

Corticosteroiden nuttig voor de behandeling van acute urticaria?

Referentie

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

Duiding

Emma Coussens en Hilde Lapeere, Dienst Dermatologie, UZ Gent

Klinische vraag

Versnelt het toevoegen van prednison aan antihistaminica de afname van jeuk bij patiënten met acute urticaria zonder angio-oedeem?

Achtergrond

Niet-sederende H₁-antihistaminica vormen de hoeksteen voor de behandeling van acute urticaria (1,2). Een korte kuur met orale corticosteroiden wordt aanbevolen om de ziekteduur en de activiteit van ernstige acute urticaria te reduceren (1,2). Tot op heden suggereerden slechts twee studies, één RCT en één cohortstudie, dat corticosteroiden effectief zijn voor de behandeling van acute urticaria (3,4). Er is dus dringend nood aan nieuwe gerandomiseerde gecontroleerde studies om het effect van corticosteroiden te bestuderen bij patiënten die met tweede generatie H₁-antihistaminica behandeld worden.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 100 patiënten van 18 jaar of ouder (mediaan 27 jaar) en een ongeveer gelijke geslachtsverdeling, die zich op de spoedgevallendienst van een universitair ziekenhuis presenteren met een acute gegeneraliseerde rash van ≤ 24 u, gekenmerkt door vluchtige kwaddels en jeuk
- exclusiecriteria: angio-oedeem, anafylaxie, koorts, gebruik van antihistaminica of corticosteroiden gedurende 5 dagen die voorafgingen aan de aanmelding op de spoedgevallendienst, bekende allergie voor de studiemedicatie, diabetes, chronisch respiratoir falen, cardiaal of renaal falen, actieve gastro-intestinale ulcera, zwangerschap of borstvoeding, inclusie in een andere studie.

Onderzoeksopzet

Prospectieve, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met twee parallelle groepen:

- interventiegroep (n=50): kreeg oraal levocetirizine 5 mg per dag gedurende 5 dagen + prednison 40 mg per dag gedurende 4 dagen
- controlegroep (n=50): kreeg oraal levocetirizine 5 mg per dag gedurende 5 dagen + placebo gedurende 4 dagen
- patiënten werden 1 uur na de eerste toediening van de medicatie klinisch opgevolgd op de spoedgevallendienst en de verdere opvolging verliep telefonisch op dag 2, 5, 15 en 21 na ontslag op de spoedgevallendienst.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verlichting van de jeuk 2 dagen na het bezoek op de spoedgevallendienst; gemeten op een numerieke schaal van 0 tot 10
- secundaire uitkomstmaten: volledig verdwijnen van de rash, percentage patiënten met herval, ongewenste effecten
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- follow-upgegevens waren beschikbaar op dag 2, 5, 15, en 21 voor respectievelijk 100, 88, 85 en 92 patiënten; 41 patiënten (82%) in de prednisongroep en 39 patiënten (78%) in de placebogroep voltooiden hun behandeling en waren op dag 21 beschikbaar voor follow-up
- 2 dagen na het bezoek op de spoedgevallendienst was de numerieke schaal voor jeuk gedaald tot 0 op 10 bij 62% van de patiënten in de prednisongroep versus 76% van de patiënten in de placebogroep (dus bij 14% met 95% BI van -31% tot 4% minder patiënten in de prednisongroep)
- 2 dagen na het bezoek op de spoedgevallendienst was de rash verdwenen bij 70% van de patiënten in de prednisongroep versus 78% van de patiënten in de placebogroep (dus bij 8% met 95% BI van -25% tot 9% minder patiënten in de prednisongroep)
- 15 patiënten (30%) in de prednisongroep en 12 patiënten (24%) in de placebogroep rapporteerden herval (dus 6% met 95% BI van -11% tot 23% meer in de prednisongroep)
- in beide groepen werden telkens bij 7 patiënten (14%) milde ongewenste effecten gerapporteerd; er waren geen ernstige ongewenste effecten in beide groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het toevoegen van prednison de symptomatische en klinische respons van acute urticaria op levocetirizine niet verbetert. Deze studie biedt dus geen ondersteuning voor de toevoeging van corticosteroiden aan H₁-antihistaminica als eerstelijnsbehandeling van acute urticaria zonder angio-oedeem.

Financiering van de studie

French society of Emergency Medicine, Toulouse University Hospital.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen van de auteurs verklaarde belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Zowel randomisatieproces als **concealment of allocation** zijn correct beschreven. Om zowel artsen als patiënten te blinderen gebruikte men identieke capsules voor prednison en placebo. De patiënten werden tijdens de follow-up opgebeld door steeds dezelfde onderzoeker die blind was voor de groepsverdeling en een numerieke schaal voor het objectiveren van de jeuk gebruikte. Op die manier kon men een belangrijke bron van **rapporteringsbias** vermijden. Om de meerwaarde van een bijkomende behandeling met corticosteroiden met voldoende **power** te kunnen aantonen berekende men een steekproefgrootte op basis van de resultaten van eerder onderzoek. Daarin werd aangetoond dat een complete remissie van acute urticaria na drie dagen te verwachten is bij 66% van de patiënten onder H₁-antihistaminica en bij 94% van de patiënten onder corticosteroiden (4) en dat het grootste verschil tussen H₁-antihistaminica en corticosteroiden plaatsvindt binnen de 2 dagen na de start van de behandeling (3). De onderzoekers haalden de vooropgestelde steekproefgrootte maar de succesratio voor prednison viel lager uit dan verwacht.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie kon geen toename in het verdwijnen van acute urticaria aantonen bij patiënten die naast een behandeling met H₁-antihistaminica een bijkomende behandeling met corticosteroiden kregen. Er was wel een grote studie-uitval wat de kans deed dalen om een effect van prednison te demonstrenen in de **intention-to-treat-analyse**. Een **per protocolanalyse** met exclusie van patiënten die de medicatie stopten of niet de toegewezen behandeling volgden, kon het uitblijven van een bijkomend effect met prednison echter wel bevestigen. Deze resultaten contrasteren met deze van eerder onderzoek waar wel een effect met corticosteroiden aangetoond kon worden. In een gelijkaardige gerandomiseerde gecontroleerde studie met slechts 43 patiënten op spoedgevallen zag men na 2 en 5 dagen wel een toename in symptomatische en klinische respons van acute urticaria op H₁-antihistaminica wanneer de patiënten 4 dagen prednison innamen. Het gunstige resultaat in deze studie zou echter het gevolg kunnen zijn van een minder goede respons op eerste generatie H₁-antihistaminica die men gebruikte (2). De andere studie was een niet-gerandomiseerde cohortstudie waaruit we weinig kunnen concluderen (4). Niettegenstaande de studie plaatsvond op spoedgevallen, zijn de resultaten waarschijnlijk wel extrapoleerbaar naar de eerste lijn omdat het gaat om patiënten met recent ontstane nog niet behandelde acute urticaria zonder angio-oedeem. Bovendien hadden ze eerder een lichte tot matige vorm van urticaria. De mediane score voor jeuk was 7 (IQR 5 tot 8) en mediaan was er ongeveer 30% (IQR 10 tot 50) van het lichaamsoppervlak aangedaan. Wat de extrapoleerbaarheid echter wel bemoeilijkt, is de sterk geselecteerde studiegroep. Van de 710 patiënten die in aanmerking kwamen voor de studie werden er uiteindelijk slechts 100 gerandomiseerd. 412 patiënten vielen uit na het toepassen van de exclusiecriteria. Daarvan hadden er 116 reeds H₁-antihistaminica of corticosteroiden gebruikt en bij 103 was de rash al langer dan 24 uur aanwezig.

Tot slot weten we niets over het effect van jeukstillende topica omdat men deze gegevens niet verzameld heeft. Door de randomisatie zal ook deze variabele vermoedelijk wel gelijk verdeeld zijn tussen beide studiegroepen.

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch correct uitgevoerde RCT kunnen we besluiten dat het als eerstelijnsbehandeling van acute urticaria zonder angio-oedeem niet aangewezen is om orale corticosteroiden te associëren aan H₁-antihistaminica.

Voor de praktijk

Als hoeksteen voor de behandeling van urticaria in de eerste lijn worden niet-sederende H₁-antihistaminica aanbevolen. Initieel gebruikt men een normale dosis tot wanneer de urticaria verdwenen zijn. Bij onvoldoende respons kan men de dosis tot het tweevoudige of viervoudige verhogen. Bij ernstige symptomen kunnen systemische corticosteroiden voorgeschreven worden. Deze aanbevelingen zijn grotendeels gebaseerd op consensus (1,2). De huidige studie toont aan dat het als eerstelijnsbehandeling van acute urticaria zonder angio-oedeem niet aangewezen is om corticosteroiden te associëren aan H₁-antihistaminica.

Referenties

1. Urticaria (netelroos). Duodecim Medical Publications. EBPracticeNet 30/05/2017.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87. DOI: 10.1111/all.12313
3. Pollack CV, Romano TJ. Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone. *Ann Emerg Med* 1995;26:547-51. DOI: 10.1016/S0196-0644(95)70002-1
4. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;76:295-7. DOI: 10.2340/0001555576295297