

RICHTLIJN

Samenvatting richtlijn chronische spontane urticaria

M.C. Urgert¹, A.C. Knulst²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Correspondentieadres:

Drs. M.C. Urgert

Afdeling dermatologie

Universitair Medisch Centrum Groningen

Huispostcode AB20

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: m.c.urgert@umcg.nl

Aanleiding om de Nederlandse richtlijn Chronische spontane urticaria (CSU) te ontwikkelen was het recent verschijnen van een tweetal buitenlandse richtlijnen.^{1,2} In deze richtlijnen worden verschillende stepped-caremodellen gepresenteerd voor de behandeling. Omalizumab, een relatief nieuw geneesmiddel is in februari 2014 in Europa geregistreerd voor de behandeling van CSU. Dit middel, een monokonaal antilichaam laat in grote trials goede resultaten zien. Vanwege de relatief hoge kosten van dit middel en de verschillen tussen de gepubliceerde stepped-caremodellen is besloten zelf een stepped-caremodel te ontwikkelen voor de behandeling van CSU. De richtlijn laat de huidige stand van zaken zien wat betreft nomenclatuur, bepaling van ziektebelasting en behandeling van CSU.

NOMENCLATUUR

Volgens de nieuwe classificatie wordt chronische urticaria onderverdeeld in chronische spontane urticaria (CSU) en chronische induceerbare urticaria (CINDU).¹ Van chronische urticaria is sprake bij continue of terugkerende klachten van urticae en/of angio-oedeem gedurende meer dan zes weken. Van CSU wordt gesproken als de klachten niet worden geïnduceerd door specifieke triggers.

Urticaria is een veel voorkomende aandoening. De lifetime-prevalentie wordt geschat op 8,8% voor alle typen urticaria en 1,8% voor chronische urticaria.³ In de meerderheid van de gevallen wordt er geen uitlokkende factor gevonden. Naar schatting heeft

66-93% van de patiënten met chronische urticaria CSU.⁴

ZIEKTEACTIVITEIT EN KWALITEIT VAN LEVEN

Voor het bepalen van de ziekteactiviteit en voor het monitoren van het effect van therapie is een ziektespecifieke vragenlijst beschikbaar; de Urticaria Activiteit Score (UAS); gedurende één week wordt elke dag aangegeven in hoeverre klachten werden ervaren van jeuk (0-3) en aantal galbulten (0-3).⁵ De maximale score per week bedraagt 42 (figuur 1). De *minimal important difference* (MID) van de UAS7 is bepaald op 9,5-10,5.⁶ De MID is het kleinste verschil in score dat door patiënten als voldoende verbetering wordt beschouwd om verandering in behandeling te verantwoorden. De UAS7 is alleen geschikt voor patiënten met CSU.

Figuur 1. De UAS7.

| 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 samengevloede 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.

Voor angio-oedeem is de Angio-oedeem Activiteit Score beschikbaar (AAS).⁷ De vragenlijst bevat één tot vijf items: bij ontbreken van zwelling wordt slechts één item ingevuld, in geval van zwelling worden alle vijf items gescoord. De totaalscore kan

oplopen tot 15 punten. De MID voor de AAS is vastgesteld op 6,6-8,8. De AAS kan een waardevolle toevoeging zijn voor patiënten met symptomen van angio-oedeem.

Voor zowel CSU als angio-oedeem zijn nu naast algemene vragenlijsten ook ziektespecifieke kwaliteit-van-levenvragenlijsten ontwikkeld, maar nog niet in het Nederlands gevalideerd: CU-Q2oL (*Chronic Urticaria Quality of Life*) en AE-QoL (*Angio Edema Quality of Life*).^{8,9} De MID van zowel de CU-Q2oL als de AE-QoL moet nog vastgesteld worden, waardoor de klinische relevantie van een scoreverbetering momenteel nog moeilijk te duiden is. De dermatologiespecifieke vragenlijst *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) is gevalideerd voor patiënten met chronische urticaria.¹⁰

Een gecombineerde vragenlijst die zowel ingaat op ziekteactiviteit, kwaliteit van leven als effect van de therapie is de Urticaria Controle Test (UCT).¹¹ De UCT is een beknopte vragenlijst met slechts vier vragen. Deze vragenlijst wordt door de patiënt retrospectief ingevuld over de laatste vier weken. De score bedraagt 0-16 punten (figuur 2). Een score van 12 of hoger wordt beschouwd als voldoende ziekte controle. Deze vragenlijst is geschikt voor patiënten met CSU, CINDU en angio-oedeem.

BEHANDELING VAN CHRONISCHE SPONTANE URTICARIA

Stap 1: tweedegeneratieantihistaminica

De eerste stap in de behandeling van CSU is conform de internationale richtlijnen met de geregistreerde dosering van tweedegeneratieantihistaminica. Dit is een behandeling met goede werkzaamheid, een goed veiligheidsprofiel en lage kosten.

Stap 2: tweedegeneratieantihistaminica opdoseren tot maximaal 4x de standaarddosering

De tweede stap in het model is het ophogen van tweedegeneratieantihistaminica tot viermaal daags de standaarddosering (cetirizine 10 mg, desloratadine 5 mg, ebastine 10 mg, fexofenadine 120 mg, levocetirizine 5 mg, en rupatadine 10 mg). Dit wordt als veilig en effectief beschouwd en hier is in de praktijk inmiddels veel ervaring mee opgedaan. Literatuuronderzoek ondersteunt de voordelen voor het behandelen van CSU met hogere doseringen tweedegeneratieantihistaminica in vergelijking met de standaarddosering. In het geval van veel bijwerkingen kan men overwegen eerst te switchen naar een ander antihistaminicum alvorens op te doseren. Het voorschrijven van hoge dosis tweedegeneratieantihistaminica is off-label en dient altijd gepaard te gaan met uitleg over de therapie en mogelijke bijwerkingen.

In individuele gevallen kan switchen van het ene naar het andere tweedegeneratie-H1-antihistaminicum uitkomst bieden als er onvoldoende effect is van een tweedegeneratieantihistaminicum in 4x de

Urticaria Controle Test

Naam: _____ Datum: ____ . ____ . ____
 Geboortedatum: ____ . ____ . ____

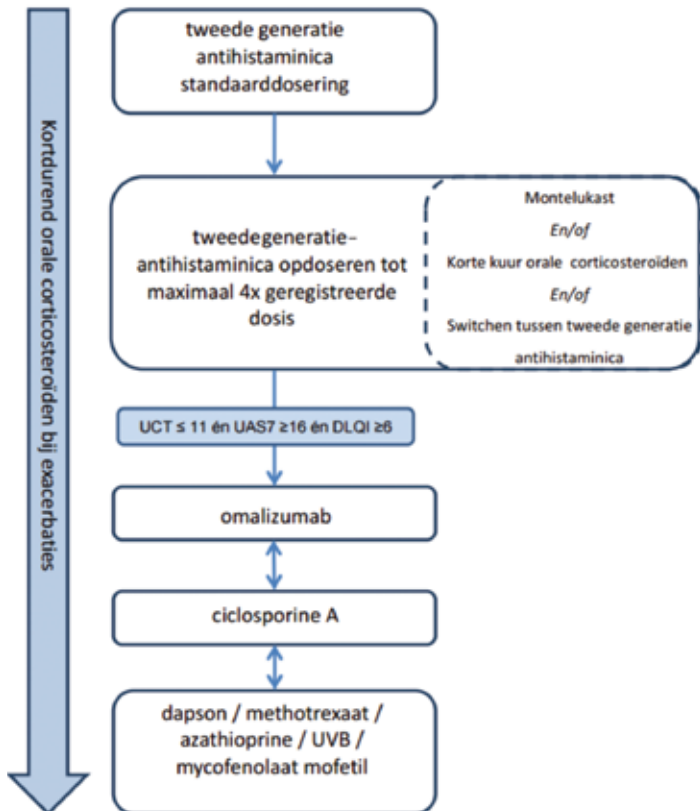
Inleiding: U hebt last van netelroos (urticaria). Aan de hand van de volgende vragen willen we uw huidige gezondheidssituatie in kaart brengen. Leest u elke vraag alstublieft goed door en kruist u vervolgens van de vijf antwoordmogelijkheden het antwoord aan dat het *meest op u van toepassing is*. Kijkt 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.

- 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
- In welke mate is uw **kwaliteit van leven** in de afgelopen 4 weken vanwege de urticaria beïnvloed?
 enorm behoorlijk redelijk nauwelijks helemaal niet
- 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
- 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.

Figuur 2. De Urticaria Control Test (UCT)¹¹ (overgenomen met toestemming van de auteurs en Moxie GmbH).



Figuur 3. Stepped-caremodel Nederlandse richtlijn Chronische spontane urticaria.

standaarddosering.¹² Ook met deze behandeling is in de praktijk veel ervaring opgedaan. Dit is geen aparte stap in het voorgestelde stepped-caremodel, maar wordt aanbevolen als aanvulling op de tweede stap (opdoseren tweedegeneratieantihistaminica) ondanks de lage kwaliteit van bewijs.

Vanwege de zeer lage kwaliteit van bewijs is behandeling met de leukotriënenreceptorantagonist montelukast geen aparte stap in het stepped-caremodel, maar wordt dit aanbevolen als aanvulling op stap 2. In individuele gevallen kan het off-label voorschrijven van leukotriënenreceptorantagonisten als aanvullende behandeling naast antihistaminica uitkomst bieden als behandeling van CSU. Monotherapie met montelukast wordt bij de behandeling van CSU niet aangeraden.

Er zijn aanwijzingen dat met een korte kuur corticosteroiden als aanvullende behandeling naast antihistaminica de ziekte mogelijk voor langere tijd (deels) onderdrukt kan worden, en zo dus voorkomen kan worden dat een volgende stap in het stepped-caremodel onnodig doorlopen wordt. Net als montelukast zijn orale corticosteroiden relatief goedkoop.

Op basis van de bovengenoemde argumenten pleit de werkgroep ervoor het voorschrijven van montelukast of een korte kuur orale corticosteroiden, of het switchen tussen de verschillende tweedegeneratieantihistaminica in het stepped-careplan op te nemen als optionele 'side-step' naast een opgedoseerd tweedegeneratieantihistaminicum. Deze aanbeveling wijkt af van de internationale richtlijnen.

Stap 3: omalizumab

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 onder andere mastcellen en basofiele granulocyten. Hierdoor neemt de hoeveelheid vrije IgE die beschikbaar is af en wordt tevens de receptorexpressie verminderd. Omalizumab is sinds februari 2014 ook geregistreerd als aanvullende therapie voor de behandeling van CSU bij volwassen en adolescenten (12 jaar en ouder) patiënten die onvoldoende reageren op behandeling met H1-antihistaminica. Grote dubbelblinde gerandomiseerde trials laten een hoge kwaliteit van bewijs zien voor een gunstig effect van omalizumab.¹³⁻¹⁷ Qua veiligheid is er hoge kwaliteit van bewijs dat er weinig bijwerkingen zijn te verwachten bij omalizumab. Ten slotte is omalizumab geregistreerd voor CSU.

De werkgroep adviseert niet te snel te starten met omalizumab vanwege de kans op spontane remissie. Over het algemeen wordt niet aanbevolen binnen een halfjaar na de eerste manifestatie van de ziekte te starten met omalizumab.

De werkgroep vindt dat in het doorlopen van de stap van opgedoseerde tweedegeneratieantihistaminica

naar omalizumab (of CsA) de ziekte-ernst in acht genomen moet worden. Het wordt aanbevolen te starten met omalizumab bij patiënten die onvoldoende reageren op opgedoseerde tweedegeneratieantihistaminica, met ten minste een matige ziekteactiviteit, gedefinieerd als UCT ≤ 11 , UAS7 ≥ 16 en DLQI ≥ 6 . Bij een duidelijke discrepantie tussen de vragenlijsten kan men hiervan afwijken.

In de internationale richtlijnen staat niets 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 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 acht weken en vervolgens zo mogelijk 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. In dit geval kan de dosis worden verhoogd of het interval worden verkort.
- Omalizumab is een aanvullende behandeling; de verhoogde dosis antihistaminica is de basis van de behandeling en deze wordt tijdens de behandeling met omalizumab gecontinueerd, mits dit door de patiënt wordt verdragen.

Stap 4: ciclosporine

Ciclosporine A (CsA) is een calcineurineremmer 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.

Qua effectiviteit is er lage kwaliteit van bewijs voor een gunstig effect van CsA.¹⁸⁻²¹ Qua veiligheid is er zeer lage kwaliteit van bewijs dat er weinig bijwerkingen zijn te verwachten. CsA is qua directe kosten goedkoper dan omalizumab, maar er zijn aanwijzingen dat de indirecte kosten (onder andere gelymateerd aan de bijwerkingen van het voorgeschreven middel) bij CsA hoger liggen dan bij omalizumab. Op basis van bovenstaande argumenten is er gekozen omalizumab in het stepped-caremodel vóór CsA te stellen.

Stap 5: overige behandelmethoden

Over overige behandelopties zijn slechts case reports of kleine observationele studies gepubliceerd. De werkgroep is van mening dat ondanks het minimale bewijs van bovengenoemde behandelingen er toch



nog wel een plek is in het stepped-carebehandelplan van patiënten met CSU.

Mochten omalizumab en CsA (stap 3 en 4) gecontraïndiceerd zijn, te veel bijwerkingen geven of onvoldoende effectief zijn, dan kan er in individuele gevallen als alternatief gekozen worden voor één van de overige middelen als diafenylsulfon (dapson), methotrexaat, UVB, azathioprine en mycofenolaat-mofetil.

BEHANDELING VAN CSU BIJ KINDEREN

Bij kinderen vanaf 12 jaar kan gebruikgemaakt worden van het voorgestelde stepped-caremodel voor volwassenen, met in achtname van de kinderdoseringen. Behandeling met stap 2 en verder dient plaats te vinden in de tweede lijn waarbij wordt geadviseerd dat deze wordt toegepast door artsen met ervaring met de behandeling van urticaria bij kinderen. Men dient er wel van op de hoogte te zijn dat al deze behandelingen off-label zijn.

Extra aandacht is vereist wanneer overwogen wordt de tweedegeneratieantihistaminica in drankvorm voor te schrijven vanwege toxiciteit van de hulpstof propyleenglycol in hogere doseringen. Bij tweevoudige dosering wordt de propyleenglycoltoxiciteitgrens al overschreden, de aanbevolen 4x geregistreerde (kinder)dosering overschrijdt dus ruimschoots deze toxiciteitgrens. Propyleenglycol zit als hulpstof in desloratadine, loratadine, rupatadine en cetirizine drank. Levocetirizinedrank is vrij van propyleenglycol. Zie de richtlijn voor meer informatie en een rekenvoorbeeld. Het alternatief is een (gedeeltelijke) toediening van het middel in tabletvorm.

ORGANISATIE VAN ZORG

Verwijs terug naar de eerste lijn wanneer een tweede- of derdelijnsbehandeling geen meerwaarde heeft boven behandeling door de huisarts met een advies ten aanzien van therapie en indicaties voor een nieuwe verwijzing of overleg.

LITERATUUR

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-7.
- Zuberbier T, Balke M, Worm M, et al. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:869-73.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317-30.
- Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777-80.
- Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, et al. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:20-4.
- Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 2013;68:1185-92.
- Baiardini I, Pasquali M, Braido F, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005;60:1073-8.
- Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012;67:1289-98.
- Lennox RD, and Leahy MJ. Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:142-6.
- Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1365-72, 1372.e1-6.
- Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:676-82.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
- Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202-9.
- Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.