



### Koude urticaria: welke behandeling geniet de voorkeur?

#### Referentie

Kulthanan K, Hunnangkul S, Tuchinda P, et al. Treatments of cold urticaria: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1311-31. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.02.005

#### Duiding

Laura Van Coile en Hilde Lapeere, Dienst Dermatologie, UZ Gent

Op basis van een methodologisch correct uitgevoerde RCT besloten we in Minerva dat het niet aangewezen is om orale corticosteroïden te associëren aan H1-antihistaminica voor de eerstelijnsbehandeling van acute urticaria zonder angio-oedeem (1,2). Een systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toonde aan dat H1-antihistaminica de symptomen van chronische spontane urticaria verbeteren in vergelijking met placebo, zonder superioriteit van één H1-antihistaminicum boven andere (3,4).

Een systematische review en meta-analyse onderzocht het effect van verschillende geneesmiddelen voor de behandeling van koude urticaria (5). Koude urticaria zijn een vorm van fysische urticaria. Wanneer de huid na blootstelling aan koude opnieuw opwarmt, verschijnen urticariële huidletsels en/of angio-oedeem (6). De symptomen ontstaan door vrijstelling van histamine en andere pro-inflammatoire mediators uit mestcellen met lokale vasodilatatie en extravasatie als gevolg. De diagnose wordt vaak gesteld met koudeprovocatietesten waarbij men gedurende 5 minuten de onderarm blootstelt aan een koude stimulus (zoals ijsblokjes of de **TempTest**) en na 10 minuten het resultaat afleest.

Twee onafhankelijke onderzoekers zochten in 3 elektronische databanken (PubMed, Scopus, Web of Science) naar studies waarbij men bij patiënten met koude urticaria het effect van een medicamenteuze behandeling vergeleek met een ander geneesmiddel en/of met placebo op **Critical Stimulation Time Threshold (CSTT)**, **Critical Temperature Threshold (CTT)**, volledige respons (geen urticaria na koude) en ongewenste effecten. Reviews, case reports en case series werden uitgesloten. Om de kwaliteit van de RCT's te beoordelen gebruikte men de **Cochrane Collaboration's tool**. Uiteindelijk includeerde men 16 studies waarvan 14 RCT's, 1 prospectieve en 1 retrospectieve observationele studie. Alle RCT's waren correct gerandomiseerd met concealment of allocation en werden dubbelblind uitgevoerd. Slechts in één RCT was er geen blinding van de effectbeoordelaars voorzien.

Om de respons op behandeling te objectiveren gebruikten 4 en 5 studies respectievelijk de **CSTT** en de **CTT**. Zowel een standaarddosis (N=1 studie met desloratadine 5 mg; n=60) als een hogere dosis (N=3 studies met desloratadine 20 mg en rupatadine 20 en 40 mg; n=274) weinig sederende H1-antihistaminica gaven een gemiddelde toename in CSTT van respectievelijk 1,2 (95% BI van 0,3 tot 2,1) en 1,7 (95% BI van 0,9 tot 2,4;  $I^2=67%$ ) minuten in vergelijking met placebo. Ook loratadine 10 mg, ceterizine 10 mg en ketotifen 10 mg leidden tot een statistisch significante toename van CSTT ten opzichte van de beginwaarde in een crossover niet-placebogecontroleerde RCT (7). Een standaarddosis (N=2 studies met desloratadine 5 mg en bilastine 20 mg; n=100) en een hogere dosis (N=4 studies met desloratadine 20 mg, rupatadine 20 en 40 mg en bilastine 40 en 80 mg; n=274) weinig sederende H1-antihistaminica, alsook omalizumab (N=1 studie met 150 en 300 mg; n=43) gaven een gemiddelde afname in CTT van respectievelijk 5,8 (95% BI van -8,5 tot -3,1;  $I^2=0%$ ), 7,2 (95% BI van -9,7 tot -4,8;  $I^2=62%$ ) en 9,0 (95% BI van -10,5 tot -7,4;  $I^2=0%$ ) graden Celsius in vergelijking met placebo. In de enige studie met omalizumab includeerde men 31 patiënten met koude urticaria sinds minstens 6 maanden die niet reageerden op een antihistaminicum. Patiënten kregen maandelijks 150 of 300 mg omalizumab en na 3 maanden was het effect op CTT in beide groepen statistisch significant gedaald ten opzichte van placebo (8). Uit een crossover-studie met 20 patiënten bleek dat voor bilastine het effect op CTT statistisch significant groter was met 80 mg dan met 20 en 40 mg (9). Ook met desloratadine was de respons op CTT statistisch significant groter met 20 mg dan met 5 en 10 mg in een RCT met 28 patiënten (10) en was de respons op CTT en CSTT groter met 20 mg dan met 5 mg in een crossover-studie met 30 patiënten (11). Met rupatadine kon men geen dosisafhankelijk effect op CTT en CSTT vaststellen (12). In vergelijking met placebo zag men meer remissie in de vorming van koude urticaria met antihistaminica en omalizumab (OR 13,1 met 95% BI van 7,2 tot 23,8; N=8 studies). Ook hydroxyzine leidde tot meer remissie dan placebo in een open-label RCT met slechts 12 patiënten (13). Met eenmalig 25 mg of 20 mg gedurende 3 tot 5 dagen prednison zag men geen effect op het ontstaan van koude urticaria met een koudeprovocatietest in een observationele studie met slechts 6 patiënten (14). In 8 studies rapporteerde men in totaal 118 milde ongewenste effecten. Hierbij

kwam slaperigheid het meest voor, vooral bij sederende antihistaminica. Er was geen verschil in voorkomen van ongewenste effecten tussen een standaard- en een hogere dosis weinig sederende antihistaminica. Tussen placebo en 150 of 300 mg omalizumab zag men geen verschil in het voorkomen van ongewenste effecten.

## Besluit

Uit deze systematische review met methodologisch correcte maar kleine RCT's kunnen we besluiten dat weinig sederende H1-antihistaminica effectief zijn voor de behandeling van koude urticaria, zowel op basis van objectieve als op basis van subjectieve parameters. Op vlak van levenskwaliteit zijn geen gegevens beschikbaar. De meeste H1-antihistaminica hebben meer effect bij een dubbele of viervoudige standaarddosering. In één RCT bleek omalizumab meer effect te hebben dan placebo.

## Voor de praktijk

De diagnose van koude urticaria wordt meestal gesteld op basis van de anamnese en provocatietests zijn zelden nodig om de diagnose te bevestigen (6). Door middel van een uitlokkingstest met een ijsblokje kan de diagnose gemakkelijk bevestigd worden. Het fenomeen blijft meestal enkele jaren aanhouden en de belangrijkste maatregel is het vermijden van uitlokkende factoren (6). Daarnaast kunnen weinig sederende H1-antihistaminica nuttig zijn (6). De hier beschreven systematische review bevestigt de gunstige risico-batenbalans van weinig sederende H1-antihistaminica. Initieel kan gebruik gemaakt worden van de standaarddoses gedurende enkele weken, maar wanneer de symptomen niet verbeteren, kan men de dosis tot het twee- tot viervoudige verhogen (6). De systematische review bevestigt dat hogere doses dan de standaarddoses H1-antihistaminica meer effectief zijn en nog steeds een gunstig veiligheidsprofiel vertonen. Bij ernstige spontane urticaria die refractair zijn voor een conventionele behandeling kan omalizumab gebruikt worden onder toezicht van een specialist (6). Uiteraard dient men bedacht te zijn op het feit dat het gebruik van omalizumab 150 mg om de 4 weken bij patiënten met koude urticaria duur en momenteel off-label is.

## Referenties

1. Coussens E, Lapeere H. Corticosteroïden nuttig voor de behandeling van acute urticaria? *Minerva* 2018;17(8):107-9.
2. Barniol C, Dehours E, Mallet J, et al. Levocetirizine and prednisone are not superior to levocetirizine alone for the treatment of acute urticaria: a randomized double-blind clinical trial. *Ann Emerg Med* 2018;71:125-31.e1. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2017.03.006
3. Cohen R, Fraipont B. H1-antihistaminica voor chronische spontane urticaria? *Minerva* 2016;15(1):17-20.
4. Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD006137.pub2
5. Kulthanan K, Hunnangkul S, Tuchinda P, et al. Treatments of cold urticaria: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1311-31. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.02.005
6. Netelroos (urticaria). Ebrpractinenet. Duodecim Medical Publications 2000. Laatste update 30/05/2017. Laatste contextnazicht 3/10/2017.
7. Villas Martínez F, Contreras FJ, López-Cazaña JM, et al. A comparison of new nonsedating and classical antihistamines in the treatment of primary acquired cold urticaria (ACU). *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992;2:258-62.
8. Metz M, Schütz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:864-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.043
9. Krause K, Spohr A, Zuberbier T, et al. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy* 2013;68:921-8. DOI: 10.1111/all.12171
10. Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, et al. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H(1)-antihistamine dose escalation. *Br J Dermatol* 2012;166:1095-9. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10822.x
11. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:672-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.12.008
12. Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are effective in reducing the symptoms of chronic cold urticaria. *Acta Derm Venereol* 2016;96:56-9. DOI: 10.2340/00015555-2150
13. Neittaanmäki H, Myöhänen T, Fräki JE. Comparison of cinnarizine, cyproheptadine, doxepin, and hydroxyzine in treatment of idiopathic cold urticaria: usefulness of doxepin. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:483-9. DOI: 10.1016/s0190-9622(84)70196-4
14. Black AK, Keahey TM, Eady RA, Greaves MW. Dissociation of histamine release and clinical improvement following treatment of acquired cold urticaria by prednisone. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:327-31. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1981.tb01221.x