

H₁-antihistaminica voor chronische spontane urticaria?

Referentie

Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H₁-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 11.

Duiding

Ramon Cohen, Médecine générale; Bénédicte Fraipont, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van H₁-antihistaminica voor de behandeling van chronische spontane urticaria?

Achtergrond

Chronische spontane urticaria (CSU) is een aandoening waarbij zonder duidelijke reden jeukende zwellingen optreden gedurende minstens 6 weken. Sommige patiënten vertonen ook angio-oedeem (ogen, mond). Bij de ene patiënt zijn de symptomen erger dan bij de andere, maar de aandoening heeft een grote impact op de kwaliteit van leven (1). We bespreken hier het effect van de H₁-antihistaminica die vaak voorgesteld worden als behandeling.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- tot 3 juni 2014: Cochrane Skin Group Specialised Register, CCRCT, MEDLINE, EMBASE en PsycINFO via OVID; niet-gepubliceerde studies in studieregisters; manuele zoektocht in de referentielijsten van de gevonden artikels
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusie van RCT's die de werkzaamheid van H₁-antihistaminica voor chronische spontane urticaria vergeleken met placebo of met een andere behandeling (incl. een ander H₁-antihistaminicum) of die verschillende doses H₁-antihistaminica vergeleken
- 73 RCT's geselecteerd: studieduur minder dan 2 weken (N=18, korte termijn (KT)) of 2 weken (N=55, middellange termijn (MT)); alle studies vonden plaats in een tweedelijnssetting.

Bestudeerde populatie

- 9 759 patiënten ouder dan 12 jaar, met klinische diagnose van CSU sinds minstens 6 weken, meestal vrouwen
- exclusie van patiënten met immunocomplexe urticaria, papuleuze urticaria, angio-oedeem zonder papels of contacturticaria, cholinerge urticaria of een andere vorm van urticaria met een duidelijke oorzaak (bv. medicatie) en patiënten met een anti-inflammatoir syndroom (zeldzaam).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - proportie patiënten die na inname van antihistaminica volledig klachtenvrij waren
 - proportie patiënten bij wie een ‘goede’ of ‘uitstekende’ respons vastgesteld werd
 - proportie patiënten bij wie de kwaliteit van leven met minstens 50% verbeterd was
- secundaire uitkomstmaten:
 - ernstige ongewenste effecten die het stopzetten van de behandeling vereisten
 - mineure ongewenste effecten die geen behandelingsstop vereisten
 - proportie patiënten met herval binnen de maand na het stopzetten van de behandeling.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - proportie patiënten die volledig klachtenvrij waren: meer effect versus placebo voor cetirizine 10 mg (KT en MT) (RR 2,72; 95% BI van 1,51 tot 4,91) (sterk niveau van bewijskracht), levocetirizine 20 mg (KT) (zwak niveau van bewijskracht), levocetirizine 5 mg (MT) (zwak niveau van bewijskracht), desloratadine 20 mg (KT) (zwak niveau van bewijskracht) en 5 mg (MT) (zwak niveau van bewijskracht)
 - proportie patiënten met ‘goede’ of ‘uitstekende’ respons: meer effect versus placebo voor rupatadine 10 en 20 mg (MT) (zwak niveau van bewijskracht); geen statistisch significant verschil versus andere H₁-antihistaminica voor loratadine 10 mg versus cetirizine 10 mg (KT en MT), desloratadine 5 mg (MT), mizolastine 10 mg (MT), emedastine 2 mg (MT) of hydroxyzine 25 mg (KT); levocetirizine 5 tot 20 mg effectiever dan desloratadine 5 tot 20 mg ($p < 0,02$) en cetirizine effectiever dan fexofenadine ($p < 0,01$)
 - proportie patiënten met minstens 50% verbetering in kwaliteit van leven (N=2): geen statistisch significant verschil tussen loratadine 10 mg en mizolastine 10 mg
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significant verschil in aantal ernstige of mineure ongewenste effecten; geen gegevens beschikbaar over het aantal patiënten met herval.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat, in vergelijking met placebo, verschillende H₁-antihistaminica aan standaarddosering effectief zijn om de symptomen van CSU volledig te laten verdwijnen, maar geen enkel H₁-antihistaminicum is superieur aan een ander. Het niveau van bewijskracht is zwak door het beperkte aantal studies voor iedere vergelijking en het geringe aantal patiënten voor veel van de uitkomstmaten. Cetirizine 10 mg per dag was op korte en middellange termijn effectief voor de volledige genezing van urticaria. Er was geen statistisch significant verschil tussen de actieve interventie en placebo in het aantal patiënten dat de behandeling moest stopzetten omwille van ongewenste effecten. De bewijskracht voor een verbetering in kwaliteit van leven was onvoldoende.

Financiering van de studie

Queen’s Medical Centre, UK, National Institute for Health Research (NIHR), UK.

Belangenconflicten van de auteurs

Drie auteurs verklaren verschillende belangenconflicten te hebben, waarvan 1 auteur vergoedingen kreeg van verschillende farmaceutische firma’s; 2 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Drie auteurs zochten onafhankelijk van elkaar in de literatuur en 2 auteurs evalueerden de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies. Bij ontbrekende gegevens contacteerden ze

de auteurs van de RCT's. De definities zijn goed omschreven, net zoals de inclusie- en exclusiecriteria, maar 2 RCT's includeerden ook patiënten met atopische dermatitis. Twee auteurs onderzochten onafhankelijk van elkaar het risico van bias aan de hand van de gevalideerde Cochrane-methodologie. Bij discrepanties kwam een derde auteur tussenbeide. Er zijn geen **funnel plots** uitgevoerd. De meta-analyse includeert alleen RCT's (al dan niet dubbelblind). In slechts 12 van de 73 RCT's is de randomisatiemethode duidelijk beschreven, 14 RCT's zijn dubbelblind uitgevoerd. Het risico van bias is aanzienlijk in 37 RCT's: **attrition bias**, **detectiebias** en **selectieve rapporteringsbias**. De gegevensverwerking is goed omschreven en de primaire uitkomstmaten, namelijk de impact van de behandeling op de symptomen, zijn duidelijk gedefinieerd. Ook de statistische analyse is correct vermeld. De statistische heterogeniteit van de studies werd geëvalueerd met de **I²-test** (substantiële heterogeniteit indien I²>50%). Als een **intention to treat**-analyse niet mogelijk was, pasten de auteurs een **per protocolanalyse** toe. Ze voerden subgroepanalyses uit in functie van de interventieduur (kort of middellang). Door het kleine aantal studies met een laag risico van bias waren sensitiviteitsanalyses niet mogelijk. Het stroomdiagram van de studie is weergegeven volgens de PRISMA-aanbevelingen (2). Verschillende auteurs hadden belangenconflicten.

Interpretatie van de resultaten

De terminologie van chronisch spontane urticaria verwijst naar de symptomen en niet naar de pathogenese (1).

De meeste RCT's vonden plaats in de tweedelijnszorg (ziekenhuis, onderzoekscentrum, dermatologisch centrum) voor het grootste deel in Europa en de V.S. Japanse studies includeerden patiënten met CSU sinds 4 weken en zijn dus niet opgenomen in de hier besproken systematische review. De steekproefgrootte varieerde van <25 tot 886 patiënten per studie wat problemen stelt voor de homogeniteit tussen de studies. 12 verschillende H₁-antihistaminica werden geëvalueerd (hydroxyzine, feniramine, cetirizine, desloratadine, ebastine, emedastine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine, ketotifen, mizolastine en rupatadine). Slechts weinig RCT's gebruikten de uitkomstmaten die de auteurs van deze systematische review vooraf hadden vastgelegd. De kwaliteit van leven is maar in 5 RCT's geëvalueerd. De auteurs vergeleken 23 interventies, maar konden slechts voor 10 interventies een meta-analyse uitvoeren, waardoor de besluiten van de auteurs grotendeels gebaseerd zijn op de resultaten van individuele studies. De interventie duurde in geen enkele RCT langer dan 3 maanden, terwijl CSU jaren kan aanslepen (10 jaar bij 20% van de patiënten) en individueel sterk kan variëren (verschillende aanvallen per maand of per jaar, variabele duur, ...). Het is dus niet mogelijk om aanbevelingen te doen voor de aanpak op lange termijn. Acht RCT's excludeerden patiënten die vroeger niet reageerden op H₁-antihistaminica (selectiebias). Dat kunnen patiënten geweest zijn met meer ernstige CSU. Voor de meeste uitkomstmaten was het niveau van bewijskracht zwak tot matig. Het is dus mogelijk dat nieuwe, methodologisch correcte studies het hier vastgestelde effect in belangrijke mate zullen wijzigen.

Door de klinische heterogeniteit tussen de RCT's (op het vlak van populatie, interventie en uitkomstmeting) en door het gebrek aan gestandaardiseerde meetinstrumenten (3,4) is het niet mogelijk om betrouwbare conclusies te trekken uit deze meta-analyse. Er zijn ook onvoldoende gegevens over de ongewenste effecten van de behandeling om de balans te kunnen opmaken tussen de baten en de risico's.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont aan dat H₁-antihistaminica de symptomen van chronische spontane urticaria verbeteren in vergelijking met placebo, zonder superioriteit van één H₁-antihistaminicum boven een ander. Een verbetering op het vlak van kwaliteit van leven is nog niet aangetoond. Door de methodologische beperkingen van de studies en het onvoldoende aantal studies van goede kwaliteit laat deze systematische review niet toe om met een hoog niveau van bewijskracht aanbevelingen te formuleren voor de praktijk.

Voor de praktijk

Een eerste stap bij de aanpak van chronische spontane urticaria is de oorzaak opsporen en een differentiaaldiagnose opstellen. Twee richtlijnen (5,6) raden aan om bij chronische spontane urticaria correcte informatie te geven aan de patiënt en een individueel zorgplan op te stellen. De eerste keuze medicamenteuze behandeling bestaat uit niet-sederende H₁-antihistaminica aan de gebruikelijke dosis, maar mogelijk te verhogen tot 4 maal de gebruikelijke dosis. Indien de patiënt niet reageert op deze behandeling, is specialistische verwijzing noodzakelijk. Soms zijn gedurende een korte periode orale corticosteroiden vereist. De richtlijn van de World Allergic Organization in samenwerking met verschillende Europese verenigingen stelt voor om H₁-antihistaminica voor te schrijven voor de verbetering van de kwaliteit van leven (5). De resultaten van de hier besproken systematische review met meta-analyse stellen deze aanbevelingen niet in vraag, maar wijzen wel op het zwakke niveau van bewijskracht. Nieuw, methodologisch correct onderzoek is noodzakelijk en zou een impact kunnen hebben op de huidige aanbevelingen.

Referenties

1. Saini S. Chronic urticaria: clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis, and natural history. Uptodate. Last updated : January 2015.
2. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) website. <http://www.prisma-statement.org/>
3. Zuberbier T. A Summary of the New International EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines in urticaria. *World Allergy Organ J* 2012;5 Suppl 1:S1–5.
4. Jáuregui I, Ortiz de Frutos FJ, Ferrer M, et al. Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:80-6.
5. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial. *Allergy* 2009;64:1427–43.