de verandering in wekelijkse jeukscore in vergelijking met de baseline en keken tevens naar de verandering in de UAS7, de kwaliteit van leven (DLQI en CU-Q2oL), het aantal patiënten met een complete en partiële respons en het aantal (ernstige) bijwerkingen.

De derde fase III studie, GLACIAL, was een dubbelblinde, placebogecontroleerde multicentrum RCT bij 335 patiënten met symptomatische CSU ondanks behandeling met tot maximaal vier maal daags gedoseerde antihistaminica gecombineerd met H2-antihistaminica en / of leukotriënenantagonisten (Kaplan et al., 2013). Behandeling met omalizumab 300mg elke vier weken werd vergeleken met placebo injecties gedurende 24 weken behandeling. De follow-up duur was 16 weken. Het primaire onderzoeksdoel was het bepalen van de veiligheid van omalizumab door middel van het registreren van (ernstige) bijwerkingen, veranderingen in vitale parameters en laboratoriumbepalingen. Daarnaast werden ook alle uitkomstmaten m.b.t. effectiviteit zoals in de ASTERIA I en II studies in deze studie onderzocht.

In zowel ASTERIA I als II (Saini et al., 2014; Maurer et al., 2013) mochten patiënten de H1-antihistaminica die ze gebruikten vóór de randomisatie door blijven gebruiken. Ook in de GLACIAL studie (Kaplan et al., 2013) mochten patiënten de medicatie (H1-antihistaminica met H2-antihistaminica en / of leukotriënenantagonisten) die ze vóór randomisatie gebruikten blijven gebruiken. In deze drie studies mocht diphenhydramine 25mg als noodmedicatie worden gebruikt (maximaal drie doseringen per 24 uur).

Naast deze drie fase III studies waren ook twee fase II studies verricht. In de fase II studie (MYSTIQUE; Saini et al., 2011) met 90 patiënten met resistente CSU werd de eenmalige toediening van 75mg, 300mg en 600mg vergeleken met placebo in een dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT met een follow-up duur van 12 weken. De studie was uitgevoerd in de VS en in Duitsland. In deze studie mochten patiënten als noodmedicatie diphenhydramine 25mg gebruiken. De primaire uitkomstmaat was de verandering in de ziekteactiviteit gemeten met behulp van de UAS7 (range 0-42) in vergelijking met de baseline.

In de fase II studie genaamd 'X-QUISITE' (Maurer et al. 2011) zijn 49 patiënten met resistente CSU en IgE-antilichamen tegen thyreoperoxidase (TPO) ondanks antihistaminica behandeld met omalizumab vs. placebo gedurende 24 weken. Patiënten kregen omalizumab 75-375mg iedere twee tot vier weken subcutaan toegediend volgens het schema dat werd gebruikt bij allergisch astma, waarbij de dosering omalizumab was gebaseerd op lichaamsgewicht en hoogte van de IgE-titer. Patiënten mochten als noodmedicatie loratadine 10mg of clemastine 1mg gebruiken. Ook in deze studie was de primaire uitkomstmaat de verandering in de UAS7 in vergelijking met de baseline.

Kwaliteit van bewijs

Alle studies zijn dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter RCT's. De randomisatiemethode gebruikt in alle studies was adequaat beschreven. In de studies ASTERIA I en II, GLACIAL en MYSTIQUE was gerandomiseerd door middel van een 'interactive voice and web response system'. Er was gebruik gemaakt van centrale randomisatie, waarmee de geblindeerde toewijzing ('concealment of allocation') gewaarborgd is (Kaplan et al., 2013; Maurer et al., 2013; Saini et al., 2011; Saini et al., 2014). In alle studies waren zowel de patiënten als de onderzoekers geblindeerd en de werkgroep heeft voldoende vertrouwen dat dit adequaat is gebeurd. De injecties in de studies hadden, behoudens het onderzoeksgeneesmiddel omalizumab, dezelfde ingrediënten en hadden een identiek uiterlijk. De studiemedicatie werd toegediend door een persoon die niet betrokken was bij het verzamelen van klinische gegevens van de patiënten. Ook het blinderen van de uitkomstmaten leek in alle onderzoeken adequaat te zijn gebeurd. De uitkomstmaten in deze studies waren zowel door patiënten als onderzoekers bepaald. De blinding van zowel patiënten als onderzoekers leek adequaat te zijn gebeurd. De statistici waren niet geblindeerd, zij waren echter niet in direct contact met de patiënten en onderzoekers, en werkten zij met reeds gerapporteerde en onwijzigbare data. In de studies van ASTERIA I, II en GLACIAL (Kaplan et al., 2013; Maurer et al., 2013; Saini et al., 2014) is gebruik gemaakt van modified intention to treat (mITT) analyses, waarbij alle gerandomiseerde patiënten met ten minste één dosering in de analyse zijn meegenomen; bij deze studies was slechts één gerandomiseerde patiënt niet meegenomen in de analyse. Ondanks het gebruiken van een per-protocol analyse, heeft dit waarschijnlijk niet geleid tot bias. Het aantal patiënten dat tijdens de studie was uitgevallen was 10.2% tot 16.9%, de lost to follow up was bij alle studies <2% (laag), en beide waren redelijk tot goed gebalanceerd over de groepen. Dit is voor alle studies beoordeeld als een laag risico op (attrition) bias.

Alle studies hadden gebalanceerde studiegroepen tijdens de baseline. In de studies ASTERIA I, ASTERIA II en GLACIAL heeft meer dan 95% van de patiënten adequaat een symptoomdagboek ingevuld (Kaplan et al., 2013; Maurer et al., 2013; Saini et al., 2014). Alle studies leken vrij van selectieve rapportage. In alle studies werd gebruik gemaakt van gelden ontvangen uit de farmaceutische industrie. Voor het bepalen van de uitkomstmaten was gebruik gemaakt van gevalideerde vragenlijsten zoals de UAS7, de DLQI en de CU-Q2oL. Concluderend is de werkgroep van mening dat al deze studies een laag risico op bias hebben.

Effectiviteit omalizumab versus placebo

Voor de meta-analyses zijn de data van 300mg en 75-375mg omalizumab gepoold, derhalve zijn de data van in totaal 749 patiënten gepoold. Meer details van deze resultaten is weergegeven in de 'Summary of Findings table' in bijlage 2: evidencetabellen richtlijn chronische urticaria.

Verbetering ziekteactiviteit in vergelijking tot de baseline

Alle vijf studies met in totaal 749 patiënten (464 omalizumab, 285 placebo) hadden de ziekteactiviteit in vergelijking met de baseline onderzocht. De ziekteactiviteit was bepaald middels de UAS7. Gemiddeld was de UAS7 na behandeling 11,58 punten lager in de omalizumab 300mg groep dan in de placebo groep (mean difference -11,58; 95%CI -13,39 tot -9,77; $P < 0,00001$). De minimal important difference (MID) van de UAS7 lag tussen de 9,5 en 10,5 (Mathias et al., 2012). Een verschil van -11,58 is hiermee dus een klinisch relevante verbetering.

Verbetering kwaliteit van leven in vergelijking tot de baseline

Vier studies hadden de kwaliteit van leven in vergelijking met de baseline bepaald met in totaal 703 patiënten (439 omalizumab en 264 placebo) (Kaplan et al., 2013; Maurer et al., 2011; Maurer et al., 2013; Saini et al., 2014). De kwaliteit van leven was bepaald middels de CU-Q2oL (range 0-115). De CU-Q2oL was na de behandeling met omalizumab 300mg gemiddeld 13,12 punten lager dan na de behandeling met placebo (mean difference -13,12; 95%CI -16,3 tot -9,95; $P < 0,00001$). De klinische relevantie van dit verschil is niet duidelijk omdat de MID nog niet bepaald is.

Proportie patiënten met complete respons

Complete respons was bij 749 patiënten bepaald in alle vijf studies (464 omalizumab, 285 placebo). Complete respons werd in 38,1% van de gevallen bereikt na behandeling met omalizumab 300mg, en in 5,6% van de gevallen na behandeling met placebo. In vier studies was de complete respons bepaald middels een UAS7 van 0 (Kaplan et al., 2013; Maurer et al., 2013; Saini et al., 2011; Saini et al., 2014), in één studie was dit bepaald middels een complete resolutie van urticaria symptomem (Maurer et al., 2011). Het relatieve risico van 6,44 (95%CI 3,93 tot 10,43; $P < 0,00001$). Concreet betekent dit dat 305 keer vaker complete respons wordt bereikt per 1000 patiënten in vergelijking met placebo.

Proportie patiënten met een partiële respons

De uitkomstmaat partiële respons was in vier studies bepaald (700 patiënten waarvan 437 omalizumab en 263 placebo) (Kaplan et al., 2013; Maurer et al., 2013; Saini et al., 2011; Saini et al., 2014). Deze uitkomstmaat was bepaald middels de $UAS7 \leq 6$, óf middels de proportie patiënten met 75% verbetering in UAS7 in vergelijking met de baseline. Het relatieve risico op een partiële respons was 4,08 (95%CI 2,98 tot 5,60; $P < 0,00001$). Per 1000 patiënten wordt 422 keer vaker een partiële respons bereikt na de behandeling met omalizumab 300mg in vergelijking met placebo.

Proportie angio-oedeem vrije dagen

De proportie angio-oedeem vrije dagen (range 0-100%) was in drie studies onderzocht onder in totaal 576 patiënten (372 omalizumab, 204 placebo) (Kaplan et al., 2013; Maurer et al., 2013; Saini et al., 2014). Hierbij was het aantal dagen dat patiënten in hun studiedagboek hebben aangegeven dat zij geen angio-oedeem hadden gedeeld door het aantal dagen dat dit dagboek was ingevuld gedurende de periode 4-12 weken na de eerste gift. De proportie angio-oedeem vrije dagen was gemiddeld 5,66% hoger in vergelijking met placebo (mean difference 5,66%, 95%CI 2,55 tot 8,76); $P = 0,0004$). Het percentage angio-oedeem vrije dagen in de placebogroep lag echter ook hoog (range 88,1%-89,2%). Alhoewel dit verschil statistisch significant is, is het de vraag of dit verschil klinisch relevant is.

Begin van remissie binnen 1 maand

Deze uitkomstmaat is in geen van de studies onderzocht.

Veiligheid

Proportie patiënten met bijwerkingen

Het aantal bijwerkingen tijdens de behandeling was in alle studies beschreven bij in totaal 749 patiënten (464 omalizumab, 285 placebo). Deze uitkomstmaat was bepaald aan de hand van de proportie patiënten met bijwerkingen tijdens de behandeling. Bijwerkingen kwamen bij 64,2% voor in de placebo groep en bij 73,7% in de omalizumab 300mg groep. Het relatieve risico (RR) was 1,05, (95%CI 0,96 tot 1,16). Dit risico op bijwerkingen was niet significant verschillend in vergelijking met placebo ($P = 0,29$). Concreet betekent dit dat 32 keer vaker een bijwerking werd gerapporteerd per 1000 patiënten in vergelijking met placebo.

De meest voorkomende bijwerkingen (1-10%) bij gebruik van omalizumab zijn hoofdpijn en lokale reacties op de injectieplaats zoals jeuk, roodheid en pijn.

Allergische reacties (anafylaxie, angio-oedeem, larynxoedeem) kunnen optreden (zelden: 0,01 – 0,1%), veelal binnen 2 uur na toediening, maar soms ook 2-24 uur na toediening (Informatorium Medicamentorum, kennisbank KNMP).

Het aantal ernstige bijwerkingen (gedefinieerd als een bijwerking die levensbedreigend is of die resulteert in (verlenging van) opname, aangeboren aandoeningen of overlijden, of wanneer een interventie nodig is om bovenstaande te voorkomen) tijdens de behandeling in de vijf geïncorporeerde studies varieerde van 0%-6,9% in de placebogroep, en van 0%-7,1% in de omalizumab groepen. In de productinformatie van Xolair® staan de bijwerkingen genoteerd die voorkomen bij $\geq 1\%$ van de patiënten en bijwerkingen die $\geq 2\%$ vaker voorkomen in de behandelgroep met omalizumab dan met placebo (na medische beoordeling) die gerapporteerd zijn in de drie fase III studies bij 300mg omalizumab (European Medicines Agency, 2013). Tabel 13 toont de gepoolde data van Maurer et al. (2013), Saini et al. (2014) en Kaplan et al. (2013).

Tabel 13. Bijwerkingen afkomstig van de gepoolde CSU veiligheidsdatabase (dag 1 tot week 24) bij 300mg omalizumab (vertaald van European Medicines Agency, 2013 en Novartis Europharm, 2014)

12 Weken	Omalizumab studies 1, 2 en 3 Gepoold		Frequentie categorie
	Placebo N=242	300mg N=412	
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Sinusitis	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Vaak**
Zenuwstelselaandoeningen			
Hoofdpijn	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen			
Artralgie	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Reactie op de injectieplaats*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Vaak
24 Weken	Omalizumab studies 1 en 3 Gepoold		Frequentie categorie
	Placebo N=163	300mg N=333	
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Bovenste luchtweginfectie	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Vaak

* Alhoewel er geen verschil van 2% met placebo was aangetoond, zijn reacties op de injectieplaats wel opgenomen, aangezien alle gevallen zijn beoordeeld als causaal gerelateerd aan de studiebehandeling.

**vaak ($\geq 1 / 100$, $< 1 / 10$)

Kwaliteit van bewijs volgens de GRADE-methode

Hoog	<i>Uitkomstmaat: Verbetering ziekteactiviteit in vergelijking tot baseline (cruciaal)</i>
	Er is een hoge kwaliteit van bewijs dat de ziekteactiviteit, gemeten middels de UAS7, significant lager is na behandeling met omalizumab in vergelijking met placebo. De minimal important difference (MID) van de UAS7 ligt tussen de 9,5 en 10,5. Een verschil van -11,58 is hiermee dus een klinisch relevante verbetering
	Saini et al., 2014; Kaplan et al., 2014; Maurer et al., 2013; Maurer et al., 2011; Saini et al., 2011

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: Verbetering kwaliteit van leven (cruciaal)</i></p> <p>Er is een hoge kwaliteit van bewijs dat de kwaliteit van leven gemeten middels de CU-Q2oL significant verbetert na behandeling met omalizumab in vergelijking met placebo. De klinische relevantie hiervan is echter nog niet duidelijk aangezien de 'minimal important difference' (MID) nog niet is vastgesteld.</p> <p>Saini et al., 2014; Kaplan et al., 2014; Maurer et al., 2013; Maurer et al., 2011</p>
------	---

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: Proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal)</i></p> <p>Er is een hoge kwaliteit van bewijs dat de proportie patiënten met bijwerkingen na behandeling met omalizumab niet significant verschilt van behandeling met placebo.</p> <p>Saini et al., 2014; Kaplan et al., 2014; Maurer et al., 2013; Maurer et al., 2011; Saini et al., 2011</p>
------	---

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: Proportie patiënten met een partiële respons (belangrijk)</i></p> <p>Er is een hoge kwaliteit van bewijs dat significant meer patiënten een partiële respons bereiken door de behandeling met omalizumab dan met de behandeling van placebo.</p> <p>Saini et al., 2014; Kaplan et al., 2014; Maurer et al., 2013; Saini et al., 2011.</p>
------	---

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: Proportie patiënten met complete respons (belangrijk)</i></p> <p>Er is een hoge kwaliteit van bewijs dat significant meer patiënten een complete respons (UAS7=0) bereiken door de behandeling met omalizumab versus placebo.</p> <p>Saini et al., 2014; Kaplan et al., 2014; Maurer et al., 2013</p>
------	---

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: Proportie angio-oedeem vrije dagen (belangrijk)</i></p> <p>Er is een hoge kwaliteit van bewijs dat de proportie angio-oedeem vrije dagen significant hoger is na de behandeling met omalizumab versus placebo.</p> <p>Saini et al., 2014; Kaplan et al., 2014; Maurer et al., 2013</p>
------	--

-	<p><i>Uitkomstmaat: Proportie patiënten met remissie binnen 1 maand (onbelangrijk)</i></p> <p>Geen van de geïncludeerde studies heeft deze uitkomstmaat bepaald.</p>
---	--

Algehele kwaliteit van bewijs = Hoog *

**kritieke uitkomstmaat met laagste kwaliteit van bewijs*

Overige overwegingen

De algehele kwaliteit van bewijs omtrent het gebruik van omalizumab bij CSU is hoog. De geïncludeerde RCT's zijn van hoge kwaliteit en kunnen met een zekere inschatting de voordelen en risico's laten zien. De gunstige effecten overtreffen hierin de nadelige effecten / bijwerkingen aanzienlijk. Nadelige effecten die overwogen dienen te worden zijn de bijwerkingen zoals besproken en de ongemakken van subcutane toediening zoals reacties op de injectieplaats kunnen voorkomen zoals pijn, jeuk, erytheem en zwelling. Deze bijwerkingen lijken slechts kortdurend op te treden. Bijwerkingen voor omalizumab zijn voor CSU voor slechts zes maanden behandelduur beschreven, voor patiënten met astma zijn meer data beschikbaar. Uit de astmaliteratuur is bekend dat een anafylactische reactie op kan treden. De observatie omtrent behandeling met omalizumab is bij CSU voornamelijk niet anders dan wanneer er voor astma behandeld wordt. Ook is voorzichtigheid is geboden bij auto-immuunziekten, immuuncomplex-gemedieerde aandoeningen, reeds bestaande nier- of leverinsufficiëntie en bij patiënten met een groot risico van worminfecties, vooral wanneer zij naar gebieden reizen waar deze infecties endemisch zijn. Dit dient onder andere overwogen te worden bij patiënten met zowel CSU als astma. Een uitgebreid overzicht van alle contra-indicaties en interacties is tevens te vinden in het Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl) of Informatorium Medicamentorum, via kennisbank KNMP.

De werkgroep schat in dat vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief hanteren wat betreft de behandeling met omalizumab. De verwachting is dat een klein aantal patiënten gezien de bijwerkingen van de toediening d.m.v. injectie of het regelmatige ziekenhuisbezoek dat hiermee gepaard gaat, zal afzien van het geneesmiddel. Het is belangrijk om uit te leggen aan de patiënt dat omalizumab als add-on middel is geregistreerd. Soms is het mogelijk om andere add-on therapieën dan antihistaminica te staken.

De werkgroep heeft er vertrouwen in dat alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de aan te bieden interventie hanteren. Ook zijn er voldoende condities van zorg-organisatorische aard aanwezig om de interventie toe te passen. De zorg is vergelijkbaar met de zorg omtrent het toedienen van andere biologics, hoewel bij behandeling met omalizumab screening op nier- en leverfunctiestoornissen en latente TBC niet noodzakelijk is.

De gemiddelde dosering van omalizumab in de eerder genoemde gerandomiseerde gecontroleerde studies is 300mg per maand, toegediend als twee subcutane injecties van 150mg. Hierop is ook de GRADE analyse gebaseerd en in de dagelijkse praktijk is dit de meest gebruikte dosering. Het doseren van 600mg per maand is in één studie ook onderzocht, maar was in die studie op basis van meerdere uitkomstmaten niet effectiever dan placebo (Saini et al., 2011).

De mening van de werkgroep is dat in sommige gevallen het verhogen van de dosering of het verkorten van het interval tussen de injecties wel degelijk effect kan hebben.

De totale kosten van één behandeling met omalizumab (Xolair®) zijn €796,51 (2 injectiespuiten à 150mg) (medicijnkosten.nl, december 2014). Gezien de ernst van de ziekte en de gevolgen voor het functioneren van patiënten, de indirecte kosten en socio-economische impact is de werkgroep van mening dat de netto-gunstige effecten de kosten / middelen waard zijn. Er is een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd door zowel de fabrikant als door onafhankelijke medewerkers van het UMCU, zie bijlage 3 voor beide rapporten.

De werkgroep vindt dat in het doorlopen van de stap van opgedoseerde tweede generatie antihistaminica naar omalizumab de ziekte-ernst in acht genomen moet worden (zie voor het stepped-care model hoofdstuk 4 Behandeling - stepped-care model). De mogelijke grootte van de verbetering van kwaliteit van leven en ziektevermindering in ogenschouw nemende, stelt de werkgroep dat het pas nuttig lijkt met omalizumab te behandelen vanaf matige ziekte-ernst. In gerandomiseerde, gecontroleerde studies naar effectiviteit en veiligheid van omalizumab werd als inclusiecriteria een UAS7-score van ≥ 16 aangehouden (Kaplan et al., 2013; Maurer et al., 2013; Saini et al., 2014), waarvan men stelt dat dit overeenkomt met matige tot ernstige ziekteactiviteit. De werkgroep wil dit afkappunt graag overnemen. Ook stelt de werkgroep dat de UCT bij het onvoldoende ziektecontrole ($UCT \leq 11$) zou kunnen dienen als afkappunt voor het veranderen / opdoseren van therapie. De

afkapwaarde van tenminste matige impact op kwaliteit van leven, een DLQI van zes of hoger, zou de werkgroep ook willen toevoegen aan de voorwaarden voor het starten van omalizumab.

Uitzondering hierop is zijn patiënten die reeds gebruik maken van systemische immunosuppressiva (zoals corticosteroiden of ciclosporine A) met onvoldoende effect.

Bij een duidelijke discrepantie tussen de drie scores kan de behandelend arts beslissen af te wijken van bovenstaande en toch te starten met omalizumab.

Omalizumab passeert de placenta. Er zijn geen gegevens bekend over teratogeniteit of over de overgang in moedermelk bij mensen. Bij dieren is dit wel aangetoond. Gebruik van omalizumab bij zwangerschap of lactatie wordt afgeraden. (Informatorium Medicamentorum en Farmacotherapeutisch kompas)

Op basis van expert opinion lijkt het de werkgroepleden zinvol, afhankelijk van de effectiviteit, elke 3-6 maanden de therapie te herevalueren.

Om extra data te genereren over de effectiviteit en veiligheid van omalizumab bij CSU patiënten wordt er in enkele centra in Nederland al gebruik gemaakt van (decentrale) registraties. Deze registraties bevatten tenminste:

- UAS7 (baseline en iedere 3 - 6 maanden tijdens de behandeling)
- UCT (baseline en iedere 3 - 6 maanden tijdens de behandeling)
- DLQI (baseline en iedere 3 - 6 maanden tijdens de behandeling)
- bijwerkingen (iedere 3 - 6 maanden tijdens de behandeling)
- lab (baseline).

De werkgroep pleit ervoor dat iedere dermatoloog een dergelijke registratie gaat bijhouden om de patiënt beter te kunnen volgen, en om eventueel in studieverband meer observationele data te genereren over de effectiviteit en veiligheid van omalizumab.

In de internationale en Amerikaanse richtlijn (Zuberbier et al., 2014; Bernstein et al., 2014) wordt niet gesproken over het eventuele moment van staken van omalizumab. Gezien de kosten en de kans een eventuele spontane remissie onder omalizumab heeft de werkgroep besloten hier wel enkele (expert opinion) aanbevelingen over te doen.

Bij aanvang van de therapie en vervolgens om de drie maanden dient de UAS7 afgenomen te worden. Bij een (vrijwel) complete remissie wordt aanbevolen de therapie aan te passen. Bij gebrek aan bewijs in de literatuur beveelt de werkgroep aan, op basis van expert opinion, om het interval tussen de behandelingen met stappen van één week te verlengen tot 8 weken en vervolgens de therapie te staken.

Is er na drie maanden geen effect van de behandeling met omalizumab dan moet worden overwogen de behandeling aan te passen. De expert opinion van de werkgroep is om in dit geval de dosis te verhogen of het interval te verkorten. Blijft het effect onvoldoende dan kan men doorgaan naar stap vier in het stepped-care model.

Omalizumab is een add-on therapie. De verhoogde dosis antihistaminica is de basis van de behandeling en wordt tijdens de behandeling met omalizumab gecontinueerd, mits dit door de patiënt verdragen wordt.

Aanbeveling volgens de GRADE-methode

Sterk voor	Er is een sterke aanbeveling voor behandeling van patiënten met chronische spontane urticaria met omalizumab als add-on therapie.
------------	---

Slotaanbevelingen

Op basis van de hoge kwaliteit van bewijs, het gunstige effect, in relatie tot de bijwerkingen en kosten past het gebruik van omalizumab bij patiënten met chronische spontane urticaria als derde stap in het stepped-care model.

Het wordt aanbevolen om niet eerder dan zes maanden na de eerste manifestatie van CSU te starten met omalizumab.

Het wordt aanbevolen te starten met omalizumab bij patiënten die onvoldoende reageren op opgedoseerde 2^{de} generatie antihistaminica, met tenminste een matige ziekteactiviteit, gedefinieerd als UCT ≤ 12, UAS7 ≥ 16 en DLQI ≥ 6.

Bij een duidelijke discrepantie tussen de vragenlijsten kan door de behandelend arts worden afgeweken van deze criteria.

Bij gebruik van omalizumab beveelt de werkgroep aan ten minste de volgende parameters te monitoren op de baseline en daarna iedere 3-6 maanden te registreren: UAS7, UCT, DLQI en bijwerkingen.

Bij een (vrijwel) complete remissie wordt aanbevolen de therapie aan te passen. Bij gebrek aan bewijs in de literatuur wordt, op basis van expert opinion, aanbevolen het interval tussen de behandelingen met stappen van één week te verlengen tot 8 weken en vervolgens de therapie te staken.

Is er na drie maanden geen effect van de behandeling met omalizumab dan moet worden overwogen de behandeling aan te passen. De expert opinion van de werkgroep is om in dit geval de dosis te verhogen of het interval te verkorten.

Omalizumab is een add-on therapie. De verhoogde dosis antihistaminica is de basis van de behandeling en wordt tijdens de behandeling met omalizumab gecontinueerd, mits dit door de patiënt verdragen wordt.

Referenties

European Medicines Agency. Assessment report Xolair. 2013. 12-12-2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000606/WC500164453.pdf.

Farmcotherapeutisch Kompas. 2015 [database] 6-2-2015. www.fk.cvz.nl

Informatorium Medicamentorum, via kennisbank KNMP dd 7-7-2015.

Gober LM, Sterba PM, Eckman JA, Saini SS. Effect of Anti-IgE (Omalizumab) in chronic idiopathic urticaria (CIU) patients. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:S147.

Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, Veith J, Kamath N, Staubach P, Jakob T, Stirling RG, Kuna P, Berger W, Maurer M, and Rosen K. 2013. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic / spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 132 (1): 101-109.

Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, and Saini SS. 2012. 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.* 108 (1): 20-24.

Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Brautigam M, Seyfried S, Brehler R, Grabbe J, Hunzelmann N, Jakob T, Jung A, Kleine-Tebbe J, Mempel M, Meurer M, Reich K, Rueff F, Schakel K, Sengupta K, Sieder C, Simon JC, Wedi B, Zuberbier T, Mahler V, and Staubach P. 2011. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128 (1): 202-209.

Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, and Casale T. 2013. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N. Engl. J. Med.* 368 (10): 924-935.

Novartis Europharm. 2014. Investigator Brochure Xolair. 2014. 17-12-2014. http://www.novartispharma.nl/pdf/ib/Xolair_150.pdf

Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, Spector S, and Maurer M. 2011. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128 (3): 567-573.

Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bulbul BE, Bradley MS, Canvin J, Rahmaoui A, Georgiou P, Alpan O, Spector S, and Rosen K. 2014. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic / Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J. Invest Dermatol.*

4.5 Ciclosporine A

Uitgangsvraag

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van ciclosporine bij de behandeling van chronische spontane urticaria?

Inleiding

Ciclosporine A (CsA) is een calcineurine remmer, een cyclisch peptide bestaande uit 11 aminopeptiden met een immunosuppressief effect. De immunosuppressieve werking van CsA kan verklaard worden door remming van de transcriptie van T-cel cytokine genen. Naast 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. Andere niet-dermatologische indicaties zijn orgaantransplantaties, ernstige reumatoïde artritis en het nefrotisch syndroom. Dit hoofdstuk toont de stand van zaken wat betreft de effectiviteit en veiligheid van CsA bij de behandeling van patiënten met CSU.

Wetenschappelijke onderbouwing

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 searchstrategie is bijgevoegd in bijlage 1. 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 100 patiënten verder te analyseren. Dit leverde vier studies op; twee RCT's en twee grote observationele studies (Colombo & Di Pietro, 2006; Grattan et al., 2000; Kessel & Toubi, 2010; Vena et al., 2006). Meer informatie over de geïncludeerde studies is terug te vinden in bijlage 2: evidencetabellen richtlijn chronische urticaria.

Deze uitgangsvraag is uitgewerkt aan de hand van de GRADE-methode. De vooraf bepaalde uitkomstmaten die zijn gebruikt:

1. verbetering ziekteactiviteit in vergelijking tot de baseline (cruciaal)
2. verbetering kwaliteit van leven in vergelijking tot de baseline (cruciaal)
3. proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal)
4. proportie patiënten met complete respons (belangrijk)
5. proportie patiënten met een partiële respons (belangrijk)
6. proportie angio-oedeem vrije dagen (belangrijk)
7. proportie patiënten met remissie binnen 1 maand (van beperkt belang).

Samenvatting van de literatuur

Beschrijving studies

Vier studies met in totaal 369 patiënten zijn geïnccludeerd. In de literatuur zijn twee RCT's gevonden die de effectiviteit en veiligheid van CsA bij patiënten met CSU hebben onderzocht. Dit zijn beide gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter studies. In de studie van Grattan et al. (2000) werd een vaste dosering van CsA 4,0 mg / kg / dag als add-on bij cetirizine 20mg 1dd vergeleken met placebo gedurende vier weken, bij 30 patiënten met CIU en persisterende klachten ondanks behandeling met reguliere dosis antihistaminica. Alleen patiënten met een positieve autologe serum skin test (ASST) werden geïnccludeerd. Non-responders (UAS7 > 25% van de baseline) kregen na vier weken behandeling nog vier weken open-label behandeling met CsA aangeboden. In de studie van Vena et al. (2006) werden drie studiearmen met elkaar vergeleken; a) CsA gedurende 16 weken, b) CsA gedurende acht weken en placebo gedurende acht weken en c) placebo gedurende 16 weken. De studiepopulatie betrof 99 patiënten met CIU met persisterende klachten ondanks behandeling met cetirizine 10mg / dag. In beide studies werd cetirizine 10mg / dag als comedicaatie gegeven. CsA werd in deze studie in een afbouwschema gegeven waarbij werd gestart met een dosering van 5mg / kg / dag en werd afgebouwd tot 3mg / kg / dag. Patiënten konden worden behandeld met noodmedicatie indien de symptomen persisteerden. Het is echter onduidelijk welke medicatie dit betrof.

In de studie van Grattan et al. (2000) werd de UAS7 gebruikt om de ziekteactiviteit te bepalen. De primaire uitkomstmaat was het aantal responders (afname UAS7 < 25% in vergelijking met de baseline). Andere uitkomstmaten waren de verbetering in UAS7 en het aantal en ernst van de bijwerkingen. Vena et al. (2006) gebruikten de Breneman score om de ziekteactiviteit te bepalen. De primaire uitkomstmaat in deze studie was de verbetering in Breneman score na acht weken. Ook werd de kwaliteit van leven bepaald m.b.v. de DLQI en werden bijwerkingen gerapporteerd. De follow-up duur van beide studies bedroeg zes maanden.

Twee grote observationele studies zijn de studies van Kessel & Toubi (2010) en Colombo & Di Pietro (2006). 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 drie maanden behandeld met 3mg / kg / dag CsA met vervolgens een afbouwschema. De follow-up duur was één 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 zes maanden eveneens in afbouwschema gegeven, waarbij patiënten initieel werden behandeld met 5±1 mg / kg / dag CsA en dit werd afgebouwd tot 3±1mg / kg / dag. Het gebruik van comedicaatie en noodmedicatie werd niet beschreven.

In beide observationele studies werd de minder frequent gebruikte Breneman score gebruikt om de ziekteactiviteit te bepalen. De Breneman score bestaat uit vijf onderdelen met een maximale score van 15 (Breneman et al. 1995), echter, deze patiënt reported scorelijst is tot op heden nog niet gevalideerd. Kessel & Toubi (2010) beschreven het percentage patiënten met een complete en partiële respons en Colombo & Di Pietro (2006) gebruikten als primaire uitkomstmaat de afname in Breneman score in week vier in vergelijking met de baseline. In beide studies werden de bijwerkingen gerapporteerd.

Kwaliteit van bewijs

De twee RCT's zijn dubbelblinde placebogecontroleerde studies (Grattan et al., 2000; Vena et al., 2006). In de studie van Grattan et al. (2000) was de methode van randomisatie voldoende beschreven, en was er gebruik gemaakt van adequate randomisatiesoftware. Ook was in deze studie de allocation of concealment gewaarborgd. De enveloppen met studiecodes waren gedurende de studie niet aangebroken. Zowel patiënten als personeel waren geblindeerd. Dit leek adequaat te zijn gebeurd doordat gebruik is gemaakt van identiek ogende capsules. Er was gebruik gemaakt van een modified intention to treat analysis (mITT), waarbij één patiënt die gerandomiseerd was, niet is meegenomen in de analyse. Dit heeft waarschijnlijk niet tot significante bias geleid. In deze studie leek er wel een baseline disbalans tussen de studiegroepen te zijn, waarbij de UAS en VAS score in de placebogroep hoger was. Dit is geduid als een onduidelijk risico op bias. In de dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT van Vena et al. (2006) waren de randomisatiemethode, de allocation of concealment en de blinding van personeel, patiënten en uitkomstmaten niet nader toegelicht. Dit is geduid als een onduidelijk risico op bias. In deze studie was een hoog aantal patiënten uitgevallen (38 / 99 (38%)), de uitval was tevens niet gelijk onder de studiegroepen, met een zeer hoge uitval in de placebogroep van 49%. Dit is dan ook beoordeeld als een hoog risico op bias. In beide RCT's leek geen sprake te zijn van selectieve rapportage; alle vooraf gedefinieerde uitkomsten waren ook besproken in de resultaten.

In de observationele studie van Colombo & Di Pietro (2006) was de studipopulatie onduidelijk beschreven. Zo werd geen definitie van CIU gegeven en werden de karakteristieken van de studiegroep summier beschreven. De uitval in deze studie was hoog, zo waren 17 / 120 (14%) patiënten uitgevallen na acht weken en waren na zes maanden nog slechts 25 patiënten over (21%). De redenen van uitval werden in deze studie onvoldoende toegelicht, een verklaring van de auteurs was dat veel patiënten uitvallen indien zij een verbetering van symptomen bemerken. Ook was in deze studie geen intention to treat analyse uitgevoerd. Er leek geen sprake te zijn van selectieve rapportage; alle vooraf gedefinieerde uitkomsten werden ook besproken in de resultaten. Het is onduidelijk of in deze studie comediatie was toegestaan. In de tweede observationele studie van Kessel & Toubi (2010) was de studipopulatie eveneens niet duidelijk weergegeven, zo was geen duidelijke definitie van urticaria gegeven en zijn karakteristieken van de studipopulatie niet vermeld. De uitval in deze studie was hoog, 20 / 120 (16,5%) patiënten vielen uit, met name ten gevolge van bijwerkingen. Nog eens 18 deelnemers waren gestopt na tenminste één maand behandeling vanwege onvoldoende effectiviteit. Ook in deze studie werd geen ITT-analyse verricht, het effect was berekend over 100 / 120 patiënten. Het gebruik van comediatie was wel beschreven; patiënten mochten indien nodig H1-antihistaminica gebruiken, echter is niet duidelijk beschreven welke soort en dosering waren toegestaan.

Effectiviteit

Vanwege het lage aantal studies dat dezelfde uitkomsten bekeken was het niet mogelijk om de data van de uitkomsten van de geïncludeerde studies te poolen. Meer details van deze resultaten is weergegeven in de 'Summary of Findings table' bijlage 2: evidencetabellen richtlijn chronische urticaria.

Verbetering ziekteactiviteit in vergelijking tot de baseline

Deze uitkomstmaat, bepaald met behulp van de UAS7 (range 0-42), was slechts in één van de geïncludeerde studies bepaald bij 30 patiënten, waaronder 20 patiënten in de interventiegroep (Grattan et al., 2000). 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 (Mathias et al. 2012). Een verschil van -10,4 is hiermee dus een klinisch relevante verbetering. In de studie van Vena et al. (2006) werd een reductie in de Breneman score vermeld van 62,5% na behandeling met CsA en 23,3% na behandeling met placebo. Het was niet mogelijk het 95%-betrouwbaarheidsinterval en de 'mean difference' te berekenen.

Verbetering kwaliteit van leven in vergelijking tot de baseline

Deze uitkomstmaat was bepaald in één RCT (Vena et al., 2006) met 66 patiënten (31 CsA, 35 placebo). Kwaliteit van leven was bepaald aan de hand van het percentage verbetering in de DLQI (range 0-100). Na behandeling met CsA was de verbetering gemiddeld 34,1% hoger dan na de behandeling met placebo. Het was niet mogelijk het 95%-betrouwbaarheidsinterval en de 'mean difference' te berekenen.

Proportie patiënten met complete respons

Complete respons, bepaald met behulp van een totale symptoomscore volgens Breneman van 0, was bepaald in één van de geïncludeerde observationele studies met 100 patiënten (Kessel & Toubi, 2010). Bij 30% (30 / 100) werd na 12 weken behandeling met CsA een complete respons bereikt.

Proportie patiënten met een partiële respons

In een van de geïncludeerde RCT's was de partiële respons (gedefinieerd als de reductie in UAS7 tot <25% in vergelijking met de baseline) bepaald bij 30 patiënten, waarvan 20 patiënten behandeld zijn met CsA (Grattan et al., 2000). Bij 8 / 20 (40%) patiënten in de interventiegroep en 0 / 10 (0%) in de placebogroep werd een partiële respons bereikt. 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 (Kessel et al., 2010).

Proportie angio-oedeem vrije dagen

Deze uitkomstmaat was in geen van de geïncludeerde studies bepaald.

Proportie patiënten met remissie binnen 1 maand

In één van de geïncludeerde RCT's (Grattan et al., 2000) werd bij 8 / 20 (40%) patiënten in de interventiegroep en 0 / 10 (0%) in de placebogroep de partiële respons binnen één maand bereikt. Partiële respons was in deze studie gedefinieerd als de reductie in UAS7 tot <25% in vergelijking met de baseline. Het relatieve risico was op basis van deze ene studie 8,90 (95%CI 0,57 tot 140,31; P=0,12). Het 95%-betrouwbaarheidsinterval was door de kleine studiepopulatie echter extreem breed.

Veiligheid

Proportie patiënten met bijwerkingen

In een van de geïncludeerde RCT's (Vena et al., 2006) was deze uitkomstmaat geanalyseerd bij 66 patiënten (31 CsA, 35 placebo). 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). Eén observationele studie rapporteerde een veel lagere incidentie van bijwerkingen tijdens de behandeling met CsA, namelijk in 21 / 120 (17,5%) van de patiënten (Colombo & Di Pietro, 2006).

Het voorkomen van bijwerkingen was in de geïncludeerde studies relatief summier beschreven. In een aantal van de studies werden ernstige bijwerkingen vermeld. Zo werd in de studie van Vena et al. door twee personen ernstige bijwerkingen gerapporteerd (pijn op de borst en acute gastro-enteritis) in de twee CSA groepen. Bij de observationele studie van Kessel & Toubi (2010) vielen 20 / 120 (16,5%) patiënten uit vanwege bijwerkingen (buikpijn, diarree, hoofdpijn en neuropathie). Ook in de studie van Colombo & Di Pietro (2006) vielen twee patiënten uit door het optreden van bijwerkingen (verhoogde bloeddruk en misselijkheid). Veel voorkomende bijwerkingen waren hypertensie, hoofdpijn, maag-darmklachten (misselijkheid, braken, diarree, buikpijn), duizeligheid, paresthesie en een verhoogd creatinine. Ook het optreden van tremor en spierkramp werd gerapporteerd. Het IM beschrijft bij meer dan 10% van de patiënten: verminderde nierfunctie, hypertensie (bij ong. 50% na niertransplantatie en vrijwel 100% na harttransplantatie), hyperlipidemie, hirsutisme, tremor en hoofdpijn.

Dosering / Behandelduur / Contra-indicaties

De dosis CsA noodzakelijk voor het induceren van een remissiefase is vaak veel hoger dan de onderhoudsdosis noodzakelijk voor het onderhouden van de remissie. Over het algemeen wordt gekozen voor een startdosering (5 mg / kg), waarna op geleide van het klinisch beeld zo snel mogelijk, veelal na 3-6 weken, afgebouwd wordt naar een onderhoudsdosis (2.5-3 mg / kg / d) (NVDV Richtlijn Constitutioneel eczeem, 2014). Bij een bevredigend resultaat de dosering stapsgewijs verlagen en waar mogelijk het gebruik stoppen. Afhankelijk van verschillende patiëntfactoren kan eventueel van de dosering worden afgeweken. De orale dosering moet altijd in twee doses gelijk verdeeld over de dag geven worden; bij voorkeur volgens een constant schema wat betreft tijdstip en maaltijden.

Er bestaan verschillende absolute contra-indicaties voor het gebruik van CsA. De bekendste zijn een gestoorde nierfunctie en slecht ingestelde arteriële hypertensie. Andere absolute contra-indicaties voor het gebruik van CsA zijn voorafgaande ernstige bijwerkingen of overgevoeligheid voor CsA, ernstige leveraandoeningen, ernstige infecties, maligniteiten (actueel of in voorgeschiedenis, in het bijzonder hematologische of cutane maligniteiten, met uitzondering van het basaalcelcarcinoom), gelijktijdige UV behandeling, gecontra-indiceerde comedatie, vaccinatie met levende vaccins en jicht.

Relatieve contra-indicaties zijn hypertensie ondanks optimale behandeling met antihypertensiva, voorafgaande potentieel carcinogene behandelingen (bijvoorbeeld arseen, PUVA > 1000 J / cm² of 150-200 behandelingen), voorafgaande langdurige behandeling met methotrexaat, leverfunctiestoornissen, hyperurikemie, hyperkaliëmie, convulsies / epilepsie en onvoldoende effectiviteit in het verleden. Daarnaast gelijktijdige behandeling met nefrotoxische geneesmiddelen, polymedicatie (onder andere bij HIV), gelijktijdig gebruik van andere systemische immunosuppressiva, systemische retinoïden of therapie met retinoïden vier weken vóór de geplande aanvang van de behandeling met CsA. Ook zijn gebruik van drugs- of alcohol gerelateerde ziekten en misbruik van deze middelen, huidige behandeling met ricinusolie preparaten en zwangerschap / borstvoeding relatieve contra-indicaties (NVDV Richtlijn Psoriasis, 2011).

Een uitgebreide beschrijving van de dosering, behandelduur, contra-indicaties en interacties zijn terug te vinden in de richtlijn constitutioneel eczeem (Richtlijn constitutioneel eczeem, NVDV 2014). De werkgroep is van mening dat deze informatie ook toepasbaar is voor chronische urticaria [<http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Richtlijn-Constitutioneel-Eczeem-2014.pdf>]. Een uitgebreid overzicht van alle contra-indicaties en interacties is tevens te vinden in het Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl) of bij het college ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) <http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl>.

Monitoring

In de richtlijn constitutioneel eczeem wordt het onderstaande controleschema voor CsA gehanteerd (Richtlijn constitutioneel eczeem, NVDV 2014). De werkgroep is van mening dat dit schema ook voor chronische urticaria gehanteerd kan worden (zie tabel 14). Voor meer informatie over het controleschema kan de richtlijn CE worden geraadpleegd [<http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Richtlijn-Constitutioneel-Eczeem-2014.pdf>].

Voor het monitoren van de ernst kan bij chronische urticaria worden gekozen voor de aanbevolen scoresystemen voor de ziekteactiviteit en kwaliteit van leven (zie 3.1 Ziekteactiviteit chronische spontane urticaria en 3.2 Kwaliteit van leven chronische spontane urticaria).

Tabel 14. Monitoringsschema laboratorium controles behandeling met CsA bij constitutioneel eczeem (overgenomen uit de richtlijn constitutioneel eczeem, NVDV 2014)

Parameter	Vóór behandeling	Periode in weken			Tijdens onderhoudsdosering (elke 3 maanden)
		4	8	12	
Bloeddruk	x	x	x	x	x
Bloedbeeld*	x				
Leverwaarden**	x				
Serum kreatinine	x	x	x	x	x
Triglyceriden, cholesterol	x	x			

* Erythrocyten, leukocyten, trombocyten

** Transaminasen, AF, gamma-GT, bilirubine, LDH, albumine

NB. Bij stijging van serum kreatinine van >130% boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient de frequentie van controles geïntensiveerd te worden en dient eventueel de dosis te worden aangepast.

- Afhankelijk van patiënt en eventuele comedicatie: volledig bloedbeeld, kalium en leverenzymen en kunnen de controles frequenter plaatsvinden (NVR Richtlijn Ciclosporine, 2004).

Kwaliteit van bewijs volgens de GRADE-methode

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: Verbetering ziekteactiviteit in vergelijking tot baseline (kritiek)</i></p> <p>Er is lage kwaliteit van bewijs voor het gunstige effect van CsA op het verbeteren van de ziekteactiviteit in vergelijking met placebo.</p> <p>Grattan et al., 2000; Vena et al., 2006</p>
Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: Verbetering kwaliteit van leven in vergelijking tot baseline (kritiek)</i></p> <p>Er is zeer lage kwaliteit van bewijs voor het gunstige effect van CsA op het verbeteren van de kwaliteit van leven in vergelijking met placebo.</p> <p>Vena et al., 2006</p>
Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: Proportie patiënten met bijwerkingen (kritiek)</i></p> <p>Er is zeer lage kwaliteit van bewijs dat de proportie patiënten met bijwerkingen na behandeling met CsA bij chronische spontane urticaria niet significant verschilt van behandeling met placebo.</p> <p>Vena et al., 2006</p>
Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: Proportie patiënten met complete respons (belangrijk)</i></p> <p>Er is een zeer lage kwaliteit van bewijs dat significant meer patiënten een complete respons bereiken door de behandeling met CsA versus placebo.</p> <p>Kessel et al., 2010</p>

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: Proportie patiënten met een partiële respons (belangrijk)</i></p> <p>Er is een zeer lage kwaliteit van bewijs dat significant meer patiënten een partiële respons bereiken door de behandeling met CsA versus placebo.</p> <p>Grattan et al., 2000</p>
-	<p><i>Uitkomstmaat: Proportie angio-oedeem vrije dagen (belangrijk)</i></p> <p>Geen van de geïncludeerde studies heeft deze uitkomstmaat bepaald.</p>
Laag	<p><i>Uitkomstmaat: Proportie patiënten met remissie binnen 1 maand (onbelangrijk)</i></p> <p>Er is een lage kwaliteit van bewijs voor het gunstige effect van ciclosporine op het behalen van remissie binnen 1 maand.</p> <p>Grattan et al., 2000</p>
<p>Algehele kwaliteit van bewijs = * zeer laag</p>	

**kritieke uitkomstmaat met laagste kwaliteit van bewijs*

Overige overwegingen

De algehele kwaliteit van bewijs in de studies gebaseerd op de kritieke uitkomstmaten was zeer laag, door overwegend kleine, observationele studies met een hoog risico op bias is. De geïncludeerde studies toonden wel een gunstig effect van CsA. Er is geen betrouwbaar onderzoek gedaan naar de effectiviteit van CsA op lange termijn (langer dan 3 maanden), wat een beperking is in de behandeling van CSU met CsA.

Nadelige effecten die wel overwogen dienen te worden zijn de bijwerkingen zoals hypertensie en nierfunctiestoornissen (>10%), die soms behandeling behoeven ("SmPC ciclosporine PCH 25 / 50 / 100mg," 2014), en de noodzaak voor controles. Hoewel de bijwerkingen niet onaanzienlijk zijn, is de werkgroep van mening dat de gunstige effecten de nadelige effecten / bijwerkingen overtreffen.

Vrijwel alle patiënten hanteren hetzelfde perspectief; sommige patiënten zouden na voldoende uitleg over het mogelijke effect CsA wel willen proberen, zeker als met hen wordt doorgenomen dat er een strikt controleschema gehanteerd wordt op eventuele bijwerkingen. Ouders van kinderen zien echter vaak af van deze therapie voor hun kind gezien de bijwerkingen. De behandelende dermatoloog dient zich er ook van bewust te zijn dat de compliance mogelijk wordt verlaagd door het moeten innemen van veel, grote tabletten en dat de frequente labcontroles voor sommige patiënten bezwaarlijk kunnen zijn.

De kosten van CsA liggen rond de €2,74-2,93 uitgaande van 100mg / dag, en rond de €8,23-8,78 uitgaande van 300mg / dag (www.medicijnkosten.nl, december 2014). De werkgroep is zich ervan bewust dat daarnaast de indirecte kosten gerelateerd aan bijwerkingen en de behandeling daarvan en tevens de kosten van controles aanzienlijk kunnen zijn. Deze kosten zijn echter moeilijk in te schatten. Gezien de ernst van de ziekte en de gevolgen voor het functioneren van patiënten met daartegenover de indirecte kosten en socio-economische impact is de werkgroep is van mening dat de netto-gunstige effecten de kosten / middelen waard zijn.

De kostenverschillen met omalizumab (zie hoofdstuk Omalizumab, Overige overwegingen) zijn echter niet zo groot dat het op grond hiervan gerechtvaardigd is om op voorhand te stellen dat behandeling met CsA vooraf moet gaan aan behandeling met omalizumab (voor stepped-care model zie hoofdstuk Behandeling / stepped-care model).

De werkgroep heeft er vertrouwen in dat alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de aan te bieden interventie hanteren. Ook zijn er voldoende condities van zorg-organisatorische aard aanwezig om de interventie toe te passen. CsA is een bekende toegepaste behandeling binnen de dermatologie.

De werkgroep vindt dat in het doorlopen van stap van opgedoseerde tweede generatie antihistaminica naar CsA de mogelijke grootte van de kwaliteit van leven verbetering en ziektevermindering in ogenschouw genomen moet worden. Daarom stelt de werkgroep, net als bij omalizumab, dat het pas nuttig lijkt met CsA te behandelen vanaf matige ziekte-ernst. De afkapwaarden die hiervoor in de literatuur genoemd worden zijn een UAS7-score van ≥ 16 (matige tot ernstige ziekteactiviteit), een UCT van 11 of lager (onvoldoende ziektecontrole) en een DLQI van zes of hoger (tenminste matige impact op kwaliteit van leven).

Op basis van expert opinion lijkt het de werkgroepleden zinvol, afhankelijk van de effectiviteit, elke 3-6 maanden de therapie te herevalueren.

Men dient zich er van bewust te zijn dat behandeling van CSU met ciclosporine offlabel is.

Aanbeveling volgens de GRADE-methode

Zwak voor	Er is een zwakke aanbeveling voor behandeling van patiënten met chronische spontane urticaria met ciclosporine als add-on therapie.
-----------	---

Slotaanbevelingen

Op basis van de zeer lage kwaliteit van bewijs voor het gunstige effect, in relatie tot de bijwerkingen en kosten past het off-label gebruik van ciclosporine bij patiënten met chronische spontane urticaria als vierde stap in het stepped-care model.

Het wordt aanbevolen om te starten met ciclosporine bij patiënten die onvoldoende reageren op opgedoseerde 2^{de} generatie antihistaminica en bij wie omalizumab niet werkzaam of niet wenselijk is, met tenminste een matige ziekteactiviteit, gedefinieerd als UCT ≤ 11 , UAS7 ≥ 16 en DLQI ≥ 6 .
Bij een duidelijke discrepantie tussen de vragenlijsten kan door de behandelend arts worden afgeweken van deze criteria.

Referenties

Breneman D, Bronsky EA, Bruce S, Kalivas JT, Klein GL, Roth HL, Tharp MD, Treger C, and Soter N. 1995. Cetirizine and astemizole therapy for chronic idiopathic urticaria: a double-blind, placebo-controlled, comparative trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 33 (2 Pt 1): 192-198.

Colombo D, and Di Pietro A. 2006. Efficacy and tolerability of cycloporine microemulsion in chronic idiopathic urticaria. An Italian multicentre collaborative study. *Journal of Plastic Dermatology* 2 (3): 5-10.

Farmcotherapeutisch Kompas. 2015. [database] 6-2-2015. www.fk.cvz.nl

Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, Kobza BA, and Greaves MW. 2000. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br. J. Dermatol.* 143 (2): 365-372.

Kessel A, and Toubi E. 2010. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 65 (11): 1478-1482.

Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, and Saini SS. 2012. 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.* 108 (1): 20-24.

Richtlijn Ciclosporine 2004 (Nederlandse Vereniging voor reumatologie): via www.nvr.nl

Richtlijn Constitutioneel eczeem 2014 (Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie): via www.nvdv.nl

Richtlijn Psoriasis 2011 (Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie): via www.nvdv.nl

SmPC ciclosporine PCH 25 / 50 / 100mg. (2014, maart). PCH. <http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl>

Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, and Pigatto P. 2006. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 55 (4): 705-709.

4.6 Orale corticosteroïden

Uitgangsvraag

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van orale corticosteroïden bij de behandeling van patiënten met chronische spontane urticaria?

Inleiding

Corticosteroïden worden vaak voorgeschreven aan patiënten met chronische urticaria. Orale corticosteroïden zijn sinds lange tijd verkrijgbaar en voldoen niet aan de strenge eisen voor de huidige registratie. Hoewel het gebruik van deze middelen wereldwijd beschouwd wordt als een effectieve therapie bij chronische urticaria, is de wetenschappelijke onderbouwing mager.

Wetenschappelijk onderzoek

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is een systematische search verricht met behulp van de databases PubMed en Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials). De searchstrategie is bijgevoegd in bijlage 1: zoekstrategie. De search leverde 600 artikelen op uit PubMed en 87 artikelen uit Cochrane. Hiervan zijn uiteindelijk twee studies geïnccludeerd die de effectiviteit en veiligheid van orale corticosteroïden bij chronische urticaria hebben onderzocht. Na het lezen van de full-teksten is één studie alsnog geëxcludeerd op basis van de kwaliteit van het artikel. Hierdoor bleef er slechts één retrospectieve ongecontroleerde studie over (Asero & Tedeschi, 2010). Ook zijn er uiteindelijk twee studies geïnccludeerd waarbij de effectiviteit van orale corticosteroïden niet het primaire onderzoeksdoel was, maar deze wel wordt beschreven (Grattan et al., 2003; Paradis et al., 1996).

De evidencetabellen hiervan kunt u terugvinden in bijlage 2: evidencetabellen richtlijn chronische urticaria. Voor de uitgangsvraag is tevens kennis genomen van de internationale richtlijn van Zuberbier et al. uit 2014.

Samenvatting van de literatuur

Beschrijving studies

Slechts één retrospectieve ongecontroleerde studie onderzocht de effectiviteit van orale corticosteroïden bij patiënten met chronische urticaria (Asero & Tedeschi, 2010). Van de 750 patiënten die werden behandeld met 10mg van het antihistaminicum cetirizine reageerden 90 patiënten onvoldoende op deze therapie. Van deze 90 patiënten waren vier patiënten lost to follow-up. Een reden hiervoor werd niet nader genoemd. Gedurende tien dagen werden de therapieresistente 86 patiënten behandeld met prednison in een afbouwschema, beginnend met 25mg / dag gedurende drie dagen, dan 12,5mg / dag gedurende drie dagen en 6,25mg / dag gedurende vier dagen waarna stop van de behandeling. Gedurende de prednisonkuur bleven de patiënten hun antihistaminicum gebruiken. Patiënten met recidief na staken van de eerste prednison kuur, kregen nog een tweede kuur aangeboden bij hun controle bezoek na vier weken.

Paradis et al. (1996) gaven patiënten met CIU in een dubbelblinde gerandomiseerde studie zeven dagen 32mg methylprednison waarna er via de skin chamber techniek de hoeveelheid vrijgekomen histamine en histamine-releasing factor werd bestudeerd. Alleen de histamine-releasing factor toonde een significante daling. Tijdens deze studie hielden patiënten echter ook een urticaria activiteit score bij waarbij een significante daling werd gezien van de score na zeven dagen prednison ten opzichte van de placebo groep. Veel patiënten bemerkte al na 48 uur verbetering. Twee van de tien patiënten ondervonden geen enkele verbetering bij gebruik van methylprednisolon.

Er werd echter niet gekeken naar de recidiefkans na het staken van de therapie. De studie werd namelijk opgezet met een ander doel dan het aantonen van effectiviteit van orale corticosteroïden bij chronisch spontane urticaria.

In de studie van Grattan et al. (2003) werden zeven CSU patiënten gevraagd om een UAS bij te houden. Op dagtwee van de studie startten de onderzoekers met loratadine en op dag 12 van deze 14-daagse studie startten zij met prednisolon 0,5mg / kg, tot maximaal 40 mg / dd. Er werd hierbij een significante daling van de UAS gezien bij het gebruik van alleen loratadine maar ook een verdere daling na toevoegen van drie dagen prednison. In deze studie werden ook de effecten van prednisolon op de hoeveelheid basofielen en eosinofielen granulocyten en lymfocyten in chronische urticaria patiënten.

Ook in deze studie werd niet gekeken naar het percentage recidieven na staken van de therapie.

Kwaliteit van bewijs

De studie van Asero & Tedeschi (2010) is een retrospectieve ongecontroleerde studie bij patiënten met therapieresistente chronische urticaria (>17 jaar). Patiënten met fysische urticaria werden geëxcludeerd. Van de 90 patiënten zijn vier patiënten lost to follow-up, waar geen verklaring voor wordt gegeven. De behandeling met orale corticosteroïden werd als succesvol gezien bij geen of minimale urticaria gedurende vier weken na het stoppen met de corticosteroïden, met alleen een eenmalige dagelijkse dosis van een niet sederend antihistaminicum.

De uitkomstmaat voor 'complete respons' werd subjectief bepaald, waardoor een bias kan zijn veroorzaakt. In deze retrospectieve studie kon de objectieve of subjectieve ziekteactiviteit niet worden vastgesteld. De ernst van de aandoening bij deze patiënten kon dus niet worden geobjectiveerd. Patiënten werden geïnccludeerd indien zij minimaal zes weken klachten hadden. Er is echter niet gespecificeerd wat de gemiddelde duur van klachten was bij de patiëntengroep. De baseline karakteristieken van de patiënten werden niet genoemd, waardoor de groep niet duidelijk werd gedefinieerd, wat de wetenschappelijke waarde van de studie beperkt. Het is niet onmogelijk dat de klachten verbeterden, niet door het gebruik van orale steroïden, maar door het natuurlijk beloop en het gebruik van het antihistaminicum.

De relatief kleine studies van Paradis et al. (1996) en Grattan et al. (2003) waren niet primair opgezet om de effectiviteit van prednison bij CIU aan te tonen. Een bias was niet uit te sluiten. In beide studies was een activiteitsscore gebruikt om het effect van orale corticosteroïden te evalueren, wat in de studie van Asero & Tedeschi (2010) ontbreekt.

Gewenste effecten

Van de 86 patiënten in de studie van Asero & Tedeschi (2010) bereikten 40 patiënten complete remissie. Complete remissie is hierbij omschreven als geen of minimale urticaria vier weken na het stoppen van de behandeling met prednison met alleen een eenmalige dosis van een tweede generatie antihistaminicum. 35 van de 86 patiënten hadden een goede respons op behandeling met prednison maar kregen een terugval na het afbouwen of stoppen van de prednison. Aan deze 35 patiënten werd een tweede prednisonkuur aangeboden. 23 van deze patiënten gebruikte de prednison, waarna alsnog acht patiënten een complete remissie toonden.

Ongewenste effecten

De bijwerkingen van orale corticosteroïden in de behandeling van chronische urticaria werden niet in de studies van Asero & Tedeschi (2010), Grattan et al. (2003) en Paradis et al. (1996) beschreven.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij de behandeling van antihistaminica resistente chronische spontane urticaria een korte kuur met orale corticosteroïden effectief kan zijn. Grote gerandomiseerde klinische trials ontbreken echter. C: Asero & Tedeschi, 2010
----------	--

Overige overwegingen

Volgens de internationale richtlijn van Zuberbier et al. (2014) zijn, indien orale corticosteroïden worden gebruikt, doses tussen 20-50 mg / dag benodigd om de klachten te onderdrukken. Echter, dose finding studies ontbreken en dit advies is gebaseerd op expert opinion. Langdurig gebruik is echter gezien het bijwerkingenprofiel van prednison ongewenst en het is te verwachten dat bij CSU na het staken van de prednison de klachten zullen terugkeren (Zuberbier et al. 2014).

Augey et al. (2008) hebben in een prospectieve studie het effect bestudeerd van het stoppen met orale corticosteroïden. Daarnaast onderzochten zij het vermogen om de ziekte onder controle te houden zonder corticosteroïden, bij 17 patiënten met verschillende vormen van CU, die 3-30 dagen per maand orale corticosteroïden gebruikten. 47% had een kortdurende verslechtering van symptomen na het stoppen van orale corticosteroïden, 35% had een complete remissie bij 12 maanden en 47% had een partiële remissie met alleen behandeling met een antihistaminicum. Meerdere studies toonden aan dat de kwaddel bij priktesten met histamine minder groot is na lokaal gebruik van clobetasolpropionaatzalf 1-2dd (Dunsky et al., 1979; Narasimha, Srinivas & Mathew, 2005). Barlow et al. (1995) toonden aan dat de urtica bij het provoceren van een vertraagde druk urticaria significant kleiner was na het aanbrengen van clobetasolpropionaatzalf 0.05% ten opzichte van het vehiculum. Histologisch werd er een afname gezien in het aantal mestcellen na het smeren van clobetasolpropionaatzalf. Deze afname was niet significant (P=0,059).

Deze gegevens pleiten vóór een positief effect van corticosteroïden op het ontwikkelen van urticae.

Veiligheid

Er zijn tot op heden geen langdurige studies uitgevoerd met monotherapie corticosteroïden al dan niet in combinatie met een antihistaminicum bij patiënten met CSU. Het bijwerkingenprofiel maakt langdurig gebruik van orale corticosteroïden ook onwenselijk.

Vanuit de literatuur is slechts bewijs voor kortdurend gebruik van orale corticosteroïden bij patiënten met therapieresistente chronische urticaria; de duur van de behandeling in de studies varieert echter. Op basis de behandelduur in deze studies en expert opinion zou men een behandelduur van maximaal drie weken kunnen aanhouden om de symptomen te verminderen.

Gegevens over de veiligheid van corticosteroïden zijn in meerdere dermatologische richtlijnen beschreven. De voor- en nadelen van gebruik moeten worden afgewogen op individueel niveau. Bijwerkingen van orale corticosteroïden zijn bekend en worden in de beschikbare dermatologische richtlijnen besproken.

Kosten therapie

De kosten van orale corticosteroïden zijn laag, zeker in vergelijking met geregistreerde middelen als ciclosporine en omalizumab. Een tablet prednisolon kost circa 53 eurocent per stuk. Men moet hierbij echter aantekenen dat door langdurig gebruik de kosten kunnen stijgen door de vaak optredende bijwerkingen zoals bij bijvoorbeeld slecht gereguleerde diabetes of osteoporose.

Afweging gewenste / ongewenste effecten

Hoewel geen gerandomiseerde dubbel blinde prospectieve studies zijn gedaan naar de effectiviteit van orale corticosteroïden bij patiënten met CSU, zijn er meerdere kleinere studies uitgevoerd die duiden op effectiviteit van deze middelen op de klachten van patiënten. Orale corticosteroïden hebben een bekend bijwerkingenprofiel, maar kunnen een gunstig effect hebben om de klachten kortdurend te onderdrukken.

Behandeling met orale corticosteroïden kan van belang zijn bij patiënten met acute exacerbaties.

Patiëntenperspectief

Corticosteroïden werken snel en zijn over het algemeen effectief bij het doorbreken van klachten van spontane chronische urticaria. Het kan patiënten met een grote ziektelast de gewenste verbetering van kwaliteit van leven geven.

Organisatie van zorg

Het kortdurend gebruik van corticosteroïden kan worden opgestart door zowel dermatoloog als huisarts. Beide hebben uitgebreide ervaring bij het gebruik van deze middelen en bekend met de potentiële bijwerkingen / contra-indicaties.

Aanbevelingen

Bij exacerbaties van chronische spontane urticaria kunnen kortdurend orale corticosteroïden worden ingezet met een mogelijk goed klinisch effect. Behandeling met orale corticosteroïden is geen aparte stap in het voorgestelde stepped care model, maar wordt aanbevolen als aanvulling op alle stappen.

Bij resistente chronische spontane urticaria ondanks (opgedoseerde) 2^{de} generatie antihistaminica kunnen kortdurend orale corticosteroïden worden ingezet, waarbij op basis van de literatuur in sommige gevallen lang aanhoudende remissie werd bereikt.

Het wordt aanbevolen om orale corticosteroïden in principe alleen kortdurend (maximaal drie weken) te gebruiken bij de behandeling van chronische spontane urticaria.

De aangewezen dosering is 20-50mg prednison (of een equivalent hiervan) per dag, op geleide van de klachten.

Referenties

Asero R, & Tedeschi A. 2010. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 20 (5): 386-390.

Augey F, Guillot-Pouget I, Gunera-Saad N, Berard F, and Nicolas JF. 2008. [Impact of corticosteroid withdrawal in chronic urticaria: a prospective study of 17 patients]. *Ann. Dermatol. Venereol.* 135 (1): 21-25.

Barlow RJ, Macdonald DM, Black AK, and Greaves MW. 1995. The effects of topical corticosteroids on delayed pressure urticaria. *Arch. Dermatol. Res.* 287 (3-4): 285-288.

Dunsky EH, Zweiman B, Fischler E, and Levy DA. 1979. Early effects of corticosteroids on basophils, leukocyte histamine, and tissue histamine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 63 (6): 426-432.

Grattan CE, Dawn G, Gibbs S, and Francis DM. 2003. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin. Exp. Allergy* 33 (3): 337-341.

Kim S, Baek S, Shin B, Yoon SY, Park SY, Lee T, Lee YS, Bae YJ, Kwon HS, Cho YS, Moon HB, and Kim TB. 2013. Influence of initial treatment modality on long-term control of chronic idiopathic urticaria. *PLoS. One.* 8 (7): e69345.

Narasimha SK, Srinivas CR, and Mathew AC. 2005. Effect of topical corticosteroid application frequency on histamine-induced wheals. *Int. J. Dermatol.* 44 (5): 425-427.

Paradis L, Lavoie A, Brunet C, Bedard PM, and Hebert J. 1996. Effects of systemic corticosteroids on cutaneous histamine secretion and histamine-releasing factor in patients with chronic idiopathic urticaria. *Clin. Exp. Allergy* 26 (7): 815-820.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, and Maurer M. 2014. The EAACI / GA2LEN / EDF / WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 69(7): 868–887.

4.7 Overige behandel mogelijkheden

Inleiding

Naast de behandelopties beschreven in voorgaande uitgangsvragen zijn er nog diverse andere therapeutische opties beschreven voor de behandeling van CSU. Deze zullen hier kort besproken worden. Grote gerandomiseerde trials van hoge kwaliteit ontbreken.

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor deze paragraaf is geen systematische search verricht, maar heeft de werkgroep zich gebaseerd op de nationale en internationale richtlijnen en zijn handsearches verricht in PubMed.

Samenvatting literatuur

H₂-antagonisten

Voor H₂-antagonisten, in de eerdere versie van de internationale richtlijn nog aanbevolen (Zuberbier et al., 2009), is er te weinig bewijs om deze te handhaven als aanbevelenswaardig in het stepped care plan. In de recente internationale richtlijn is voorgesteld om H₂-antagonisten niet op te nemen in het stepped-care model. H₂-antagonisten kunnen in individuele gevallen wel uitkomst bieden. Deze uitspraak is gebaseerd op de recente Cochrane review van Fedorowicz, van Zuuren & Hu (2012). In deze review zijn vier kleine RCT's met in totaal 144 patiënten geïncludeerd. De conclusie van de auteurs was dat het schaarse bewijs in de review gebaseerd is op studies met veelal een lage kwaliteit van bewijs. Een aantal van deze studies liet een minimale klinische verbetering zien bij sommige patiënten, echter was er in deze studies sprake van gebreken in de studieopzet met een onzeker of hoog risico op bias. De Amerikaanse richtlijn beveelt H₂-antagonisten nog aan als tweede stap in het stepped-care plan, echter lijken de nieuwe inzichten naar aanleiding van de Cochrane review van Fedorowicz, van Zuuren & Hu (2012) nog niet meegenomen te zijn in deze analyse.

Diafenylsulfon(DSS) / Dapson

De recent internationale richtlijn beveelt ook de behandeling van urticaria met dapson niet meer aan. Eerdere open label studies (Cassano et al., 2005; Engin & Ozdemir, 2008) lieten een goede balans zien tussen veiligheid en effectiviteit. In de open-label RCT van Engin & Ozdemir (2008) zijn 65 patiënten met CIU behandeld met ofwel dapson 50mg / dag plus desloratadine 10mg / dag ofwel desloratadine 10mg / dag voor drie maanden. De UAS7 daalde significant in zowel de dapsongroep met zeven (95%CI 6,92-7,08; P<0,001) als de controlegroep met 5,77 (95%CI 5,47-6,08; P<0,001) punten in vergelijking met de baseline. Tussen de twee behandelgroepen was echter geen significant verschil (Engin & Ozdemir, 2008). In de kleine open label studie met spaarzame informatie van Cassano et al. (2005) kregen 11 patiënten met zowel CIU als vertraagde druk urticaria dapson 25mg / dag in combinatie met cetirizine 10mg / dag. Negen van de 11 patiënten bereikten een complete respons na drie maanden behandeling. In individuele gevallen kan dapson mogelijk wel uitkomst bieden.

Informatie over de benodigde controles bij de behandeling met dapson treft u in de richtlijn Dermatitis herpetiformis van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (2008) [http://www.mdl.nl/uploads/240/442/richtlijn_Coeliakie_definitief.pdf].

Overige middelen

De NVDV richtlijn Offlabel (verwacht 2015) heeft voor methotrexaat (MTX) bij chronische urticaria twee kleine retrospectieve case series met spaarzame data gevonden in de literatuur (Perez, Woods & Grattan, 2010; Sagi et al., 2011). In de case serie van Perez, Woods & Grattan (2010) zijn 16 patiënten met CSU, vertraagde-druk urticaria en urticariële vasculitis en angio-oedeem geïnccludeerd. Alle patiënten waren steroïden-afhankelijk en gebruiken 10-60mg prednison / dag. De dosering MTX varieerde van 5-25mg / week, tevens werd foliumzuur 5mg / week gebruikt. De cumulatieve dosering waarbij patiënten resultaat ervoeren varieerde enorm van 15-600mg na drie weken tot zes maanden. Twaalf van de 16 patiënten rapporteerden een respons (3 enige verbetering, zeven duidelijke verbetering, tweecomplete respons). Sagi et al. (2011) includeerden acht patiënten met symptomatische chronische urticaria, ondanks behandeling met antihistaminica. Patiënten werden voor gemiddeld 4,5±3 maanden (range 2-12) behandeling met gemiddeld 15mg MTX (2,5-25mg) / week, gecombineerd met foliumzuur en prednisolon. De behandelduur was 2-15 maanden. Zeven van de acht patiënten bereikten een complete respons. De NVDV richtlijn Offlabel (2015) geeft dan ook een zwakke aanbeveling voor MTX in combinatie met orale corticosteroïden, indien standaard behandel mogelijkheden niet beschikbaar zijn, gecontra-indiceerd zijn, of hebben gefaald. Een uitgebreide beschrijving van de dosering, (contra)indicaties, interacties en monitoring is terug te vinden in de NVDV Richtlijn constitutioneel eczeem (2014) [<http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Richtlijn-Constitutioneel-Eczeem-2014.pdf>].

Voor de behandeling van CSU kunnen volgens de internationale richtlijn UV-A-, PUVA- en UV-B-behandeling (NB-UVB) gedurende 1-3 maanden worden toegevoegd aan behandeling met antihistaminica (Zuberbier et al., 2014). Dit is echter gebaseerd op twee studies waarbij enkel UVB-therapie is toegepast bij patiënten met chronische urticaria (Engin et al., 2008; Hannuksela & Kokkonen, 1985). In de open label trial van Engin et al. (2008) werden 81 patiënten met chronische urticaria gerandomiseerd voor behandeling met NB-UVB plus levocetirizine 10mg / dag (n=48) of levocetirizine 10mg / dag (n=33). Fototherapie werd drie maal per week gegeven. De ziekteactiviteit werd bepaald middels de UAS7 en de VAS-score na tien en 20 sessies en na drie maanden follow-up. De gemiddelde UAS was significant lager in de NB-UVB groep na tien sessies (22,6 vs. 27,3) en na 20 sessies (17,4 vs. 20,7). Ook na drie maanden follow-up was dit statistisch significante verschil aanwezig (P<0,01). De werkgroep vond in de literatuur tevens een RCT waarbij PUVA met NB-UVB werd vergeleken bij 24 patiënten met chronische urticaria. De totale symptoomscore (range 0-18) daalde significant met gemiddeld 9,00± 5,89 in de NB-UVB groep en met 8,25±5,28 in de PUVA groep. Onderling verschilden deze groepen niet (P>0,05). Patiënten in de PUVA-groep ervoeren meer gastro-intestinale bijwerkingen (41,7% vs. 0%). Deze therapeutische mogelijkheden zijn echter tevens geen aanbevolen stap in het internationale stepped-care behandelplan (Zuberbier et al., 2014).

Over de behandeling van patiënten met CSU met azathioprine zijn slechts enkele case series gepubliceerd (Kibsgaard et al., 2014; Tal et al., 2014). In beide case series lijkt azathioprine als add-on middel bij antihistaminica een gunstig effect te hebben. In de case serie van twee patiënten beschreven door Tal et al. (2014) werd naast antihistaminica tevens prednison en / of MTX gebruikt. Over azathioprine bij de behandeling van chronische urticaria wordt in zowel de internationale als Amerikaanse richtlijn geen uitspraak gedaan. Ook behandeling met azathioprine zou in individuele gevallen uitkomst kunnen bieden.

Mycofenolaat mofetil (MMF) wordt in de Amerikaanse richtlijn niet expliciet aanbevolen in het stepped care plan, hoewel als vierde en laatste stap naast omalizumab en ciclosporine A 'andere immunosuppressiva' worden aanbevolen. In een open-label studie van negen patiënten met CIU en positieve ASST resistent voor antihistaminica en / of corticosteroiden liet 12 weken behandeling met MMF 2dd 1000mg een significante verbetering in de UAS zien ($P < 0,001$) (Shahar et al. 2006). In een retrospectieve case serie met 19 patiënten met resistente CIU en auto-immuun urticaria liet behandeling met MMF een verbetering zien in 89% van de patiënten. Bij 59% van deze patiënten werd complete respons bereikt. Echter, 53% van de patiënten rapporteerden gastro-intestinale bijwerkingen. De mediane dosering om complete respons te bereiken was 4000mg (range 1000-6000mg). De mediane tijd tot begin van verbetering was vier weken (range één – negen weken) (Zimmerman et al., 2012). De meest gerapporteerde bijwerkingen met MMF waren gastro-intestinale bijwerkingen bij tot 20% van de patiënten bij doseringen van 2gram / dag (Orvis et al., 2009). Een uitgebreide beschrijving van de dosering, (contra)indicaties, interacties en monitoring is terug te vinden in de NVDV Richtlijn constitutioneel eczeem (2014) [<http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Richtlijn-Constitutioneel-Eczeem-2014.pdf>].

Anderzijds, aldus de internationale richtlijn, is gebleken uit dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken dat sommige behandelalternatieven die voorheen werden voorgesteld, ineffectief zijn en niet meer gebruikt zouden moeten worden bij de gemiddelde patiënt (hoewel de mate van aanbeveling laag is) (Zuberbier et al., 2014). Dit zijn tranexaminezuur en natriumcromoglicaat bij chronische spontane urticaria (Laurberg, 1977; Thormann, Laurberg & Zachariae, 1980). Meer onderzoek zou echter nodig kunnen zijn voor subgroepen patiënten, omdat recent (Asero, Tedeschi & Cugno 2010) in een pilotstudie van patiënten met chronische urticaria en verhoogde D-dimeer-spiegels bleek dat behandeling met tranexaminezuur effectief zou kunnen zijn.

Conclusie

Niveau 1	Er is onvoldoende bewijs voor effectiviteit van de behandeling van chronische spontane urticaria met H ₂ -antagonisten. <i>A1: Fedorowicz, van Zuuren & Hu, 2012</i>
Niveau 4	In de literatuur is minimale informatie beschikbaar over alternatieve therapeutische behandelingen van chronische urticaria. Gerandomiseerde trials van voldoende kwaliteit ontbreken.

Overige overwegingen

Gezien het lage niveau van bewijs en voor de hier genoemde middelen, in vergelijking met het bewijsniveau van ciclosporine A en omalizumab kregen deze 'overige middelen' geen plek (meer) in het internationale stepped-care plan. De werkgroep is echter van mening dat ondanks het minimale bewijs van bovengenoemde behandelingen deze opties niet helemaal uitgesloten moeten worden uit het stepped care behandelplan van patiënten met CSU (voor stepped-care model zie hoofdstuk Behandeling / stepped-care model). In individuele gevallen kunnen deze behandel mogelijkheden namelijk toch uitkomst bieden, wanneer de aanbevolen middelen in het stepped care behandelplan onvoldoende effect hebben of teveel bijwerkingen geven.

Aanbevelingen

In individuele gevallen kunnen behandelmogelijkheden als dapson, methotrexaat, UVB, azathioprine en mycofenolaat mofetil uitkomst bieden als behandeling van chronische spontane urticaria. De werkgroep is van mening dat deze behandelmogelijkheden als laatste stap in het stepped-care model overwogen kunnen worden.

Behandeling van chronische spontane urticaria met H₂-antagonisten wordt niet aanbevolen als aparte stap in het voorgestelde stepped care model vanwege onvoldoende bewijs voor effectiviteit..

Meer onderzoek naar effectiviteit van de behandeling van chronische spontane urticaria met dapson, methotrexaat, UVB, azathioprine en mycofenolaat mofetil is wenselijk.

Referenties

Asero R, Tedeschi A, and Cugno M. 2010. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 152 (4): 384-389.

Cassano N, D'Argento V, Filotico R, and Vena GA. 2005. Low-dose dapson in chronic idiopathic urticaria: preliminary results of an open study. *Acta Derm. Venereol.* 85 (3): 254-255.

Engin B, and Ozdemir M. 2008. Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapson plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 22 (4): 481-486.

Engin B, Ozdemir M, Balevi A, and Mevlitoglu I. 2008. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm. Venereol.* 88 (3): 247-251.

Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, and Hu N. 2012. Histamine H₂-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 3: CD008596.

Hannuksela M, and Kokkonen EL. 1985. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm. Venereol.* 65 (5): 449-450.

Kibsgaard L, Lefevre AC, Deleuran M, and Vestergaard C. 2014. A case series study of eighty-five chronic spontaneous urticaria patients referred to a tertiary care center. *Ann. Dermatol.* 26 (1): 73-78.

Laurberg G. 1977. Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm. Venereol.* 57 (4): 369-370.

Orvis AK, Wesson SK, Breza TS, Jr., Church AA, Mitchell CL, and Watkins SW. 2009. Mycophenolate mofetil in dermatology. *J. Am. Acad. Dermatol.* 60 (2): 183-199.

Perez A, Woods A, and Grattan CE. 2010. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br. J. Dermatol.* 162 (1): 191-194.

Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis 2008 (Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen): via www.mdl.nl

Richtlijn Constitutioneel eczeem 2011 (Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie): via www.nvdv.nl

Richtlijn Offlabel 2015 (Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie): via www.nvdv.nl

Sagi L, Solomon M, Baum S, Lyakhovitsky A, Trau H, and Barzilai A. 2011. Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroid-dependent chronic urticaria. *Acta Derm. Venereol.* 91 (3): 303-306.

Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, and Pollack S. 2006. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and / or corticosteroids. *Int. J. Dermatol.* 45 (10): 1224-1227.

Tal Y, Toker O, Agmon-Levin N, and Shalit M. 2014. Azathioprine as a therapeutic alternative for refractory chronic urticaria. *Int. J. Dermatol.*

Thormann J, Laurberg G, and Zachariae H. 1980. Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 35 (2): 139-141.

Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, and Soter NA. 2012. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: experience in 19 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 66 (5): 767-770.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, and Maurer M. 2014. The EAACI / GA2LEN / EDF / WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 69(7): 868–887.

Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter CG, Church MK, Gimenez-Arnau AM, Grattan CE, Kapp A, Maurer M, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schunemann H, Staubach P, Vena GA, and Wedi B. 2009. EAACI / GA(2)LEN / EDF / WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 64 (10): 1427-1443.

4.8 Behandeling van chronische spontane urticaria bij kinderen

Inleiding

Er is weinig onderzoek verricht naar de behandeling van chronische spontane urticaria bij kinderen. De behandeling van urticaria met antihistaminica is ook nauwelijks beschreven. Dit is opmerkelijk, aangezien antihistaminica behoren tot de meest voorgeschreven medicijnen bij kinderen voor uiteenlopende allergische aandoeningen (Helms et al., 2005). Chronische urticaria op de kinderleeftijd is een zeldzame ziekte. Mogelijk wordt urticaria in de praktijk nogal eens verkeerd gediagnosticeerd als voedselallergie.

Wetenschappelijke onderbouwing

Een uitgebreide search in de databases 'PubMed' en 'Cochrane' naar artikelen gepubliceerd vanaf het jaartal 2000 met de zoektermen; 'antihistamines and children', 'urticaria and children', 'treatment and urticaria and children', 'omalizumab and children and urticaria' and 'leukotriene receptor antagonist and urticaria and children' leverde in totaal vier studies op.

Samenvatting literatuur

Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) gepubliceerd over de behandeling van chronische spontane urticaria bij kinderen met antihistaminica of andere medicatie. Er werd wel een aantal grote RCT's beschreven waarin zowel volwassenen als kinderen vanaf 12 jaar werden behandeld met antihistaminica (Dubertret et al., 2007; Nelson, Reynolds & Mason, 2000), leukotriënenreceptorantagonist (Bagenstose, 2004) en omalizumab (Saini et al., 2011). Uit deze studies viel echter niet op te maken hoeveel kinderen het betrof en wat de specifieke resultaten van de therapie bij deze kinderen waren, omdat er geen subanalyses gedaan zijn in de pediatrische populatie.

Er werden ook geen anders opgezette studies, zoals beschrijvende studies, follow-up studies gevonden die het effect van antihistaminica bij chronische urticaria evalueren. Twee beschrijvende studies werden gevonden waarin kinderen werden behandeld met ciclosporine. De eerste studie betreft een open studie naar de behandeling van kinderen met chronische idiopathische urticaria met ciclosporine. Zeven case reports werden hierin beschreven (Doshi & Weinberger, 2009). In de andere studie werd retrospectief het effect van ciclosporine geëvalueerd bij 16 kinderen met antihistaminica resistente chronische urticaria (Neverman & Weinberger, 2014). Er is een RCT verricht waarbij patiënten vanaf 12 jaar behalve met cetirizine 10mg werden behandeld met leukotriënen antagonist versus cetirizine 10mg met placebo (Bagenstose, Levin & Bernstein, 2004). Hierbij werd een postieve werking gezien van het toevoegen van zafirlukast. Er werden geen studies t.a.v. behandeling met H2-antihistaminica, of omalizumab bij kinderen gevonden. Al met al is er dus weinig beschikbare evidence voor de behandeling bij chronische urticaria bij kinderen.

Wel zijn er expert based richtlijnen beschikbaar (Fitzsimons et al., 2014; Greaves, 2000; Pite et al., 2013; Tsakok, Du & Flohr, 2014; Zuberbier et al., 2014). Hierbij wordt aangenomen dat voor kinderen eenzelfde behandeling als bij volwassenen geïndiceerd is. Bij de laatste herziening van de internationale richtlijn van Zuberbier et al. (2014) werd op basis van stemming door een groot panel van experts (100% vóór) het advies aangenomen het algoritme zoals dat voor volwassenen met chronische urticaria geldt ook op kinderen toe te passen.

Antihistaminica

Het voorschrijven van antihistaminica zoals cetirizine en levocetirizine voor de behandeling van urticaria of allergische reacties aan jonge kinderen vanaf één à twee jaar oud is veilig en effectief (Simons, 2001; Simons, 2007; Simons, 2007). De voorkeur betreft tweede generatie H1-antihistaminica. Over het opdoseren van antihistaminica tot viermaal daags ontbreken klinische studies. In verschillende reviews en richtlijnen wordt aanbevolen om op te doseren tot vier daags de geregistreerde dosis (Tsakok, Du & Flohr, 2014; Zuberbier et al., 2014). Er zijn ook twee reviews die dit niet adviseren vanwege het ontbreken van klinische studies en daarom de geregistreerde dosis eenmaal daags adviseren (Greaves, 2000; Pite et al., 2013), zie tabel 15.

Tabel 15. Orale tweede generatie H1-antihistaminica geregistreerd voor gebruik in de kindergeneeskunde

(aangepast van Pite et al., 2013)

Medicijn	Vorm ^d	Dagelijkse dosering voor kinderen	Dagelijkse dosering voor volwassenen
Cetirizine ^a	D, T	2–5 jaar: 2,5mg 2dd 6–11 jaar: 5mg 2dd ≥ 12 jaar: 10mg 1dd	10mg 1dd
Desloratadine ^a	D, S, T	1–5 jaar: 1,25mg 1dd 6–11 jaar: 2,5mg 1dd ≥ 12 jaar: 5mg 1dd	5mg 1dd
Fexofenadine ^a	T	6–11 jaar: 30mg 2dd ≥ 12 jaar: 120mg of 180mg 1dd	120mg of 180mg 1dd
Levocetirizine ^a	D, T	1-2 jaar 0,25mg/kg/dag in 2 doses ^c 2–5 jaar: 1,25mg 2dd ≥ 6 jaar: 5mg 1dd	5mg 1dd
Loratadine	D, T	2–11 jaar (15-30kg ^c): 5mg 1dd ≥ 12 jaar (>30kg ^c): 10mg 1dd	10mg 1dd
Rupatadine ^b	T	2-11 jaar en 10-25kg: 2,5mg 1dd ^c ≥ 12 jaar en >25kg: 50mg 1dd ^c 12-18 jaar 10mg 1dd ^c	10mg 1dd

- In sommige landen goedgekeurd voor de behandeling van chronische idiopathische urticaria bij kinderen > 6 maanden
- Door de European Medicines Agency (EMA) geaccepteerd pediatrisch onderzoeksplan
- Aanvullingen uit het Kinderformularium (2014)
- Drank; S: smelttablet / orodispergeerbaar; T: tablet. Viervoudige dosering antihistaminicum in drank vorm kan vanwege een hoge dosering hulpstoffen toxisch zijn, zie ook pag 80 onder antihistaminica.

Leukotriënenreceptorantagonisten

Bagenstose, Levin en Bernstein (2004) vergeleken in zafirlukast 20mg 1dd als add-on therapie met cetirizine 10mg 1dd vs. placebo en cetirizine 10mg 1dd gedurende drie weken bij 95 patiënten, ouder dan 12 jaar, met CIU en een suboptimale respons op cetirizine 10mg 1dd gedurende één week in een dubbelblinde, gerandomiseerde studie. VAS scores (1-100) van het aantal en de grootte van de urticae van zowel patiënten als onderzoekers waren lager (en dus beter) bij de combinatietherapie met zafirlukast vs. placebo (VAS 34,1 (26,3-41,9) vs. 44,5 (37,6-51,4); P=0,05). Echter, in bij de verwerking is geen aparte afsplitsing gemaakt voor de pediatrische populatie.

Omalizumab

Ondank veelbelovende resultaten bij volwassenen met chronische spontane urticaria is er geen onderzoek gedaan naar omalizumab bij kinderen met chronische spontane urticaria. De verwachting is dat studies met omalizumab voor antihistaminica-resistente urticaria in de toekomst zullen volgen (Baena-Cagnani & Gomez, 2014).

Ciclosporine A

In twee open studies werden totaal 23 kinderen van 9-18 jaar met ciclosporine 3mg / kg / dag behandeld vanwege chronische urticaria met een goed resultaat en zonder dat er bijwerkingen gerapporteerd werden. Alle kinderen waren snel vrij van symptomen (Doshi & Weinberger, 2009; Neverman & Weinberger, 2014). Wel werden recidief urticae gemeld vanaf één week tot 15 maanden (Neverman & Weinberger, 2014). Eerdere therapieën met antihistaminica en prednison faalden in deze groep.

Prednison

Er zijn geen studies in de literatuur gevonden over de behandeling van kinderen met orale corticosteroiden. Wel kunnen steroiden gegeven worden voor kortdurende behandeling van exacerbaties in de dosering van 2mg / kg tot maximaal één week (Greaves, 2000; Pite et al., 2013).

Conclusies

Niveau 4	Er zijn geen studies verricht naar de behandeling van kinderen met chronische spontane urticaria met opgedoseerde 2 ^{de} generatie antihistaminica.
Niveau 3	Er zijn geen studies verricht naar de behandeling van kinderen met chronische spontane urticaria met (add-on) leukotriënantagonisten.
Niveau 4	Er zijn geen studies verricht naar de behandeling van kinderen met chronische spontane urticaria met omalizumab.
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen van lage kwaliteit van bewijs dat ciclosporine veilig voorgeschreven kan worden bij oudere kinderen (9-18 jaar) indien met de initiële therapie met antihistaminica onvoldoende remissie wordt bereikt, echter de klinische ervaring hiermee is beperkt.
Niveau 4	Er zijn geen studies verricht naar de behandeling van kinderen met chronische spontane urticaria met (add-on) orale corticosteroiden.

Overige overwegingen

Voor alle behandelingen geldt dat men zich er van bewust dient te zijn dat de geregistreerde doseringen bij kinderen in acht genomen moeten worden.

Antihistaminica

De werkgroep sluit zich aan bij de recente internationale richtlijn (Zuberbier et al., 2014), waarin op basis van consensus van experts besloten is ook bij kinderen te adviseren tweede generatie antihistaminica offlabel tot 4x de geregistreerde (kinder)dosering voor te schrijven. Hiermee wordt bewust afgeweken van de doseringen in het kinderformularium. De behandeling met deze verhoogde dosering dient plaats te vinden in de tweede lijn waarbij wordt geadviseerd dat deze alleen wordt toegepast door artsen met ervaring met de behandeling van urticaria bij kinderen.

Extra aandacht is vereist wanneer overwogen wordt de tweede generatie antihistaminica in drankvorm voor te schrijven vanwege toxiciteit van de hulpstof propyleenglycol in hogere doseringen.

Bij tweevoudige dosering wordt de propyleenglycol toxiciteitgrens al overschreden, de aanbevolen 4x geregistreerde (kinder)dosering overschrijdt dus ruimschoots deze toxiciteitgrens.

Propyleenglycol zit als hulpstof in desloratadine, loratadine en rupatadine drank. Levocetirizine drank is vrij van propyleenglycol. De maximale dagelijkse belasting is voor volwassenen 400mg/kg/dag, bij kinderen < 4 jaar 200 mg/kg/dag bij kortdurend (<14 dagen) gebruik en 25 mg/kg/dag bij langdurig gebruik. Bij neonaten is de maximale dagelijkse belasting < 1 kg 300mg/dag. Over kinderen ouder dan 4 jaar wordt door het knmp geen uitspraak gedaan.

Een voorbeeld bij een kind van 3 met een gewicht van 15 kg, waaraan een tweevoudige dosering desloratadine wordt voorgeschreven in drank vorm:

$$2 \times 1.25\text{mg} = 2.50 \text{ mg.}$$

Per ml bevat de drank 0,5mg desloratadine en 102,3 mg propyleenglycol.

Er is 5 ml desloratadine drank nodig per dag wat neerkomt op 511.5 mg propyleenglycol per dag .

Dit overschrijdt ruimschoots de maximale belasting van (25mg x 15 kg =) 375 mg/dag.

Cetirizine drank bevat per ml: 1 mg cetirizine en 49 mg propyleenglycol.

Loratadine stroop per ml: 1 mg loratadine en 50 mg propyleenglycol.

Levocetirizine drank bevat geen propyleenglycol en kan veilig in viervoudige dosering gegeven worden.

Het alternatief is een (gedeeltelijke) toediening van het middel in tabletvorm.

Intoxicatie met propyleenglycol is een potentieel levensbedreigende situatie. De symptomen zijn hyperosmolaliteit, hemolyse, hartaritmieën, convulsies, coma en agitatie. Het klinisch beeld laat een sepsis en 'systemic inflammatory response syndrome' met de verschijnselen lactaat - acidose, hypotensie en orgaanfalen zien. (protocol propyleenglycol KNMP).

De werkgroep adviseert verder zeer terughoudend te zijn met het voorschrijven van eerste generatie antihistaminica, zeker bij kinderen onder 2 jaar, vanwege het risico op wiegendood.

Switchen tussen antihistaminica

Er is slechts één studie waaruit bij volwassenen blijkt dat het switchen tussen tweede generatie H1-antihistaminica in individuele gevallen effectief kan zijn (Staevska et al., 2010). Over het effect hiervan bij kinderen met CSU is niets bekend. Vanwege het ontbreken van bewijs wordt het switchen tussen tweede generatie antihistaminica, net als bij volwassenen, niet als stap in het stepped care model aanbevolen. Het is de mening van de werkgroep dat switchen in individuele gevallen uitkomst kan bieden. In het geval van bijwerkingen kan overwogen worden te switchen naar een ander antihistaminicum voordat de dosering verhoogd wordt.

Kinderartsen schrijven regelmatig tweede generatie antihistaminica voor bij kinderen (vanaf twee jaar) en hierbij is er geen sprake van een specifiek voorkeursmiddel; het gebruik lijkt veilig en gaat gepaard met relatief weinig bijwerkingen.

Leukotriënenreceptorantagonisten

Er zijn geen specifieke studies verricht naar het effect en de veiligheid van leukotriënenreceptorantagonisten bij kinderen met CSU. Echter, kinderen ouder dan 12 jaar zijn in de studie van Bagenstose, Levin en Bernstein (2004) wel meegenomen. Hier verbeterde de ziekte-ernst significant meer onder tweede generatie antihistaminica met zafirlukast dan onder tweede generatie antihistaminica met placebo. Helaas is zafirlukast in Nederland niet verkrijgbaar. De leukotriënenreceptorantagonist montelukast is wel verkrijgbaar in Nederland, en op basis van de data in het kinderformularium (NKFK, 2014) lijkt montelukast veilig toepasbaar met weinig, voornamelijk milde bijwerkingen.

Ondanks het feit dat studies naar het effect van leukotriënenreceptorantagonisten op CSU klachten bij kinderen ontbreken, geeft de werkgroep in lijn met de internationale en Amerikaanse richtlijn in overweging dat montelukast als offlabel combinatietherapie met tweede generatie H1-antihistaminica voor de behandeling van CSU bij kinderen vanaf 12 jaar kan worden gebruikt.

Omalizumab

Omalizumab wordt al wel bij kinderen gebruikt voor andere indicaties dan CSU, zoals astma, met goed resultaat (Busse et al., 2011). Echter, er zijn geen specifieke studies verricht naar het effect en de veiligheid van omalizumab bij kinderen met CSU. Kinderen ouder dan 12 jaar zijn in de studies van Saini et al. (2011,2014), Kaplan (2013) en Maurer (2013) wel meegenomen, maar hun data zijn niet los van die van de volwassenen geanalyseerd.

Op basis van de voorgenoemde studies en die van Maurer (2011) wordt in hoofdstuk 4.4 Omalizumab van deze richtlijn gesteld dat er een sterke aanbeveling vóór de behandeling van volwassenen met chronische spontane urticaria met omalizumab als add-on therapie is. Te verwachten valt dat dit middel ook voor kinderen effectief en veilig zal zijn.

De werkgroep sluit zich aan bij de Internationale en Amerikaanse richtlijn en geeft in overweging dat omalizumab als add-on therapie bij de tweede generatie antihistaminica gegeven kan worden in de behandeling van CSU bij kinderen vanaf 12 jaar, ondanks beperkt bewijs.

Ciclosporine A

Er zijn aanwijzingen van lage kwaliteit van bewijs dat ciclosporine veilig voorgeschreven te kunnen worden bij oudere kinderen (ouder dan negen jaar) indien met de initiële therapie met antihistaminica onvoldoende remissie wordt bereikt, echter de klinische ervaring hiermee is beperkt. Eventuele voorschrijving is daarom offlabel.

Prednison

Over het gebruik van orale corticosteroïden bij CSU bij kinderen is geen bewijs, er bestaan slechts aanbevelingen op basis van expert opinion. Uit de literatuur volgt, zoals beschreven in hoofdstuk 4.6 Orale corticosteroïden van deze richtlijn, dat bij volwassenen met antihistaminica resistente CSU zijn er aanwijzingen dat een korte kuur met orale corticosteroïden effectief kan zijn om de ziekteactiviteit te verminderen.

Het voorschrijven van orale corticosteroïden als korte kuur is bij kinderen niet ongewoon bij o.a. een status astmaticus of een allergische reactie. Het effect is vaak goed en bij een korte kuur (maximaal één week) blijven de bijwerkingen beperkt.

Op basis van de literatuur voor volwassenen en de ervaring van de Nederlandse kinderartsen met het voorschrijven van orale corticosteroïden adviseert de werkgroep offlabel een korte kuur (maximaal één week) orale corticosteroïden ook voor kinderen in overweging te nemen bij exacerbaties en resistente CSU.

Aanbevelingen

De werkgroep onderschrijft de internationale richtlijn waarin aangegeven wordt dat het veilig en effectief is om bij kinderen vanaf twee jaar met chronische urticaria 2^{de} generatie antihistaminica voor te schrijven, en deze indien nodig op te hogen tot vier maal de geregistreerde dosis. Dit is de tweede stap in het voorgestelde stepped-care model. Deze behandeling vindt plaats in de tweede lijn.

In individuele gevallen kan switchen van het ene naar het andere 2^{de} generatie H₁-antihistaminicum uitkomst bieden bij de behandeling van chronische spontane urticaria. Dit wordt niet als een aparte stap in het voorgestelde stepped-care model beschouwd, maar als aanvulling op de tweede stap (opdoseren 2^{de} generatie antihistaminica) ondanks de lage kwaliteit van bewijs. In het geval van bijwerkingen kan overwogen worden te switchen naar een ander antihistaminicum voordat de dosering verhoogd wordt.

Het is te overwegen off-label leukotriënenreceptorantagonisten als combinatietherapie met 2^{de} generatie H₁-antihistaminicum voor de behandeling van resistente chronische spontane urticaria voor te schrijven bij kinderen vanaf 12 jaar. Dit is geen aparte stap in het voorgestelde stepped-care model, wordt aanbevolen als aanvulling op de tweede stap (opdoseren 2^{de} generatie antihistaminica).

Behandeling met omalizumab kan uitkomst bieden in individuele gevallen, bij kinderen vanaf 12 jaar met chronische spontane urticaria, die onvoldoende reageren op opgedoseerde 2^{de} generatie antihistaminica. Dit is de derde stap in het voorgestelde stepped-care model.

Behandeling met ciclosporine kan uitkomst bieden in individuele gevallen, bij kinderen vanaf 9 jaar met chronische spontane urticaria die onvoldoende reageren op opgedoseerde 2^{de} generatie antihistaminica. Dit is de vierde stap in het voorgestelde stepped-care model.

Bij (exacerbaties van) chronische spontane urticaria kunnen kortdurend (maximaal 1 week) orale corticosteroïden worden ingezet met een te verwachten goed klinisch effect. De aanbeveling luidt dan wel om orale corticosteroïden gezien de bijwerkingen in principe alleen kortdurend te gebruiken.

Bij kinderen vanaf 9-12 jaar kan gebruik gemaakt worden van het voorgestelde stepped-care model voor volwassenen, met in achtneming van de kinderdoseringen. Men dient er wel van op de hoogte te zijn dat al deze behandelingen off-label zijn.

Referenties

Asero R, and Tedeschi A. 2010. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 20 (5): 386-390.

Baena-Cagnani CE, and Gomez RM. 2014. Current status of therapy with omalizumab in children. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 14 (2): 149-154.

Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS, Kattan M, Teach SJ, Pongracic JA, Chmiel JF, Steinbach SF, Calatroni A, Togias A, Thompson KM, Szefler SJ, and Sorkness CA. 2011. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N. Engl. J. Med.* 364 (11): 1005-1015.

Bagenstose BE, Levin L, Bernstein JA. 2004. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 113 (1) 134-140

Doshi DR, and Weinberger MM. 2009. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr. Dermatol.* 26 (4): 409-413.

Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T, Benea V, Medina I, Fantin S, Lahfa M, Perez I, Izquierdo I, and Arnaiz E. 2007. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur. J. Dermatol.* 17 (3): 223-228.

Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, Du TG, Shah N, and Brough HA. 2014. Antihistamine use in children. *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.*

Greaves MW. 2000. Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 55 (4): 309-320.

Helms PJ, Ekins DS, Taylor MW, Simpson CR, and McLay JS. 2005. Utility of routinely acquired primary care data for paediatric disease epidemiology and pharmacoepidemiology. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 59 (6): 684-690.

Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, Veith J, Kamath N, Staubach P, Jakob T, Stirling RG, Kuna P, Berger W, Maurer M, and Rosen K. 2013. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic / spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 132 (1): 101-109.

Nederlands Kenniscentrum Farmcotherapie bij Kinderen (NKFK). 2014. [database] 6-2-2015. www.kinderformularium.nl

Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Brautigam M, Seyfried S, Brehler R, Grabbe J, Hunzelmann N, Jakob T, Jung A, Kleine-Tebbe J, Mempel M, Meurer M, Reich K, Rueff F, Schakel K, Sengupta K, Sieder C, Simon JC, Wedi B, Zuberbier T, Mahler V, and Staubach P. 2011. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128 (1): 202-209.

Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, and Casale T. 2013. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N. Engl. J. Med.* 368 (10): 924-935.

Nelson HS, Reynolds R, and Mason J. 2000. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 84 (5): 517-522.

Neverman L, and Weinberger M. 2014. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2 (4): 434-438.

Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, and Raap U. 2013. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm. Venereol.* 93 (5): 500-508.

Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, Spector S, and Maurer M. 2011. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128 (3): 567-573.

Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bulbul BE, Bradley MS, Canvin J, Rahmaoui A, Georgiou P, Alpan O, Spector S, and Rosen K. 2014. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic / Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J. Invest Dermatol.*

Simons FE. 2001. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 107 (4): 703-706.

Simons FE. 2007. H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 99 (3): 261-266.

Simons FE. 2007. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 18 (6): 535-542.

Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, Church DS, Dimitrov V, and Church MK. 2010. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125 (3): 676-682.

Tsakok T, Du TG, and Flohr C. 2014. Pediatric urticaria. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 34 (1): 117-139.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, and Maurer M. 2014. The EAACI / GA2LEN / EDF / WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 69(7): 868–887.

5. Organisatie van zorg

Uitgangsvraag

- Hoe kan de zorg voor patiënten met chronische spontane urticaria het beste worden georganiseerd, vooral wat betreft afstemming tussen de eerste en tweede lijn?

Takenomschrijving huisarts bij patiënten met chronische spontane urticaria

Bij klachten (jeuk, uitgebreide eruptie) kan er symptomatische therapie met een antihistaminicum voorgeschreven worden (NHG FTR urticaria, 2007). In eerste instantie gaat de voorkeur uit naar een tweede generatie antihistaminicum, waarmee veel ervaring is opgedaan. Als cetirizine en loratadine worden overwogen, kan men kiezen voor levocetirizine of desloratadine gezien de kosten.

Bij kinderen dient de kinderdosering in acht genomen te worden (zie www.kinderformularium.nl). Het antihistaminicum wordt gestaakt als de klachten verdwenen zijn; bij terugkeer van de klachten kan het gebruik weer worden hervat. Bij zwangere vrouwen en bij borstvoeding is de meeste ervaring opgedaan met loratadine en cetirizine (Gilboa et al., 2014). Streef bij zwangeren naar een zo laag mogelijke dosering (zie ook Lareb via www.lareb.nl / Teratologie).

De huisarts spreekt met de patient af dat hij of zij terugkomt bij onvoldoende effect van de therapie. Bij onvoldoende effect kan bij volwassenen de geregistreerde dosering verdubbeld worden, in één of twee giften.

Bij ernstige nachtelijke jeuk (met verstoring van de slaap) kan kortdurende en intermitterende behandeling met een eerste generatie antihistaminicum (zoals dimetindeen of hydroxyzine) vóór de nacht overwogen te worden. Gebruik van eerste generatie antihistaminica dient bij kinderen jonger dan twee jaar vermeden te worden, vanwege aanwijzingen dat deze middelen kunnen leiden tot periodes met ademstilstand tijdens de slaap.

Bij chronische urticaria zonder aanknopingspunten voor een mogelijke oorzaak en een gunstige reactie op antihistaminica kan het beloop gedurende drie maanden afgewacht worden. Bij de meeste patiënten verdwijnen de symptomen spontaan binnen deze periode en is specialistische behandeling niet nodig. Bij het starten van medicatie dient de noodzaak van behandeling minimaal elke drie tot zes maanden opnieuw beoordeeld te worden omdat de ernst van urticaria kan fluctueren en spontaan herstel op elk tijdstip mogelijk is. Add-on therapie met prednison dient, conform de NHG FTR Urticaria, alleen kortdurend (maximaal 14 dagen) plaats te vinden.

(terug)Verwijzing en informatieuitwisseling

Overweeg desgewenst patiënten met chronische spontane urticaria naar een ter zake kundig specialist (dermatoloog, kinderarts of allergoloog) te verwijzen, voor diagnostiek en een behandelingsadvies:

- Bij onvoldoende effect bij continue behandeling met tweede generatie antihistaminica tot tweemaal daags de geregistreerde dosering
- Bij onvoldoende effect na kortdurende add-on therapie met prednison
- Bij verdenking van een onderliggende oorzaak.

Verwijs patiënten die een anafylactische reactie hebben gehad voor diagnostiek en een behandeladvies.

De huisarts en dermatoloog (of kinderarts of allergoloog) zorgen voor een goed gedocumenteerde verwijs- respectievelijk terugverwijsbrief, ontleend aan de richtlijn Informatie-uitwisseling tussen huisarts en specialist bij verwijzingen (NHG, 2008).

De huisarts geeft de volgende informatie in de verwijsbrief bij verwijzing naar de dermatoloog, kinderarts of allergoloog:

- Voorgeschiedenis (atopie, angio-oedeem, anafylactie, comorbiditeit, intoleranties, allergiën)
- Hinder, invloed op dagelijkse bezigheden / werk / slaap
- Medicatie (huidige en eerder gebruikte medicatie voor CSU, actueel medicatieoverzicht)
- Eventueel: verricht lab-onderzoek.

Bij de start van leukotriënenreceptorantagonisten, ciclosporine, omalizumab, orale corticosteroïden of een van de overige middelen (dapson, methotrexaat, UVB, azathioprine en mycofenolaat mofetil) stelt de dermatoloog (of kinderarts of allergoloog) de huisarts zo spoedig mogelijk hiervan op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

De dermatoloog (of kinderarts of allergoloog) verwijst de patiënt terug, indien zijn behandeling geen meerwaarde heeft boven behandeling door de huisarts.

De dermatoloog (of kinderarts of allergoloog) geeft de volgende informatie als de patiënt wordt terugverwezen naar de huisarts:

- Het advies ten aanzien van therapie: welk middel, hoe vaak, indien nodig welke controles en na welke termijn te staken
- Een eventueel stappenplan voor het afbouwen van medicatie en het beleid bij exacerbaties
- Indicaties voor terugverwijzing of overleg.

Aanbevelingen

Bij onvoldoende effect van de geregistreerde dosering 2^{de} generatie antihistaminicum kan in de eerste lijn deze dosering verdubbeld worden.

Overweeg verwijzing naar de tweede lijn bij onvoldoende effect bij continue behandeling met 2de generatie antihistaminica tot twee maal daags de geregistreerde dosering;
Verwijs bij verdenking van een onderliggende oorzaak of voor diagnostiek en behandeladvies bij doorgemaakte anafylactische reactie.

Verwijs terug naar eerste lijn wanneer een tweedelijns behandeling geen meerwaarde heeft boven behandeling door de huisarts met een advies t.a.v. therapie en indicaties voor terugverwijzing of overleg.

Referenties

Farmacotherapeutische richtlijn Urticaria 2007. Nederlands Huisartsengenootschap: via www.nhg.org

Gilboa SM, Ailes EC, Ramona RP, Anderson JA, Honein MA. 2014. Antihistamines and birth defects: a systematic review of the literature. *Expert Opin Drug Saf* 13 (12) 1667-1698

Farmacotherapeutische richtlijn Geneesmiddelen in spoedeisende situaties 2012. Nederlands Huisartsen Genootschap: via: www.nhg.org

Richtlijn Informatie-uitwisseling tussen huisarts en specialist bij verwijzingen (HASP) 2008. Nederlands Huisartsen Genootschap: via: www.nhg.org

Bijlage 1: Zoekstrategie

Ziekteactiviteit	
<p>Searchdatum 19-05-2014 Database: PubMed 1. chronic urticaria[tiab] 2. chronic urticaria 3. "Urticaria"[Mesh] 4. angioedema[Mesh] 5. angioedema[tiab] 6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 7. questionnaire[Mesh] 8. questionnaire[tiab] 9. scoring 10. assessing 11. monitoring 12. assessment 13. #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 14. disease activity[tiab] 15. severity[tiab] 16. #14 OR #15 17. #6 AND #13 AND #16. Results: 110</p>	<p>Database: Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials. #1 chronic urticaria:ti,ab #2 Chronic urticaria #3 "Urticaria" #4 chronic spontaneous urticaria:ti,ab #5 chronic idiopathic urticaria:ti,ab #6 angioedema:ti,ab #7 "Angioedema" #8 disease activity:ti,ab #9 urticaria activity:ti,ab #10 disease severity:ti,ab #11 questionnaire:ti,ab #12 scoring:ti,ab #13 assessing:ti,ab #14 monitoring:ti,ab #15 assessment:ti,ab #16 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 #17 #8 or #9 or #10 #18 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 #19 #16 and #17 and #18. Results: 141 (114 RCT's / 27 reviews)</p>

Kwaliteit van leven	
<p>Searchdatum 01-06-2014 Database: PubMed 1. chronic urticaria[tiab] 2. "Urticaria"[Mesh] 3. angioedema[Mesh] 4. angioedema[tiab] 5. #1 OR #2 OR #3 OR #4 6. questionnaire[Mesh] 7. questionnaire[tiab] 8. scoring[tiab] 9. assessing [tiab] 10. monitoring[tiab] 11. assessment[tiab] 12. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 13. disability[tiab] 14. quality of life[tiab] 15. #13 OR #14 16. #5 AND #12 AND #15. Results: 90</p>	<p>Database: Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials. #1 chronic urticaria:ti,ab #2 Chronic urticaria #3 "Urticaria" #4 chronic spontaneous urticaria:ti,ab #5 chronic idiopathic urticaria:ti,ab #6 angioedema:ti,ab #7 "Angioedema" #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 #9 quality of life:ti,ab #10 disability:ti,ab #11 questionnaire:ti,ab #12 scoring:ti,ab #13 assessing:ti,ab #14 monitoring:ti,ab #15 assessment:ti,ab #16 #9 or #10 #17 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 #18 #8 and #16 and #17. Results: 99 (48 RCT's / 51 reviews)</p>

2^{de} generatie antihistaminica

Searchdatum 27-06-2014 Database: PubMed 1. chronic urticaria[tiab] 2. chronic urticaria 3. "Urticaria"[Mesh] 4. chronic spontaneous urticaria[tiab] 5. chronic idiopathic urticaria[tiab] 6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 7. "Histamine H1 Antagonists, Non-Sedating"[Mesh] 8. "Histamine H1 Antagonists"[Mesh] 9. h1 antihistamin*[tiab] 10. non sedating antihistamine*[tiab] 11. second generation antihistamin*[tiab] 12. #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 13. #6 AND #12 results 1033 Restriction: abstract available: Results 679	Database: Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials. 1. Chronic urticaria:ti,ab 2. Chronic urticaria 3. "Urticaria" 4. chronic spontaneous urticaria:ti,ab 5. chronic idiopathic urticaria:ti,ab 6. Histamine H1 antagonists, non sedating:ti,ab 7. H1 antihistamin*:ti,ab 8. Histamine H1 antagonist*:ti,ab 9. Non sedating antihistamin*:ti,ab 10. Second generation antihistamin*:ti,ab 11. "Histamine Antagonists":ti,ab 12. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 13. #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 14. #12 and #13. Results: 193 (181 RCT's / 12 reviews)
---	--

Leukotriënenreceptorantagonisten

Searchdatum 12-08-2014 Database: PubMed 1. chronic urticaria[tiab] 2. chronic urticaria 3. "Urticaria"[Mesh] 4. chronic spontaneous urticaria[tiab] 5. chronic idiopathic urticaria[tiab] 6. "montelukast" [Supplementary Concept] 7. "zafirlukast" [Supplementary Concept] 8. *lukast[tiab] 9. *lukast[Text Word] 10. montelukast[tiab] 11. zafirlukast[tiab] 12. leukotriene antagonist*[tiab] 13. leukotriene antagonist*[Text Word] 14. "Leukotriene Antagonists"[Mesh] 15. leukotriene antagonist* 16. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 17. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 18. #16 AND #17 results: 114 Restriction: Abstract available. Results 89	Database: Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials. 1. Chronic urticaria:ti,ab 2. Chronic urticaria 3. "Urticaria" 4. chronic spontaneous urticaria 5. chronic idiopathic urticaria 6. *lukast:ti,ab 7. *lukast 8. montelukast:ti,ab 9. zafirlukast:ti,ab 10. leukotriene antagonist* 11. leukotriene antagonist*:ti,ab 12. "Leukotriene Antagonists" 13. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 14. #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 15. #13 and #14. Results: 34 (28 RCT's / 6 reviews)
--	---

Ciclosporine A

Searchdatum: 30-10-2014

Embase.com: 157

(urticaria/de OR 'chronic urticaria'/de OR (urticari* OR (chronic* NEAR/3 hive*)):ab,ti) AND ((cyclosporin* OR ciclosporin* OR Adi-628 OR adi628 OR cicloral OR consupren OR equoral OR gengraf OR iminoral OR neoral OR ol-27400 OR ol27400 OR pulminiq OR restasis OR sandimmun* OR sandimun* OR sang-35 OR sang35 OR sangcya):ab,ti) NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) NOT ((juvenile/exp OR adolescence/exp OR childhood/exp OR (child* OR adolesc*):ab,ti) NOT (adult/exp OR adulthood/exp OR (adult*):ab,ti)) AND [english]/lim NOT ([Conference Abstract]/lim OR [Letter]/lim OR [Note]/lim OR [Conference Paper]/lim OR [Editorial]/lim)

Medline OvidSP: 84

(urticaria/ OR (urticari* OR (chronic* ADJ3 (hive*))).ab,ti.) AND (cyclosporine/ OR (cyclosporin* OR ciclosporin* OR Adi-628 OR adi628 OR cicloral OR consupren OR equoral OR gengraf OR iminoral OR neoral OR ol-27400 OR ol27400 OR pulminiq OR restasis OR sandimmun* OR sandimun* OR sang-35 OR sang35 OR sangcya).ab,ti.) NOT (exp animals/ NOT humans/) NOT ((exp child/ OR exp infant/ OR (child* OR adolesc*).ab,ti.) NOT (exp adult/ OR (adult*).ab,ti.)) AND english.la. NOT (letter OR news OR comment OR editorial OR congresses OR abstracts).pt.

Cochrane: 10

((urticari* OR (chronic* NEAR/3 hive*)):ab,ti) AND ((cyclosporin* OR ciclosporin* OR Adi-628 OR adi628 OR cicloral OR consupren OR equoral OR gengraf OR iminoral OR neoral OR ol-27400 OR ol27400 OR pulminiq OR restasis OR sandimmun* OR sandimun* OR sang-35 OR sang35 OR sangcya):ab,ti)

Web-of-science: 105

TS=(((urticari* OR (chronic* NEAR/3 hive*))) AND ((cyclosporin* OR ciclosporin* OR Adi-628 OR adi628 OR cicloral OR consupren OR equoral OR gengraf OR iminoral OR neoral OR ol-27400 OR ol27400 OR pulminiq OR restasis OR sandimmun* OR sandimun* OR sang-35 OR sang35 OR sangcya)) AND DT=(Article)

PubMed publisher: 3

((urticari*[tiab] OR (chronic*[tiab] AND (hive*[tiab]))) AND ((cyclosporin*[tiab] OR ciclosporin*[tiab] OR Adi-628 OR adi628 OR cicloral OR consupren OR equoral OR gengraf OR iminoral OR neoral OR ol-27400 OR ol27400 OR pulminiq OR restasis OR sandimmun*[tiab] OR sandimun*[tiab] OR sang-35 OR sang35 OR sangcya)) AND english[la] AND publisher[sb])

Omalizumab

Searchdatum 07-08-2014

Database: PubMed

1. chronic urticaria[tiab]
 2. chronic urticaria
 3. "Urticaria"[Mesh]
 4. chronic spontaneous urticaria[tiab]
 5. chronic idiopathic urticaria[tiab]
 6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
 7. omalizumab[tiab]
 8. "omalizumab" [Supplementary Concept]
 9. anti-immunoglobulin E therapy[tiab]
 10. anti-IgE[tiab]
 11. #7 OR #8 OR #9 OR #10
 12. #6 AND #11 results: 195
- Restriction: Abstract available. **Results 160**

Database: Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials.

1. Chronic urticaria:ti,ab
2. Chronic urticaria
3. "Urticaria"
4. chronic spontaneous urticaria:ti,ab
5. chronic idiopathic urticaria:ti,ab
6. omalizumab:ti,ab
7. omalizumab
8. anti-immunoglobulin E Therapy:ti,ab
9. anti-IgE:ti,ab
10. #1 or #2 or #3 or #4 or #5
11. #6 or #7 or #8 or #9
12. #10 and #11. **Results: 20 (15 RCT's / 5 reviews)**

Orale corticosteroiden

Searchdatum 24-07-2014	Database: Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials.
Database: PubMed	
1. chronic urticaria[tiab]	1. Chronic urticaria:ti,ab
2. chronic urticaria	2. Chronic urticaria
3. "Urticaria"[Mesh]	3. "Urticaria"
4. chronic spontaneous urticaria[tiab]	4. chronic spontaneous urticaria:ti,ab
5. chronic idiopathic urticaria[tiab]	5. chronic idiopathic urticaria:ti,ab
6. predniso*[tiab]	6. prednisolon*:ti,ab
7. systemic corticosteroid*[tiab]	7. prednisolon*
8. corticosteroid*[tiab]	8. 'Prednisolone'
9. steroid*[tiab]	9. prednison*:ti,ab
10. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	10. prednison*
11. #6 OR #7 OR #8 OR #9	11. 'Prednisone'
12. #10 AND #11	12. systemic corticosteroid*:ti,ab
Restriction: Abstract available, humans. Results: 600	13. systemic corticosteroid*
	14. #1 or #2 or #3 or #4 or #5
	15. #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13
	16. #14 and #15. Results: 87 (31 RCT's / 56 reviews)

Bijlage 2: evidencetabellen richtlijn chronische urticaria

3.1 Ziekteactiviteit

Auteur, Jaartal	Mate van bewijs	Vragenlijst	Studiepopulatie	Validiteit	Interne consistentie	Betrouwbaarheid / Reproduceerbaarheid	Responsiviteit	Opmerkingen
Mathias et al. 2012	C	UAS twice daily Van de twee scores werd een gemiddelde score per dag berekend.	73 ptn met matige-ernstige CIU (jeuk en urticae >3 dagen per 7 dagen, >6 wkn ondanks H1 antihistamine) 51 vrouwen / 22 mannen Leeftijd 13-70 jaar	UAS correleert met DLQI (r 0,283-0,459) Veranderingen in UAS correleren met veranderingen DLQI (r 0,392-0,626) Goede known-groups validiteit (physician in-clinic UAS)	Cronbach's α 0,819-0,930	ICC UAS7 0,602-0,884	MID: 9,5-10 Minimal detectable change (MDC) van UAS7 is 3.5-4.0	Aantal deelnemers relatief klein. Onduidelijk welke afkappunten voor de UAS zijn gebruikt.
Mlynek et al. 2008	C	UAS once daily (validatie)	111 ptn met CU. 79 vrouwen / 32 mannen Leeftijd 18-83 jaar	UAS correleert met DLQI (r^2 0,31) Veranderingen in QoL wordt gereflecteerd door UAS (r^2 0,30)				Correlatie UAS met DLQI is hoog, maar bij non-compliant ptn hoger bij invullen UAS gedurende ten minste 4 dagen Het advies luidt om de UAS op ten minste 4 aaneengesloten dagen te gebruiken.
Mathias et al. 2010	C	Daily diary , inclusief UAS items	10 ptn met CIU 8 vrouwen/ 2 mannen Leeftijd > 18 jaar	Goede inhoud validiteit met enkele aanpassingen op UAS, n.a.v. interviews met ptn				Kleine studie met veel hoogopgeleide subjecten. Alleen bepaling inhoud validiteit. Onduidelijk welke afkappunten voor de UAS zijn gebruikt. Geen correlatie met DLQI bepaald.

Auteur, Jaartal	Mate van bewijs	Vragenlijst	Studiepopulatie	Validiteit	Interne consistentie	Betrouwbaarheid / Reproduceerbaarheid	Responsiviteit	Opmerkingen
Weller et al. 2013	C	AAS	80 ptn met recidiverend angio-oedeem (HAE 1&2, CsU) 72 vrouwen/ 38 mannen Leeftijd > 18 jaar	Convergent validiteit: correlatie met PGA-VAS $r > 0,7$. Known-groups validiteit AAS versus PGA Likert scale sign. Behalve voor 'severe' vs. 'very severe'.	Cronbach's α 0,90	ICC 0,65	MID: 6,6-8,8	Heterogene ptn populatie getest. 1 domein met 5 vragen. Responsiviteit niet bepaald
Jariwala et al. 2009	C	USS	80 ptn met CU (urticaria >3/week, gedurende >6 wkn) 21 mannen/59 vrouwen Leeftijd > 18. 42.8 \pm 16.2	Positieve correlatie tussen USS en DLQI baseline ($r=0,64$) en na twee wkn ($r=0,69$)		Test-hertest betrouwbaarheid Spearman rank r 0,96 (p 0,001).		Betrouwbaarheid bepaald in 9 ptn. Hertest uitgevoerd na 2 uur
Weller et al. 2014	C	UCT	120 ptn met CU 78 vrouwen/ 42 mannen Leeftijd 44.6 \pm 15.8	Goede correlatie (r) tussen de UCT en UAS, PGA-VAS en CU-QoL. Goede known-groups validiteit; o.a. bepaald met de UAS en Likert scales versus UCT.	Cronbach's α 0,84	ICC 0,93		Betrouwbaarheid bepaald in 33 ptn

3.2 Kwaliteit van leven: uitkomsten van validatiestudies

auteur jaartal	mate van bewijs	vragenlijst, vergeleken met referentie vragenlijst	studie-grootte	interne consistentie (Cronbach's alfa)	test – retest betrouwbaarheid (ICC)	construct-validiteit (factor analyse)	criterium-validiteit (Pearson correlation coëfficiënt) (r)	hypothese getest?	responsiviteit	opmerkingen
Lennox 2004	C	DLQI aantal bulten, mate van jeuk, belemmering activiteiten en slaap	studie A: 403 studie B: 423	studie A: 0,87 studie B: 0,84	NV	9/10 vragen: alfa >0,6*	studie A en B: r tussen 0,25-0,45 (alle significant)	ja	NV	* toont sterke mate van intercorrelatie tussen vragen zodat vragenlijst unidimensionaal en consistent met single-score algoritme lijkt
Baiardini 2005	C	CU-Q2oL SF-36	125 79 vrouw	0,65 – 0,83	bij 4 vragen: < 0,75 bij 19 vragen: > 0,75	6-dimensionale structuur (verklaart 60% van totale variantie)*	per dimensie variërend van r=0,002 – r=0,48 (meerdere malen significante correlaties)	nee	bij 18 vragen significante verschillen in de subgroep die verbeterde op H1-remmers	*geen toelichting gegeven geen MID gegeven
Mlynek 2009	C	CU-Q2oL DLQI Skindex	157 105 vrouw	0,75 – 0,87* van 5/6 dimensies	NV	6-dimensionale structuur (verklaart 70% van totale variantie)	geen r-waarden gegeven wel significante uitkomsten bij 5 dimensies	nee	NV	* 1 andere dimensie had een Cronbach's alfa 0,52 (wordt waarschijnlijk weggelaten in toekomst) geen MID gegeven
Weller 2012	C	AE-QoL DLQI SF-36	110* 73 vrouw	0,825 – 0,896**	alle dimensies: > 0,70	4-dimensionale structuur (verklaart 70% van totale variatie)	totale AE-QoL scores correleerden significant met totale DLQI (r=0,52) en SF-36 (r=-0,68)	nee	NV	* geen beschrijving van aantal missing values ** onvoldoende beschrijving van huidcondities op 2 meetmomenten - geen absolute waarden, maar getransformeerd, waarbij 100% hoogst waargenomen waarde was, en 0% laagst waargenomen waarde - als extra criteriumvaliditeit: ook 'known-groups validity' gemeten (zelf-ingeschatte waardering van QoL, gegraadeerd): significant lineariteit

CU-Q2oL, Italiaanse versie: 6 dimensies: jeuk, zwelling, invloed op dagelijks leven, slapeloosheid, beperkingen in dagelijks leven, zorgen over uiterlijk

3.2 Kwaliteit van leven: uitkomsten van vergelijkingsstudies

auteur jaar	mate van bewijs	referentie vragenlijst of scoresysteem	studie- grootte	interne consistentie (Cronbach's alfa)	validiteit	vermogen tot detectie van UAS7 verandering	opmerkingen
Shikiar 2005	C	DLQI	studie A: 403 studie B: 423	studie A: 0,87 studie B: 0,84			MID: 2,24 – 3,10 (m.b.v. SEM-bepaling) MID: 2,97 – 3,21 (m.b.v. ijking aan relevante afname van jeukcores)
Weller 2011	C	DLQI UAS7	51 39 vrouw		correlatie CU-Qo2L – UAS7: $r=0,33$ (sign.)* correlatie DLQI – UAS7: $r=0,33$ (sign.)	CU-Qo2L gemiddeld 15% verbetering ($p=0,001$) DLQI gemiddeld 14% verbetering ($p=0,23$)	UAS7 werd als maat voor ziekteactiviteit genomen. UAS7 daalde van 18,7 naar 14,7 (ver onder het vastgestelde MID voor UAS7). * geen correlatie tussen CU-Qo2L en DLQI berekend

De klinimetrische eigenschappen van de onderzochte studies worden beschreven aan de hand van de Cosmin checklist. (Mokkink 2010). Hiermee werd de methodiek van de studie beoordeeld.

3.1 en 3.2 Addendum hoofdstukken Ziekteactiviteit en Kwaliteit van leven

Bij het ontwikkelen en valideren van een vragenlijst wordt onderscheid gemaakt tussen betrouwbaarheid, validiteit en responsiviteit. Hieronder een beknopte uitleg van veel voorkomende termen in de onderstaande hoofdstukken betreffende de ziekteactiviteit en kwaliteit van leven.

Betrouwbaarheid:

Mate waarin de scores onveranderd blijven (aangenomen dat de patiënt zelf niet is veranderd) onder diverse omstandigheden, te weten:

Interne consistentie: de mate van overeenkomst tussen de vragen binnen de vragenlijst, vaak uitgedrukt in Cronbach's alpha. Optimale waarden: tussen 0,70 en 0,95

Reproduceerbaarheid, ook wel test-hertest betrouwbaarheid. Over de tijd, door dezelfde persoon ('rater') afgenomen. Vaak uitgedrukt met de 'intra class correlation' (ICC) of kappa. Optimale waarde: > 0,70

Validiteit:

Mate waarin een vragenlijst meet wat hij zou moeten meten, uitgaande van een onderliggend theoretisch concept ('construct' genaamd). Er zijn diverse kenmerken van validiteit, te weten:

Inhoudsvaliditeit: mate waarin de gekozen vragen passen bij het onderliggend theoretisch concept. De eerste stap na de ontwikkeling van een vragenlijst; een team van experts en de doelpopulatie (dus de patiënten voor wie de lijst bedoeld is) beoordeelt of de gemeten concepten en gekozen items passen bij het doel van de vragenlijst en de doelpopulatie.

Constructvaliditeit:

De mate waarin de diverse dimensies binnen de vragenlijst overeenkomen met de dimensies binnen het onderliggend theoretisch concept. Dit is te meten m.b.v. factor analyse. (Factoranalyse: Een statistische methode om voor een groot aantal geobserveerde variabelen een kleiner aantal achterliggende variabelen te identificeren (factoren))

Een voorwaarde bij constructvaliditeit is dat er een vooraf bepaalde hypothese moet zijn over het onderliggend concept.

Criteriumvaliditeit (convergent validity): de mate waarin scores van de vragenlijst overeenkomen met die van een andere vragenlijst ('gouden standaard') waarmee de vragenlijst in kwestie vergeleken wordt.

Cross-culturele validiteit: de mate waarin de prestaties van de items op een vertaald of cultureel aangepast HR-PRO instrument adequate weerspiegeling zijn van de prestaties van de items van de oorspronkelijke versie van de HR-PRO instrument.

Responsiviteit:

Responsiviteit: de mate waarin een vragenlijst verandering over tijd kan detecteren; uitgedrukt in bijvoorbeeld minimal important difference (MID) of smallest detectable change.

MID: minimal important difference: kleinste verschil in score dat door patiënten als voldoende verbetering wordt beschouwd om verandering in behandeling te verantwoorden (Juniper 1994)

4.2 Opdoseren 2de generatie antihistaminica

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Patiëntenpopulatie In/exclusie	Studieopzet / Dosering /	Behandel duur	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Bijwerkingen	Resultaten	Conclusie	Studie Limitaties*	Overige opmerkingen
Cetirizine												
Kameyoshi et al. 2007	B	Open Label trial.	21 ptn met CIU (>1 maand), niet reagerend op cetirizine 10 mg Leeftijd A:42,5 ± 14,1 vs. B:36,9 ± 16,7 M / V verhouding niet bekend	Cetirizine 10mg vs. 20 mg (2dd10mg) (A:20mg 2-4 wkn (n=11), B: 20mg 1-2 wkn, daarna 10mg 1-2 wkn (n=10)) Comedicatie: geen, echter 2 ptn bleven montelukast 10mg naast cetirizine 20mg gebruiken.	2-4 wkn	-	Gem. TSS (aantal kwaddels, duur, jeuk 0-9)	2 ptn met slaperigheid bij 20 mg.	Significante verbetering (P <0,01) TSS bij 20mg in vergelijking tot de baseline.	Opdoseren lijkt effectief		Kleine open studie. Randomisatie niet beschreven. Concealment of allocation niet beschreven. Duur CIU onbekend Korte duur studie. Variabele behandelduur. Loss to follow-up/ ITT niet beschreven.
Asero et al. 2007	C	Open Label trial	22 ptn met resistente CU (2-480 maanden) 3 mannen / 19 vrouwen. Leeftijd 28-67 jaar	Cetirizine 10mg vs. 30mg (3dd 10mg) Comedicatie: 21 ptn gebruikten corticosteroïden aan het eind van week2 .	2 wkn (1 week 10mg, 1 eek 30mg)	4 wkn	Ziekteactiviteit (VAS-score)	13 ptn (59%) rapporteerden vermoeidheid en slaperigheid bij 30mg.	Slechts 1 patiënt verbetering door opdoseren. Alle andere ptn moesten corticosteroïden/ciclosporine gebruiken, waarmee ziekte onder controle kwam.	Opdoseren niet effectief		Kleine open studie Korte duur studie Tevens ptn met positieve ASST. Ziekteactiviteit bepaald met VAS.

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Patiëntenpopulatie In/exclusie	Studieopzet / Dosering /	Behandel duur	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Bijwerkingen	Resultaten	Conclusie	Studie Limitaties*	Overige opmerkingen
Okubo et al. 2013	B	RCT Open label	51 ptn met CU (gem. duur urticaria 7mnd). Alleen ptn resistent voor 10mg cetirizine werden gerandomiseerd (n=18) 16 mannen / 35 vrouwen 17-81 jaar	Cetirizine 10mg vs. 20mg 1dd (Fase 1: cetirizine 10mg, Fase 2: cetirizine 20mg(n=9) vs. olopatadine 10mg (n=9)) Comedicatie: geen, wash-out periode tenminste 3 dagen.	2 wkn (1 week 10mg cetirizine, 1 week cetirizine 10mg vs. olopatadine)	-	Ziekteactiviteit (Ernst urticae (0-3)) Jeuk (VAS) Kwaliteit van leven (Skindex)	Slaperigheid bij 3 ptn (2 in 10mg groep, 1 in 20mg groep)	significante verbetering in jeuk en urticae bij cetirizine 20mg in vergelijking met de baseline. Tussen de groepen geen significant verschil. Verbetering QoL bij 20mg in vergelijking tot de baseline.	Opdoseren lijkt effectief bij ptn resistent voor standaard dosering.	Niet geblindeerd. Randomisatieproces niet beschreven. Concealment niet beschreven. Slechts 9 ptn behandeld met 20mg. 2/9 dropouts in olopatadine groep, reden niet beschreven Patiëntenpopulatie, in-exclusiecriteria niet omschreven Alleen ptn resistent voor 10mg werden gerandomiseerd. Jeuk bepaald met VAS. Geen gevalideerd scoresysteem voor ziektelast.	
Juhlin et al. 1988	B	DB PC trial	6 ptn met CIU 11mannen / 19 vrouwen 15-70 jaar	Cetirizine 10mg 1dd vs. 10mg 2dd (Fase 1: cetirizine 10mg vs. placebo (n=30), Fase 2: cetirizine 10mg (n=3) vs. 20mg (n=3)) Comedicatie: geen	?	-	% verbetering symptomen in vergelijking tot de baseline: uitstekend (91-100), erg goed (71-90), goed (51-70), gemiddeld(31-50), slecht(<30)	Geen bijwerkingen	1/3 ptn bemerkte uitstekende, 1/3 gemiddelde, 1/3 slechte verbetering symptomen bij 20mg cetirizine.		Randomisatie niet beschreven. Cross-over. Blinding niet beschreven. Alleen ptn niet reagerend op studie fase I kwamen in studie fase II: Slechts 6 ptn, waarvan 3 cetirizine 20mg. Loss to follow-up niet beschreven. Geen statistiek verricht. Behandelduur niet duidelijk beschreven.	

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Patiëntenpopulatie In/exclusie	Studieopzet / Dosering /	Behandel duur	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Bijwerking en	Resultaten	Conclusie	Studie Limitaties*	Overige opmerkingen
Ebastine												
Godse et al. 2011	C	Open Label Cohort	30 ptn met CIU (range 3 mnd – 2 jaar) 14 mannen / 16 vrouwen Gem. leeftijd 30.2 jr.	Ebastine 10mg - 40mg Comedicatie: geen, 1 dag washout.	4 wkn	-	Ziekteactiviteit (UAS7) Sedatie (0-3)	Milde sedatie bij 1 patiënt met 40mg.	Baseline UAS 4.6, na 1 wk UAS 2.2, na 2 wk UAS 1.1, na 4 wk UAS < 1.0. 17, 8 en 2 ptn symptoomvrij na 10, 20 en 40mg respectievelijk.	Opdoseren effectief	Kleine open studie. Relatief korte duur. Alleen resistente ptn kregen hogere dosering Ebastine (20mg n=10, 40mg n=2). Onduidelijk over welke groep de UAS is bepaald. 3 ptn lost to follow-up vanwege geen respons. Geen statistiek verricht.	
Rupatadine												
Gimenez-Arnau et al. 2009	A1	Gepoolde data 2 DB PC RCT's	538 ptn met CIU. Resultaat gepoolde data studies Dubertret et al. 2007 en Gimenez-Arnau et al. 2007.	Rupatadine 10mg vs. 20mg vs. placebo	4 wkn	-	Jeuk (MPS) Nr. kwaddels (MNW) UAS (MPS+MNW) Respons 50% of 75% symptoomverbetering in vergelijking met baseline.	-	20mg hoger percentage responders met 75% symptoomvermindering dan 10mg (P<0,01) 10mg en 20mg significant effectiever dan placebo (P<0,0001).	Opdoseren effectief.	Kwaliteitsbeoordeling RCT's niet beschreven. 'aangepaste' UAS gebruikt.	

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Patiëntenpopulatie In/exclusie	Studieopzet / Dosering /	Behandelduur	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Bijwerkingen	Resultaten	Conclusie	Studie Limitaties*	Overige opmerkingen
Dubert et al. 2007	A2	RCT DB PC	283 ptn met matige tot ernstige CIU 12-65 jaar. Jeukscore ≥ 2	Rupatadine 5mg vs. 10mg vs 20mg vs. placebo 1dd Comedicatie: geen	4 wkn	-	Jeuk (MPS) Nr. kwaddels (MNW) MTSS (MPS+MNW) Invloed op ADL Invloed op slaap	Meest frequent slaperigheid en hoofdpijn	Reductie MPS 10mg en 20mg vs. placebo significant. 20mg significant effectiever dan 5mg ($P < 0,001$) en 10mg ($P < 0,05$) wat betreft jeuk en significante effectiever dan 5mg wat betreft MTSS ($P < 0,01$). 10 en 20mg significante effectiever dan placebo wat betreft MPS en MTSS.	OPdosereren effectief op jeuk en totale symptoomscore.	Randomisatie, concealment en blinding niet beschreven. Modified ITT analyse. 283 gerandomiseerd, 277 in analyse. 39 loss to follow-up Drop-out goed beschreven. Sample size berekend.	
Gimenez-Arnau et al. 2007	A2	RCT DB PC MC	329 ptn met CIU (10mg n=112, 20mg n=109, placebo n=113) Volwassenen Jeukscore ≥ 2	Rupatadine 10mg vs. 20mg vs. placebo 1dd Comedicatie: geen	4 en 6 wkn	-	Jeuk (MPS) Nr. kwaddels (MNW) MTSS (MPS+ MNW) QoL (DLQI) Discomfort (VAS)	Meest frequent slaperigheid en hoofdpijn	Significante vermindering MPS 10mg en 20mg vergeleken met placebo. 10mg vs. 20mg geen significant verschil	Geen verschil 10mg vs. 20mg. 10mg gunstiger bijwerkingen profiel.	Randomisatie en concealment d.m.v. 'centralized computer-generated randomization code provided by the sponsor'. Blinding niet beschreven. Modified ITT analyse. 400 ptn gerandomiseerd, 329 in analyse. Loss to follow-up 12.3%, redelijk verdeeld over de groepen. Sample size berekend.	

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Patiëntenpopulatie In/exclusie	Studieopzet / Dosering /	Behand elduur	Follow -up duur	Uitkomstmaten	Bijwerking en	Resultaten	Conclusie	Studie Limitaties*	Overige opmerkingen
Fexofenadine												
Nelson et al. 2000	A2	RCT DB PC MC	468 ptn met CIU (≥3 dagen/week gedurende 6 wkn) Matige tot ernstige jeuk 12-65 jaar Exclusie: ptn niet reagerend op H1-AH.	Fexofenadine 20 vs. 60 vs. 120 vs. 240mg 2dd Comedicatie: geen	4 wkn	-	Jeuk (MPS) Nr. kwaddels (MNW) Impact op slaap en ADL (0-3)	Gelijke incidentie bijwerkingen in alle groepen.	Alle doseringen significante effectiever dan placebo met significante lineaire trend zichtbaar. Hoger dan 60mg effectiever dan 20mg. Onderling echter geen verschil.	Dosering van 60mg lijkt meest effectief.	Randomisatie, concealment en blinding niet beschreven. Modified ITT analyse. 468 ptn gerandomiseerd, 418 in analyse. Loss to follow-up 29%.N=36 dropout in placebo. Geen baseline disbalans.	
Finn et al. 1999	A2	RCT DB PC MC	439 ptn met CIU (≥3 dagen/week gedurende 6 wkn) 12-65 jaar	Fexofenadine 20 vs. 60 vs. 120 vs. 240mg 2dd Comedicatie: geen	4 wkn	-	Jeuk (MPS) Nr. kwaddels (MNW) MTSS Impact slaap en ADL (0-3)	Gelijke incidentie bijwerkingen in alle groepen.	Alle doseringen significante effectiever dan placebo met significante lineaire trend zichtbaar. Hoger dan 60mg effectiever dan 20mg. Onderling echter geen verschil.	Dosering van 60mg lijkt meest effectief.	Randomisatie, concealment en blinding niet beschreven. Modified ITT analyse. 476 ptn gerandomiseerd, 439 in analyse. Loss to follow-up 103 ptn (22%); 30% plc, 26% 20mg, 21% 60mg, 14% 120mg en 17% 240mg.	

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Patiëntenpopulatie In/exclusie	Studieopzet / Dosering /	Behandelduur	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Bijwerkingen	Resultaten	Conclusie	Studie Limitaties*	Overige opmerkingen
Levocetirizine / Desloratadine												
Staesvka et al. 2010	A2	RCT DB Cross-over	80 ptn met resistente CIU ondanks standaard dosering H1-AH. (≥3 dagen/week gedurende 6 wkn) 27 mannen / 52 vrouwen 19-67 jaar	Levocetirizine vs. desloratadine (levo n=40 / des n=40) 5mg, 10mg, 20 mg 1dd Alleen resistente ptn kregen hogere dosering.	1- 4 wkn	-	Aantal ptn symptoomvrij VAS QoL (DLQI)	Bijwerkingen bij 17/80 ptn geen duidelijk verschil doseringen	Des 5mg vs. 20mg P0,002, lev 5mg vs. 20mg P<0,001. 7/28 resistent voor 20mg desloratadine reageerden op 20mg levocetirizine. Bij verhoogde dosering verbeterde symptoomscores	Opdoseren tot 4x standaarddosering effectief bij ca. 75% van ptn met resistente urticaria. Switchen kan zinvol zijn.	3 dropouts desloratadine-groep, goed beschreven. Randomisatiemethode niet beschreven. Blinding beschreven, echter: ptn niet geblindeerd voor verhoging dosering. Ook ptn met symptomatisch dermatografisme, drukurticaria en positieve ASST. Na korte symptoomvrije periode (3dgn) kunnen ptn trial verlaten.	
Weller et al. 2013	A2	RCT DB	34 ptn met CSU 18-75 jaar 13 mannen / 16 vrouwen	Desloratadine On-demand behandeling 5mg (n=13) vs. 20mg (n=16) Noodmedicatie: cetirizine 10mg en clemastine 1mg z.n.	3 wkn	-	Grootte gebied urticae 'grootte van hyperthermisch gebied' Aantal kwaddels	Geen bijwerkingen gerapporteerd of geobserveerd.	5mg vs. 20mg. niet verschillend. 5 en 20mg effectief in reduceren hyperthermisch gebied. Aantal kwaddels verminderd na 20mg.	Effectiviteit on-demand therapie beperkt. Geen verschil beide doseringen.	Randomisatie en blinding beschreven. Modified ITT bij 29 ptn. Kleine studiegroep. Alleen on-demand behandeling.	

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Patiëntenpopulatie In/exclusie	Studieopzet / Dosering /	Behandelduur	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Bijwerkingen	Resultaten	Conclusie	Studie Limitaties*	Overige opmerkingen
Overig												
Weller et al. 2011	C	Survey Retrospectief observationeel	319 ptn met CSU (gediagnosticeerd) Leeftijd 18-76 248 vrouwen / 71 mannen	Vragenlijsten retrospectief over patiëntenperspectief effectiviteit en veiligheid opdoseren	-	-	-	Bijwerkingen hogere dosis nsAH n.s. in vergelijking tot standaard dosering	75% van de ptn had ervaring met opdoseren. 40%, 42% en 54% rapporteerde significant voordeel van 2, 3, of 4 tabletten respectievelijk.	Ondersteuning aanbeveling om nsAH op te doseren.	Retrospectieve studie (recall bias)	

4.3 Leukotriënenreceptorantagonisten

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Patiëntenpopulatie In/exclusie	Studieopzet / Dosering /	Behandelduur (wkn)	Follow-up duur (wkn)	Uitkomstmaten	Bijwerkingen	Resultaten	Conclusie	Studie Limitaties*	Overige opmerkingen
Di Lorenzo et al. 2004	A2	RCT DB PC	160 ptn met CIU. (>6 wkn, >3 dagen/week klachten) 111 vrouw / 49 man leeftijd (range)18-69 jr. Pos. ASST exclusie criterium. Setting: Italië	Desloratadine 5mg (n=40) vs. montelukast 10mg (n=40) vs. Desloratadine 5mg + montelukast 10mg (n=40) vs. Placebo (n=40). Noodmedicatie: Loratadine 10mg	6	2	Effectiviteit: TSS (0-9): - jeuk (0-3) - aantal urticae (0-3) - afmeting grootste urtica (0-3) Impact ADL (0-3) Impact slaap (-0-3) Bijwerkingen Veiligheid (vitale functies, laboratoriumparameters, ECG)	Alle bijwerkingen 'mild'	MSK vs. Plc significant (<P 0,05) op TSS, aantal urticae, afmeting urticae en impact ADL DLS vs. MSK sign. voordeel DLS. DSL vs. DSL+MSK geen sign. verschillen.	Desloratadine effectieve therapie. Combinatietherapie geen duidelijk voordeel. Compliance beter bij desloratadine	Methode randomisatie, allocation of concealment en ITT niet beschreven. Ptn en onderzoekers geblindeerd, maar niet beschreven hoe. Hoge drop-out rate: 27 in montelukast, 35 in placebo. 160 ptn gerandomiseerd, onduidelijk hoeveel in analyse. Geen gestandaardiseerde uitkomstmaten.	
Kosnik et al. 2011	A2	CT DB PC Cross-over	24 ptn met CIU resistent voor AH. Symptomen >2 jaar 16 vrouw/8 man Leeftijd gem. 45 ± 13 jaar.	Add-on Montelukast 10mg +vs. placebo Comedicatie: (loratadine, cetirizine of fexofenadine, montelukast, corticosteroïden)	2 wkn per behandeling, 7dgn wash-out tussen cross-over.	-	TSS: - aantal urticae - jeuk - impact slaap - aantal dagen met symptomen UAS7	-	Geen sign. verschillen MSK vs. Plc met UAS7 en TSS. Bij n=5 met ernstig CIU sign. voordeel MSK in TSS, niet met UAS7	Mogelijk voordeel montelukast voor kleine patiëntengroep met ernstig CIU.	Randomisatie niet beschreven. Dubbelblind: blinding niet beschreven. Relatief korte behandelduur Kleine patiëntenpopulatie. Geen ITT. 2 dropouts door non compliance. 24 ptn geselecteerd, 22 in analyse. UAS7 is retrospectief bepaald	

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Patiëntenpopulatie In/exclusie	Studieopzet / Dosering /	Behandelduur (wkn)	Follow-up duur (wkn)	Uitkomstmaten	Bijwerkingen	Resultaten	Conclusie	Studie Limitaties*	Overige opmerkingen
Wan et al. 2009	B	RCT SB PC	120 ptn met CIU 74 vrouwen / 46 mannen Leeftijd 18 – 54 jaar Setting: Taiwan	(A) hydroxyzine 25mg + cetirizine 5 mg, 2dd vs. (B) hydroxyzine 25mg + famotidine 20 mg, 2dd vs. (C) hydroxyzine 25mg + montelukast 5 mg, 2dd vs. (D) placebo, 2dd. Comedicatie: onbekend	4 (1 week run-in)	-	Effectiviteit: UAS7 (respons gedefinieerd als UAS7 <25% vd baseline) VAS	Milde - matige sedatie bij 6 pt in groep C.	Groep C sign. verbetering UAS na 4 wkn; UAS van 35.2 naar 22.6 Respons: Groep A 23.3% Groep B 63.3% Groep C 53,5% respons Groep D 0%	Combinatie LTRA+H1 AH mogelijk meerwaarde . Combinatie H1+H2 meest effectief.	Enkelblinde studie. Methode Randomisatie en concealment of allocation niet omschreven. 13 dropouts placebo groep i.v.m. geen effect. Geen ITT. 120 gerandomiseerd, analyse week 4 n=59! Relatief kleine studiegroepen. Interpretatie lastig door gebruikt meerdere antihistaminica.	
Nettis et al. 2004	A2	RCT DB PC	81 ptn met CIU. 58 vrouwen / 23 mannen Leeftijd range 15 – 71 jaar. 37.5 ±12.3.	(A) desloratadine 5 +placebo vs. (B) desloratadine 5 mg+montelukast 10mg vs. (C) placebo. 1dd. Comedicatie: nee	6 (1 week run-in)	1 week wash-out met placebo.	TSS (max. 12): - Jeuk - Aantal urticae - Gem. grootte urticae - Aantal episodes VAS Kwaliteit van leven (DLQI) Bijwerkingen Veiligheid	Geen bijwerkingen	Groepen A en B vs. C sign. in alle uitkomstmaten. Groep A vs. B sign. voordeel voor groep B, behalve voor aantal episodes van urticaria.	Combinatietherapie effectief voor CU.	Methode Randomisatie en concealment of allocation niet omschreven. Geen ITT: 81 gerandomiseerd, 76 in analyse. 5 dropouts. Methode blinding beschreven; 'tablets encapsulated in a double-blind fashion, and sealed in envelopes' Geen gestandaardiseerde uitkomstmaten. Relatief kleine studiegroepen. 81 ptn gerandomiseerd, 76 in analyse.	

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Patiëntenpopulatie In/exclusie	Studieopzet / Dosering /	Behandelduur (wkn)	Follow-up duur (wkn)	Uitkomstmaten	Bijwerkingen	Resultaten	Conclusie	Studie Limitaties*	Overige opmerkingen
Erbagci et al. 2002	B	RCT SB PC Cross-over	30 ptn met CIU resistent voor H1-AH, H2-AH, prednison, terbutaline, kotifen, ciclosporine. Ook NSAID intolerantie en positieve ASST. 21 vrouw/ 9 man. Gem. leeftijd 42,8± 7.72 jaar. jaar. Range 30 – 56 jaar.	montelukast 10mg vs. placebo 1dd Noodmedicatie: cetirizine 10 mg/dag z.n.	6 / behadneling +2 wkn wash out tussen cross-over.	-	Effectiviteit: Verbetering UAS7 (0-42) Gebruik noodmedicatie	Geen ernstige bijwerkingen. Milde hoofdpijn bij n=5.	Sign. verbetering UAS MSK vs. Plc (P<0,001). Sign. minder cetirizine nodig tijdens MSK (P<0,001). 18 ptn MSK complete respons.	Montelukast effectief en veilig bij ptn met resistente CIU.	Enkelblinde studie, ptn geblindeerd maar verder niet beschreven. Methode Randomisatie en concealment of allocation niet omschreven. Erg kleine studiegroepen. Geen lost to follow-up, 30 gerandomiseerd, 30 in analyse.	
Godse et al. 2006	B	RCT	20 ptn met CIU 12 vrouwen/ 8 mannen Gem. leeftijd 31,2 jaar (20-60 jaar)	(A) montelukast 10mg vs. (B)cetirizine 10 mg. 1dd Comedicatie: onbekend	2	-	UAS	-	Verergering UAS groep A bij n=8/10 (gem. UAS 5.5). Groep B UAS gedaald van 4.5 naar 2.2.	Stop studie na 7 dagen vanwege verergering groep A, waarvoor beh. met cetirizine noodzakelijk.	Blinding niet beschreven. Stop studie na 7 dagen. Erg kleine studiegroep. Randomisatie M.b.v. 'randomization software', niet beschreven welke software.	
Nettis et al. 2001	B	CT DB	27 ptn met CIU. 23 vrouwen/ 4 mannen Leeftijd 20-74 jaar. Tevens ptn met positieve ASST.	(A) montelukast 10mg vs. (B) fexofenadine 180 mg. Comedicatie: Onbekend	4	-	TSS: - jeuk - erytheem - aantal urticae	-	TSS sign. verminderd in beide groepen. TSS A vs. B niet sign. TSS tijdens behandeling gemiddeld hoger in groep B.	Montelukast mogelijk effectief voor CIU.	Randomisatie niet beschreven. Blinding, lost to-follow-up, ITT niet beschreven. Kleine studiegroep Geen gestandaardiseerde uitkomstmaten.	

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Patiëntenpopulatie In/exclusie	Studieopzet / Dosering /	Behandelduur (wkn)	Follow-up duur (wkn)	Uitkomstmaten	Bijwerkingen	Resultaten	Conclusie	Studie Limitaties*	Overige opmerkingen
Reimers et al. 2002	A2	RCT DB PC Cross-over	52 ptn met CIU, bij een deel tevens luxerende triggers. 20 mannen / 26 vrouwen Leeftijd 18 – 74 jaar Setting: universitair centrum Zwitserland.	Zafirulukast 20mg 2dd vs. Plc Noodmedicatie: acrivastine (max. 8mg 3dd)	6 / behandeling	-	Effectiviteit: Jeuk, aantal kwaddels, impact slaap, ADL, noodmedicatie. Bijwerkingen Veiligheid	Geen bijwerkingen gerapporteerd, geen verandering in laboratoriumparameters	Zafirulukast vs. Plc n.s. voor geen vd uitkomstmaten. Niet effectief voor subset ptn. Alle ptn hadden noodmedicatie nodig.	Zafirulukast niet effectief bij behandeling CU.	Methode randomisatie, concealment of allocation., 'Providers zafirulukast in charge of blinding procedures' 46 ptn maakten studie af. Uitaal beschreven. 52 gerandomiseerd, 44 ptn in analyse. Geen gestandaardiseerde uitkomstmaten.	
Bagenstose et al. 2004	A2	RCT DB PC MC	95 ptn met CIU en suboptimale respons H1-AH (TES<5). Inclusiecriteria: suboptimale respons op cetirizine 10mg gedurende 1 week. 79 vrouwen / 16 mannen Leeftijd > 12	Add-on zafirulukast 20mg 2dd (n=48) vs. Plc. (n=47) Comedicatie: cetirizine 10mg 1dd. Noodmedicatie: diphenhydramine 25mg (max. 50mg 4dd)	3	-	Effectiviteit: Ernst urticaria (VAS) TES(0-10)	-	VAS: Zafirulukast vs Plc Sign. TES: Zafirulukast vs Plc n.s. ASST+: Zafirulukast vs. Plc sign.	Combinatietherapie met Zafirulukast mogelijk effectief bij ASST positieve ptn	Deel ptn ASST+. Randomisatie, concealment of allocation en blinding niet beschreven. 9 ptn lost to follow-up. ITT: 95 gerandomiseerd, 95 in analyse. Geen gestandaardiseerde uitkomstmaten. Relatief korte behandelduur.	
Pacor et al. 2001	A2	RCT DB PC	51 ptn met CU en voedselintolerantie en/of ASA 22 man / 29 vrouw Rang 15-75 jaar	Montelukast 10mg (n=17) vs. cetirizine 10mg (n=17) vs. placebo (n=17) 1dd Noodmedicatie: cetirizine 10mg	4	2	Effectiviteit: (0-3) Jeuk Kwaddels Angio-oedeem Impact op slaap Gebruik noodmedicatie	Alle bijwerkingen en 'mild', slaperigheid bij n=4(MSK), n=5 (CET) en n=7 (Plc).	Alle uitkomstmaten: MSK vs. CET P<0,001 MSK vs. PLc P<0,001	Montelukast effectief bij CU en voedselintolerantie en/of ASA	Methode randomisatie en concealment of allocation niet beschreven. Blinding: 'treatments prepared by the hospital pharmacy were not distinguishable from each other'. Geen dropouts. 51 gerandomiseerd, 51 in analyse.	

4.4 Omalizumab

Evidence tabel

Auteur, jaartal	Studie type	N (M/V)	Patiënten populatie In/exclusie	Studieopzet / Studiemedicatie / Dosering / Comedicatie	Behandeld uur	Follow- up duur (mndn)	Leeftijd	Uitkomstmaten	Overige opmerkingen
Saini et al. 2014 ASTERIA I, fase III	RCT DB PC MC	319 65-80% vrouw	Inclusie: - ptn met resistente CsU/CIU >8 wkn ondanks H1-AH. - UAS ≥16, ISS ≥8 - Leeftijd 12-75 jaar (Duitsland > 18) Exclusie: Fysische urticaria Aanwezigheid ziekte met symptomen van urticaria en/of angio-oedeem Gebruik orale corticosteroïden, hydrochloroquine, MTX, CsA, LTRA, H ₁ - of H ₂ -antihistaminica voorafgaand aan randomisatie.	Omalizumab 75mg (n=78) vs. 150mg (n=80) vs. 300mg (n=81) vs. Placebo (n=80) s.c. iedere 4 wkn. (1:1:1:1) Comedicatie: Week 1-12 pre-randomisatie medicatie toegestaan Week 13-24, 1 extra H1-AH toegestaan Noodmedicatie: Diphenhydramine 25mg, max 3dd / 24 uur	24 wkn <i>Primaire uitkomstmaten na 12 wkn</i>	16 wkn	75mg: 40,7 (15,2) 150mg: 41,1 (14,0) 300mg: 42,4 (13,2) Placebo: 40,4 (15,6)	- <i>Primaire uitkomst was de verandering in ISS in vergelijking met de baseline na 12 wkn.</i> Secondaire uitkomstmaten o.a.: - Verandering in UAS7 in vergelijking met de baseline - Proportie ptn met een complete respons (UAS7=0) - Proportie of ptn met een partiële respons (UAS7 <6) - Proportie angioedeem vrije dagen gedurende week 4 tot 12. - Verandering in kwaliteit van leven (CU-Q2oL) in vergelijking met de baseline	Uitgevoerd in 53 centra in de VS, Denemarken, Frankrijk, Duitsland, Italië, Polen, Spanje en Turkije.

Auteur, jaartal	Studie type	N (M/V)	Patiënten populatie In/exclusie	Studieopzet / Studiemedicatie / Dosering / Comedicatie	Behandeld uur	Follow-up duur (mndn)	Leeftijd	Uitkomstmaten	Overige opmerkingen
Maurer et al. 2011 X-QUISIT E, fase II	RCT DB PC MC	49 (11 M / 38 V)	Inclusie: - ptn met rCsU + IgE-anti-TPO - Leeftijd > 18 jaar - CU > 6 wkn ondanks antihistaminica. - Serum IgE Spiegel tussen 30IU/mL en 700 IU/mL - Serum specifiek IgE- anti TPO Spiegel ≥ 5.0 IU/mL of groter - UAS7>10 Exclusie: Acute urticaria, chronische diarree, nier dysfunctie, verhoogd IgE door andere reden dan allergie. Gebruik corticosteroïden, MTX, CsA of andere immunosuppressiva voor randomisatie.	Omalizumab 75-375mg (n=27) vs. placebo (n=22)(1:1) s.c. iedere 2-4 wkn (astma schema) Noodmedicatie: loratadine 10mg/dag / clemastine 1mg/dag	24 wkn <i>Primaire uitkomstmaat na 24 wkn</i>	-	Omalizumab : 39,1 \pm 9,0 Placebo: 42,3 \pm 15,0	- <i>Primaire uitkomstmaat verandering in UAS7 in vergelijking met de baseline.</i> Secundaire uitkomstmaat o.a.: - Verandering in kwaliteit van leven (DLQI / Skindex-29 / CU-Q2oL) - (ernstige) bijwerkingen	Alleen ptn met IgE-anti-TPO. Uitgevoerd in 16 centra in Duitsland.
Saini et al. 2011 MYSTIQUE, fase II	RCT DB PC MC	90 68% vrouw	Inclusie: - ptn met rCsU -Leeftijd: 12-75 (Duitsland > 18)jaar -UAS7 ≥ 12	Omalizumab 600 (n=21) vs. 300 (n=25)vs. 75mg (n=23) vs. placebo (n=21) (1:1:1:1) s.c. eenmalig Noodmedicatie: Diphenhydramine 25mg, max 3dd/24 uur	4 wkn <i>Primaire uitkomstmaat na 4 wkn</i>	12 wkn	40,8	- <i>Primaire uitkomstmaat was de verandering in UAS7 in vergelijking met de baseline.</i> - Secundaire uitkomstmaat o.a. de verandering in ISS in vergelijking met de baseline. - (ernstige) bijwerkingen	Effect enkele dosis. Uitgevoerd in VS en Duitsland

Auteur, jaartal	Studie type	N (M/V)	Patiënten populatie In/exclusie	Studieopzet / Studiemedicatie / Dosering / Comedicatie	Behandeld uur	Follow-up duur (mndn)	Leeftijd	Uitkomstmaten	Overige opmerkingen
Maurer et al. 2013 ASTERIA II, fase III	RCT DB PC MC	323 76% vrouw en	Inclusie: - ptn met rCsU (ondanks H1-AH) - 12-75 jaar (Duitsland > 18) - UAS7 ≥16, ISS ≥8 Exclusie: Fysische urticaria Gebruik orale corticosteroïden, hydrochloroquine, MTX, CsA, LTRA, H ₁ - of H ₂ -antihistaminica voorafgaand aan randomisatie.	Omalizumab 300mg (n=79) vs. 150mg (n=82) vs. 75mg (n=82) vs. placebo (n=79) (1:1:1:1) s.c. iedere 4 wkn Comedicatie: ptn bleven hun pre- randomisatie H1-AH gebruiken. Noodmedicatie: Diphenhydramine 25mg, max 3dd / 24 uur	12 wkn <i>Primaire uitkomstmaat na 12 wkn</i>	16 wkn		- <i>Primaire uitkomstmaat was de verandering in ISS in vergelijking met de baseline.</i> Secondaire uitkomstmaten o.a. - Verandering in UAS7 in vergelijking met de baseline - Proportie ptn met een complete respons (UAS7=0) - Proportie ptn met een partiële respons (UAS7 <6) - Proportie angioedeem vrije dagen in week 4 tot 12. - Verandering in kwaliteit van leven (DLQI / Skindex-29 / CU-Q2oL)	Niet alle resultaten uitkomstmaten weergegeven in artikel, maar in supplementary appendix. Uitgevoerd in de VS, Denemarken, Frankrijk, Duitsland, Italië, Polen, Spanje en Turkije.

Auteur, jaartal	Studie type	N (M/V)	Patiënten populatie In/exclusie	Studieopzet / Studiemedicatie / Dosering / Comedicatie	Behandeld uur	Follow-up duur (mndn)	Leeftijd	Uitkomstmaten	Overige opmerkingen
Kaplan et al. 2013 GLACIAL, fase III	RCT BD PC MC	335 71,9% vrouw	Inclusie: - ptn met rCsU (ondanks tot 4x dosering H1,H2 of LTRA) - CIU/CSU 6 mnd of langer; - Leeftijd: Range 12-75 jaar(Duitsland > 18 years) - jeuk en/of kwaddels > 6 wkn ondanks behandeling met H ₁ -antihistaminica, plus H ₂ -antihistaminica, LTRAs of een combinatie hiervan. - UAS7 ≥16 - ISS≥8 Exclusie: Fysische urticaria Gebruik orale corticosteroïden, hydrochloroquine, MTX, CsA, LTRA, H ₁ - of H ₂ -antihistaminica voorafgaand aan randomisatie.	Omalizumab 300mg (n=252) vs. placebo (n=83) (3:1) s.c. ledere 4 wkn Comedicatie: ptn bleven hun prerandomization H1-AH, H2-AH, LTRAs of een combinatie hiervan gebruiken. Noodmedicatie: diphenhydramine 25mg, max 3dd / 24 uur.	24 wkn <i>Primaire uitkomstmaat na 24 wkn, veiligheid na 12 wkn</i>	16 wkn	43,1 (14,1)	Primaire uitkomstmaten: - (ernstige)bijwerkingen Secundaire uitkomstmaten o.a.: - Verandering in ISS in vergelijking met de baseline - Verandering in UAS7 in vergelijking met de baseline - Verandering in UAS7 in vergelijking met de baseline - Proportie ptn met een complete respons (UAS7=0) - Proportie ptn met een partiële respons (UAS7 <6) proportie angioedeem vrije dagen in week 4 tot 12. - Verandering in kwaliteit van leven (DLQI / CU-Q2oL)	Uitgevoerd in Australie, Duitsland, Nieuw-Zeeland, Polen, Singapore, UK en VS.

Omalizumab: Summary of Findings table

Date: 2014-10-27

Question: Should omalizumab 300mg be used in chronic spontaneous urticaria?1,2,3

Settings: (Global and national) multicentre hospital trials

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance	Comments
No of participants (studies)	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Omalizumab 300mg	Control	Relative (95% CI)	Absolute			
Change in disease activity from baseline (treatment 4-24 weeks ⁴ ; measured with: Change in UAS7 from baseline; range of scores: 0-42; Better indicated by lower values)													
749 (5 studies ⁵)	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	464	285	-	MD 11.58 lower (13.39 to 9.77 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL	The MID of UAS7 lies between 9.5 and 10.5, therefore this difference of 11.58 is clinically important
Change in quality of life from baseline (treatment 12-24 weeks ⁴ ; measured with: Change in CU-Q2oL from baseline; range of scores: 0-115; Better indicated by lower values)													
703 (4 studies ⁶)	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	439	264	-	MD 13.12 lower (16.3 to 9.95 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL	
Adverse events (treatment 4-24 weeks ⁴ ; assessed with: Any adverse events during treatment)													
749 (5 studies ⁵)	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	342/464 (73.7%)	183/285 (64.2%)	RR 1.05 (0.96 to 1.16)	32 more per 1000 (from 26 fewer to 102 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL	
								48%		24 more per 1000 (from 19 fewer to 77 more)			
								86%		43 more per 1000 (from 34 fewer to 138 more)			
Complete response (treatment 4-24 weeks ⁴ ; assessed with: UAS7=0 or complete resolution of urticarial symptoms ⁸)													
749 (5 studies ⁵)	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	177/464 (38.1%)	16/285 (5.6%)	RR 6.44 (3.95 to 10.49)	305 more per 1000 (from 166 more to 533 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT	
								5%		272 more per 1000 (from 148 more to 475 more)			

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance	Comments
No of participants (studies)	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Omalizumab 300mg	Control	Relative (95% CI)	Absolute			
Partial response (treatment 4-24 weeks ⁴ ; assessed with: UAS7<6 or proportion of patients with 75% improvement in UAS7)													
700 (4 studies ⁹)	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	241/437 (55.1%)	36/263 (13.7%)	RR 4.08 (2.98 to 5.6)	422 more per 1000 (from 271 more to 630 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTA NT	
								9%		277 more per 1000 (from 178 more to 414 more)			
								20%		616 more per 1000 (from 396 more to 920 more)			
Angioedema free days (treatment 12-24 weeks ⁷ ; measured with: Proportion of angioedema free days; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)													
576 (3 studies ¹⁰)	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	372	204	-	MD 5.66 higher (2.55 to 8.76 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	NOT IMPORTA NT	
Begin of remission within 1 month - not measured													
- (0 studies)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		NOT IMPORTA NT	

1. Study Maurer 2011 used an 'asthma scheme' of omalizumab 75-375mg
2. All patients were patients with CSU who remained symptomatic despite treatment,
3. Study Maurer 2011 comprised patients with CSU and IgE autoantibodies against TPO with persistent symptoms despite standard antihistamine therapy
4. Subcutaneous injections of omalizumab or placebo every 2-4 weeks
5. Studies Saini 2014; Saini 2011; Kaplan 2013; Maurer 2011; Maurer 2013
6. Studies Saini 2014; Maurer 2011; Maurer 2013; Kaplan 2013
7. Subcutaneous injections of omalizumab 300mg or placebo every 4 weeks
8. Study Maurer 2011 assessed complete resolution of urticarial symptoms using investigator global assessment of symptoms
9. Studies Saini 2014; Saini 2011; Maurer 2013; Kaplan 2013
10. Studies Kaplan 2013; Maurer 2013; Saini 2014

4.5 Ciclosporine

Evidence tabel

Auteur, jaartal	Studie type	N (M/ V)	Patiënten populatie In/exclusie	Studieopzet / Studiemedicatie / Dosering / Comedicatie	Behandel- duur	Follow- up duur (maande n)	Leeftijd	Uitkomstmaten	Overige opmerkingen
Grattan et al. 2000	RCT DB PC MC	30 (24 V / 6 M)	Inclusie: - volwassen ptn met CIU ondanks behandeling met antihistaminica - positieve ASST Exclusie: - Fysische urticaria Overig: (virale) infecties, (huid)kanker - corticosteroïden gebruik in 2 wkn voorafgaand aan studie, gebruik antihypertensiva, nefrotoxische medicatie, of andere medicatie met interacties met CsA, voorgeschiedenis met epilepsie of alcohol-/ drugsmisbruik, diastolische bloeddruk > 90mmHg, serum creatinine, kalium of ureum boven normaalwaarde, bilirubine of leverwaarden > 2x normaalwaarde	(1) CsA N=20 (2) Placebo N= 10 CsA 4,0mg/kg/dag Afbouwschema: Nee Comedicatie: cetirizine 1dd 20mg Non-responders (n=17) kregen nog 4 wkn open-label CsA aangeboden.	4 wkn <i>Primaire uitkomst aat na 4 wkn</i>	6	(1) 32.5 (19- 72) (2) 33.5 (23- 60)	- <i>UAS7 Responders (reductie UAS7 <25% in vergelijking met de baseline)</i> - VAS jeuk - Serum HRA - ASST - Bijwerkingen	Alleen ASST positieve ptn. Korte behandelduur Hoog aantal 'withdrawals'(N=21)

Auteur, jaartal	Studie type	N (M/V)	Patiënten populatie In/exclusie	Studieopzet / Studiemedicatie / Dosering / Comedicatie	Behandeld uur	Follow-up duur (maanden)	Leeftijd	Uitkomstmaten	Overige opmerkingen
Vena et al. 2006	RCT DB PC MC	99 (M 42 / 57 V)	Inclusie: - Volwassen ptn met resistente CIU ondanks behandeling met cetirizine. - TSS (Breneman) ≥ 8 Exclusie: - Andere vormen urticaria - Contra-indicatie cetirizine en CsA - Relevante systemische aandoeningen	(1) CsA 16 wkn, N=31 (2) CsA 8 wkn + placebo 8 wkn, N=33 (3) Placebo 16 wkn, N=35 CsA 5,0mg/kg/dag dg 0-13, 4mg/kg/dag dg 14-27, 3,0mg/kg/dag v.a. dag 28. Afbouwschema: ja Comedicatie: cetirizine 10mg/dag a.n. Noodmedicatie: Ja, onduidelijk welke / hoeveel	16 wkn <i>Primaire uitkomstmaat na 8 wkn</i>	6	(1) 44,0 \pm 9,8 (2) 37,1 \pm 11,3 (3) 41,7 \pm 11,5	- <i>Verbetering Breneman severity score na 8 wkn.</i> Ook bepaald na 12 en 24 wkn - Kwaliteit van leven (DLQI) - Bijwerkingen - Gebruik noodmedicatie na 24 wkn	Setting: MC: 18 Italiaanse 'outpatient clinics'. Hoge uitval (CsA 16 wkn n=8, CsA 8 wkn n=13, placebo n=17)
Kessel et al. 2010	Prospectief cohort	120 (V / M onbekend)	Inclusie: - Ptn met 'severe' CU en onvoldoende respons op hoge dosis antihistaminica en/of H2-antagonisten. Exclusie: - Fysieke urticaria - Chronische infectie - Voedselintolerantie	Dosering CsA: 3mg/kg/dag voor 3 maand (bij voldoende respons en tolerantie afbouw tot 1 mg/kg/dag) Afbouwschema: ja Comedicatie: onbekend Noodmedicatie: H1-AH, onduidelijk welke en hoeveel	Variabel	12-120	Onbekend	- Breneman schaal totale score. - Complete respons (TSS=0) - Partiële respons (TSS 1-2) - Bijwerkingen - Lange termijn veiligheid	Setting: 'outpatient clinic' Israel
Colombo et al. 2006	Prospectief cohort	120 (53 M / 67 V)	Inclusie: - Ptn met CIU, resistent voor antihistaminica	Dosering CsA: dag 1-14 5 \pm 1 mg/kg/dag, dag 15-28 4 \pm 1 mg/kg/dag dg, 3 \pm 1 mg/kg/dag tot 6 maanden Afbouwschema: ja Comedicatie: onbekend Noodmedicatie: onbekend	Variabel <i>Primaire uitkomstmaat na 4 wkn</i>	6	44,9 \pm 13,5 jaar	- <i>Reductie Breneman score totale score week</i> - Secundair na 8 wkn en 6 maanden. - VAS en VRS jeuk - Veiligheid	Setting: MC 20 Italiaanse centra.

Ciclosporine: Summary of Findings table

Date: 2014-11-14

Question: Should cyclosporine (CsA) be used for chronic spontaneous urticaria?¹

Settings: Studies performed in the UK, Italy and Israel

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance	Comments
No of participants (studies)	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cyclosporine (CsA)	Control	Relative (95% CI)	Absolute			
Change in disease activity from baseline (treatment 4 weeks; measured with: change in UAS7 from baseline ; range of scores: 0-42; Better indicated by lower values)													
30 (1 study ²)	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	Very serious ³	none	20	10	-	MD 10.4 lower (17.33 to 3.47 lower)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL	Vena 2006 reported a reduction in Breneman severity score of 62.5% in CsA and of 23.3% in the controls
Change in quality of life from baseline (treatment 16; measured with: Mean % improvement of DLQI from baseline; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)													
66 (1 study ⁴)	randomised trials	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	Very serious ³	none	31	35	-	mean 34.1% higher (3.99% to 64.21% higher)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL	

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance	Comments
No of participants (studies)	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cyclosporine (CsA)	Control	Relative (95% CI)	Absolute			
Adverse events (treatment 3-6 months; assessed with: Any adverse events)													
66 (1 study ⁴)	randomised trials	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	Very serious ³	none	20/31 (64.5%)	16/35 (45.7%)	RR 1.41 (0.9 to 2.2)	187 more per 1000 (from 46 fewer to 549 more)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL	One observational study (Colombo 2006) reported a lower incidence of adverse events (17.5%).
								16%		66 more per 1000 (from 16 fewer to 192 more)			
								46%		189 more per 1000 (from 46 fewer to 552 more)			
Complete response (treatment 12 weeks; assessed with: Total symptom score =0)													
100 (1 study ⁶)	observational studies	serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	30/100 (30%)	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTA NT	RR not estimable
Partial response (treatment 4-12 weeks; assessed with: UAS to < 25% of baseline)													
30 (1 study ²)	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ³	none	8/20 (40%)	0/10 (0%)	RR 8.90 (0.57 to 140.31)	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTA NT	One observational study (Kessel 2010) reported a partial response of 32/100 (32%)
								0%		-			

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance	Comments
No of participants (studies)	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cyclosporine (CsA)	Control	Relative (95% CI)	Absolute			
Angioedema free days - not measured													
- (0 studies)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		IMPORTA NT	This outcome was not measured in any of the included studies
Begin of remission within 1 month (treatment 1 month; assessed with: Number of participants with partial response at 4 weeks)													
30 (1 study ²)	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ³	none	8/20 (40%)	0/10 (0%)	RR 8.90 (0.57 to 140.31)	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	NOT IMPORTA NT	
								0%		-			

1. Patients remained symptomatic despite treatment (mostly antihistamines)
2. Study Grattan 2000
3. Very wide confidence interval due to low sample size, optimal information size not met
4. Study Vena 2006
5. High risk of attrition bias; high overall drop-out rate (38%) and imbalance in drop-out rate between groups with an extremely high drop-out rate in the placebo group (49%)
6. Study Kessel 2010
7. Study population not adequately described, high drop-out rate (16.5%), no intention-to-treat analysis, comedication not adequately described

4.6 Orale corticosteroiden

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studie opzet	N=	Patiëntenpopulatie	Interventie (incl. duur)	Controle (incl. duur)	Uitkomstmaten	Follow-up duur	Resultaten	Overige opmerkingen
Asero et al. 2010	C	Retrospectief on-gecontroleerd	86	Ptn met CU . Fysische urticaria uitgesloten 16 mannen/ 74 vrouwen Leeftijd 22-85 jaar, gemiddelde 51 jaar.	Prednison 25mg/dag op dag 1,2 en 3; 12.5mg/dag op dag 4,5 en 6; 6.25 mg/dag op dag 7, 8,9,10. Duur 10 dagen Co-medicatie: Cetirizine 10mg, loratadine 10mg, ebastine 10mg, desloratadine 5mg of levocetirizine 5mg dagelijks.	n.v.t.	Effectiviteit: Complete remissie (geen of minimale urticaria 4 wkn na stop prednison met alleen nog standaard dosering ns H1-AH)	4 wkn (na stop prednison)	In 40/86 (47%) ptn complete remissie 4 wkn na stop prednison. 35 ptn hadden goede respons maar vielen terug bij afbouwen dosis of na stop therapie. 9% resulteerde in complete remissie na tweede kuur prednison.	Uitkomstmaat niet-valide en subjectief bepaald. Alleen ptn niet reagerend op standaard dosering ns H1-AH. 4 ptn lost to follow-up. Studie uitgevoerd in een enkele perifere kliniek.
Paradis et al. 1996		Prospectief, dubbelblind, gerandomiseerd	19	14 /5 man met CSU zonder systemische steroïden gedurende 1 maand, klassieke H1 of H2 blokkers gedurende 72h en astemizole voor 6 wkn. leeftijd mediaan 43	Verkrijgen materiaal voor histamine secretie en histamine-releasing factor na methylprednisolon 32mg 1 dd of placebo gedurende 7 dagen	n.v.t.	Symptoomscore Hoeveelheid histamin-releasing factor (HRF) en histamine secretie in de huid	Geen	Significante daling symptoomscore na 7 dgn prednisolon. Onveranderde hoeveelheid histamine in placebo vs prednisolon; significante verlaging HRF in prednisolon groep	Symptoomscore niet gevalideerd Studie niet gericht op bepaling effectiviteit systemisch corticosteroiden maar op histamine en HRF in de huid bij CSU ptn. Lage ptn-aantallen

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studie opzet	N=	Patiëntenpopulatie	Interventie (incl. duur)	Controle (incl. duur)	Uitkomstmaten	Follow-up duur	Resultaten	Overige opmerkingen
Grattan et al, 2003		Prospectief, gecontroleerde, open studie	17	CU ptn: 5 vrouw, 2 man, mediaan 35 jaar;	Antihistaminica gestaakt 7 dgn voor start studie, start loratadine van dag 2 tot 14; start prednisolon 0.6mg/kg max 40mg 1dd dag 12 tm 14. Duur studie: 14 dagen	10 gezonde controle (6 vrouw, 4 man, mediaan 39 jaar) bestaande uit medewerkers ziekenhuis	Ptn hielden een dagelijkse UAS bij en ondergingen op dag dat 1, 8 en 14 meerdere venapuncties ter bepaling van de variatie van basofielen aantallen in het bloed over de dag en onder invloed van de geneesmiddelen. UAS score ASST BHRA Manual basophil-count	Geen	Significante verbetering van UAS na inname loratadine en verdere verbetering na inname prednisolon. Basofielen in bloed bij CU ptn in baseline al verlaagd, maar significante stijging hiervan na gebruik van prednisolon. Negatieve correlatie tussen UAS en aantallen circulerende basofielen.	Studie niet primair gericht op bepaling effectiviteit systemisch corticosteroiden Lage ptn-aantallen

Glossarium evidencetabellen

AAS: angio-oedeem activiteit score	MNW: mean number of wheals
ADL: algemeen dagelijks leven	MPS: mean pruritus score
AE-QoL: angio oedema quality of life	MTSS: mean total symptom score
AH: antihistaminica	MTX: methotrexaat
ASA: <i>acetylsalicylic acid</i> / acetylsalicylzuur	MSK: montelukast
ASST: autologous serum skin test	n.s.: niet significant
BHRA: basophil histamine release assay	n.v.: niet verricht
CET: cetirizine	OL: open-label
CIU: chronische idiopathische urticarial	PC: placebogecontroleerd
CsA: ciclosporine A	PGA: patient global assessment
CSU: chronische spontane urticaria	Plc: placebo
CU-Q2oL: chronic urticaria quality of life	Ptn: patiënten
CU: chronische urticaria	QoL: Quality of Life
DB: dubbelblind	rCSU: resistente chronische spontane urticaria
DLQI: dermatology life quality index	RCT: randomized controlled trial
DSL: desloratadine	RR: Relative risk
HAE: hereditair angio-oedeem	SEM: Standard error of measurement
H1-AH: H ₁ - antahistaminicum	SB: single blind / enkelblind
ICC: intraclass correlation	TES: treatment effectiveness score
ISS: itch severity score	TSS: total symptom score
ITT: intention to treat	UAS: urticaria activiteit score
LTRA: leukotriënen receptorantagonist	UAS7: urticaria activiteit score over 7 days
MC: multicenter	UCT: urticaria control test
MDC: minimal detectable change	USS: urticarial severity scale
MID: minimal important difference	VAS: visual analogue scale
	wkn: weken