Totstandkoming en methoden

NHG-Behandelrichtlijn Urticaria en angio-oedeem

Juli 2022

© Nederlands Huisartsen Genootschap,
Cluster Richtlijnontwikkeling

Nederlands
Huisartsen
Genootschap

Inhoudsopgave

1 Samenstelling werkgroep **3**

2 Inleiding **4**

2.1 Doel van de NHG-Behandelrichtlijn 4
2.2 Afbakening van het onderwerp 4
2.3 Werkwijze 4
2.4 Gebruikers van de richtlijn 4
2.5 Patiëntenperspectief 4
2.6 Presentatie 4
2.7 Implementatie 4
2.8 Juridische status van richtlijnen 4
2.9 Delegeren van taken 5
2.10 Inbreng van de patiënt 5
2.11 Belangenverstrengeling 5
2.12 Financiering 5

3 Methoden **6**

3.1 Ontwikkelproces 6
3.1.1 Knelpuntenanalyse 6
3.1.2 Opstellen van uitgangsvragen 6
3.1.3 Zoekstrategie en selectie van literatuur 6
3.1.4 Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs 6
3.1.5 Doelmatigheid 6
3.1.6 Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen 6
3.2 Commentaar- en autorisatiefase 6
3.3 Procedure voor herziening 7

4 Methoden en resultaten per detail **8**

4.1 Detail 18: Lokale anti-jeukmiddelen 8
4.2 Detail 19: Tweede generatie antihistaminica bij volwassenen 8

Bijlagen **29**

Bijlage 1 Uitgangsvragen 29
Bijlage 2 Zoekstrategieën 31
Bijlage 3 GRADE-evidenceprofielen 34

5 Literatuur **40**

1 Samenstelling werkgroep

De werkgroep bij behandelrichtlijnen wordt op bureauniveau vanuit de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG samengesteld.

Werkgroeplid	Affiliatie/instelling
Margriet Bouma	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts n.p.
Marjolein Dieleman	Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts
Marloes Minnaard	Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts
Suzanne van Putten	Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts
Arianne Verburg	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts
Monique Verduijn	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, apotheker
Tjerk Wiersma	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts n.p.
Iris Wichers	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts

De werkgroep werd ondersteund door de volgende medewerkers van het NHG:
- Lian Hielkema, medisch informatiespecialist
- Léonie Langerak, projectondersteuner
- Angélique van Kommer, projectondersteuner

Evert Karregat & Anja de Jong, aios huisartsgeneeskunde, droegen bij aan de onderbouwing over het ophogen van tweede generatie antihistaminica.

2 Inleiding

2.1 Doel van de NHG-Behandelrichtlijn

Deze behandelrichtlijn geeft aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met Urticaria en angio-oedeem.

2.2 Afbakening van het onderwerp

Het sterke vermoeden urticaria en/of angio-oedeem wordt in deze NHG-Behandelrichtlijn als uitgangspunt genomen voor het beleid. De gegevens in de paragrafen A*chtergronden* en *Diagnostiek* in de behandelrichtlijn zijn ontleend aan algemeen geldende en gangbare bronnen, zoals (multidisciplinaire) richtlijnen en recente overzichtsartikelen en leerboeken.
In deze richtlijn is uitgegaan van uitgangsvragen over beleid die de werkgroep aan het begin van het traject heeft vastgesteld.

2.3 Werkwijze

De ontwikkeling van de NHG-Behandelrichtlijn is gestart in 2018. In een vergadering heeft de werkgroep de conceptrichtlijn besproken. Daarvoor werd de literatuur systematisch samengevat en vertaald in aanbevelingen voor de praktijk (zie ook paragraaf 3.1). In 2022 is het detail over RAS-remmers (ACE-remmers en angiotensinereceptorblokkers) en de bijbehorende aanbeveling in de hoofdtekst herzien.

2.4 Gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is primair ontwikkeld voor huisartsen.

2.5 Patiëntenperspectief

De behandelrichtlijn is in de commentaarronde aangeboden aan de Patiëntenfederatie Nederland. Deze heeft de behandelrichtlijn zelf beoordeeld of voor commentaar voorgelegd aan de betrokken patiëntenorganisaties.

2.6 Presentatie

Deze versie van de NHG-Behandelrichtlijn is een inhoudelijke herziening van de oorspronkelijke FarmacoTherapeutische Richtlijn (FTR), met heldere en korte aanbevelingen en een transparante en expliciete verantwoording van de wijze waarop de aanbevelingen tot stand zijn gekomen.

2.7 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

2.8 Juridische status van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zo veel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven om kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Het persoonlijk inzicht van de huisarts is bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie kan beredeneerd afwijken van het beschreven beleid rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze behandelrichtlijn bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

2.9 Delegeren van taken

NHG-Behandelrichtlijnen bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, -ondersteuner of -verpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken, waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de behandelrichtlijnen daarvoor geen concrete aanbevelingen.

2.10 Inbreng van de patiënt

De NHG-Behandelrichtlijnen geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

2.11 Belangenverstrengeling

Alle werkgroepleden hebben, omdat zij werkzaam zijn bij het NHG, een KNAW Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling ingevuld. Geen van de werkgroepleden meldde belangenverstrengeling. De ingevulde belangenverklaringen zijn in te zien op www.nhg.org.

2.12 Financiering

Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft de totstandkoming van deze richtlijn gefinancierd.

3 Methoden

3.1 Ontwikkelproces

Het proces van het ontwikkelen van de behandelrichtlijn heeft plaatsgevonden volgens de handleiding 'Ontwikkelen van NHG-Behandelrichtlijnen (2016)' (zie www.nhg.org). Deze handleiding is een verkorte versie van en verwijst waar mogelijk naar de handleiding 'Ontwikkelen van NHG-Standaarden' (2014) (zie www.nhg.org).

3.1.1 Knelpuntenanalyse

Bij de start van het traject zijn knelpunten in beleid geïnventariseerd door de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS), afhankelijk van het onderwerp een wetenschappelijk vereniging en de werkgroep.

3.1.2 Opstellen van uitgangsvragen

Op basis van de knelpuntenanalyse zijn uitgangsvragen op het gebied van beleid geprioriteerd en bij voorkeur geformuleerd volgens het zogenoemde PICO-format (*patiënt, intervention, control, outcome*). Het overzicht van de uitgangsvragen is opgenomen in bijlage 1.

3.1.3 Zoekstrategie en selectie van literatuur

Voor elke uitgangsvraag voerde een informatiespecialist van het NHG een literatuursearch uit. Er is in eerste instantie gezocht naar systematische reviews (SR) en (buitenlandse) richtlijnen van goede kwaliteit die konden worden gebruikt voor de beantwoording van de uitgangsvragen. De gevonden literatuur werd gescreend op basis van titel en abstract. Op basis van consensus werd de meest relevante literatuur geselecteerd en de volledige tekst van het artikel aangevraagd.
De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden in Bijlage 2. (zie www.nhg.org).

3.1.4 Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs

Bij het beoordelen en beschrijven van het bewijs wordt gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van de interventies met speciale aandacht voor het bestaan van klinisch relevante verschillen tussen interventies. Waar relevant zijn de beoordeling en gradering van de kwaliteit van bewijs gedaan met GRADE.

3.1.5 Doelmatigheid

In deze richtlijn wordt ook aandacht besteed aan de doelmatigheid van de verschillende interventies. Kosten worden bij het proces van bewijs naar aanbeveling meegewogen door de werkgroep door aannames hierover te maken. Uitgangspunt daarbij is het NHG-Standpunt 'NHG-werkwijze keuze geneesmiddelen". Er zijn geen formele kosteneffectiviteit- of budget-impactanalyses gedaan.

3.1.6 Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen

Voor de twee gestructureerde PICO-vragen is op basis van de volgende criteria een aanbeveling opgesteld:

- voor- en nadelen van de interventie
- kwaliteit van bewijs
- waarden en voorkeuren van patiënten
- kosten
- aanvaardbaarheid
- haalbaarheid

De overige aanbevelingen zijn tot stand gekomen op basis van (informele) consensus binnen de werkgroep.

3.2 Commentaar- en autorisatiefase

Op 14 maart 2019 werd de conceptrichtlijn besproken in een focusgroep van de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS). Hierbij waren 9 huisartsen aanwezig.

Daarnaast werd commentaar op de behandelrichtlijn gevraagd van:
- Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM)
- Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)
- InEen
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Nederlandse vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB)
- Federatie Medisch Coördinerende Centra (FMCC)
- Stichting Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen
- Patiëntenfederatie Nederland
- Verenso vereniging van specialisten ouderengeneeskunde
- Domus Medica België
- Bijwerkingencentrum Lareb
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
- Huidpatiënten Nederland
- Vereniging voor Hereditair Angio Oedeem en Quincke's Oedeem

De NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) heeft tijdens de commentaarronde beoordeeld of de conceptrichtlijn antwoord geeft op de vragen uit het herzieningsvoorstel. Op 3 juli 2019 werd de behandelrichtlijn becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie (AC).
Op 11 mei 2022 heeft de NHG-Autorisatiecommissie (AC) de gedeeltelijke herziening van deze behandelrichtlijn becommentarieerd en geautoriseerd.

3.3 Procedure voor herziening

Deze behandelrichtlijn wordt periodiek herzien. Uiterlijk in 2024 bepaalt het NHG of deze richtlijn nog actueel is. De geldigheid van deze behandelrichtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten.

4 Methoden en resultaten per detail

4.1 Detail 18: Lokale anti-jeukmiddelen

Achtergrond
Van oudsher worden bij urticaria lokale middelen gebruikt die verzachtend en jeukstillend kunnen werken.

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van lokale middelen (zoals levomenthol, zinkoxide, carbomeerwatergel) bij jeuk door (acute/chronische) urticaria?

Cruciale uitkomstmaten

- ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk)
- kwaliteit van leven
- bijwerkingen

Methoden
Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed in september 2018. Zie voor de zoekstrategie het deel Totstandkoming en methoden bij de webversie van deze behandelrichtlijn op https://www.nhg.org.

Resultaten
Er werden geen onderzoeken gevonden die voldoen aan de uitgangsvraag.

Conclusie

De effectiviteit en veiligheid van lokale anti-jeukmiddelen bij (acute/chronische) urticaria is niet onderzocht.

4.2 Detail 19: Tweede generatie antihistaminica bij volwassenen

Achtergrond
Veel symptomen van urticaria worden primair gemedieerd door de werking van histamine op H_1-receptoren op endotheelcellen en op sensorische zenuwen. H_1-receptorantagonisten binden competitief aan H_1-receptoren, waarbij door histamine in gang gezette processen, zoals de verhoging van de capillaire permeabiliteit en daarmee oedeemvorming, geremd worden. Ook wordt de werking van histamine op zenuweinden inclusief opzwelling ('flare') en jeuk geremd.
Tot de groep tweede generatie antihistaminica behoren acrivastine, cetirizine, desloratadine, ebastine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine, mizolastine en rupatadine.
In verband met de sederende werking en anticholinerge bijwerkingen zijn de eerste generatie H_1 (sederende) antihistaminica geen middelen van voorkeur (zie detail 24).

Uitgangsvraag
Wat is de effectiviteit en veiligheid van tweede generatie antihistaminica (in standaarddosering) bij acute en/of chronische urticaria (en/of angio-oedeem) bij volwassenen?

Cruciale uitkomstmaten

- ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk, mate van angio-oedeem)
- bijwerkingen
- kwaliteit van leven

Methoden
Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed in september 2018. Zie voor de zoekstrategie Bijlage 2.

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

Er is 1 systematische review gevonden [Sharma 2015] en 1 na de zoekdatum van de SR gepubliceerde RCT [Hide 2018].

In de SR werden 73 RCT's (n=9759) geïncludeerd waarin de effectiviteit van H_1-antihistaminica vergeleken met placebo of een andere behandeling werd onderzocht. Ook werden verschillende doseringen van hetzelfde middel met elkaar vergeleken.

Alleen kinderen en volwassenen met chronische spontane urticaria (klachtenduur > 6 weken) werden geïncludeerd. De behandelduur werd verdeeld in ≤ 2 weken, 2 tot ≤ 3 maanden en > 3 maanden.

Primaire uitkomstmaten waren: volledige onderdrukking van de urticaria, een goede of excellente respons (niet gedefinieerd), ≥ 50% verbetering van kwaliteit van leven. Secundaire uitkomstmaten waren ernstige bijwerkingen (reden tot staken van de behandeling), geringe bijwerkingen, een recidief binnen 1 maand na staken van de behandeling. Geen van de RCT's is in de eerste lijn uitgevoerd.

In de RCT van Hide werden 277 patiënten met chronische spontane urticaria gerandomiseerd tussen behandeling met placebo, rupatadine 10 mg of 20 mg. De behandelduur bedroeg 2 weken. Primaire uitkomstmaat was de verbetering van de totale pruritus score (TPS, schaal 0-5) na 2 weken ten opzichte van baseline. Secundaire uitkomstmaten waren onder andere aantal kwaddels, kwaliteit van leven (DLQI) en bijwerkingen.

Kwaliteit van bewijs

De algehele kwaliteit van bewijs was zeer laag tot redelijk.

Er werd afgewaardeerd in verband met kans op vertekening, onnauwkeurigheid (lage patiëntaantallen, weinig events en brede betrouwbaarheidsintervallen) en financiering en/of uitvoering van het onderzoek door de fabrikant van het onderzochte antihistaminicum.

Effectiviteit

Desloratadine 5 mg vs. placebo

- *Volledige onderdrukking van de urticaria*:
  - < 2 weken: er was geen significant verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs: laag);
  - 2 weken – 3 maanden: de patiënten die desloratadine gebruikten hadden een grotere kans op volledig herstel: RR 37,00 (95%-BI 2,31 tot 593,70) (kwaliteit van bewijs: laag).
- *Kwaliteit van leven (> 50% verbetering):* verbetering desloratadinegroep: 34/49 (69,4% vs. placebogroep: 23/36 (63,9%); relatieve risico en betrouwbaarheidsinterval niet gekwantificeerd (kwaliteit van bewijs: zeer laag).
- *Kwaliteit van leven (DLQI-score (0-30))*: er was een significante, maar klinisch niet relevante verbetering op deze score in de desloratadine ten opzichte van de placebogroep: -6 vs. -2,2; p < 0,002) (kwaliteit van bewijs: zeer laag).
- *Kwaliteit van leven (VQ-Dermatoscore)*: er was een significante verbetering op deze score in de desloratadine- ten opzichte van de placebogroep: 18,5 versus 29,1; p = 0,009); klinische relevantie niet te beoordelen (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Levocetirizine 5 mg vs. placebo

- *Volledige onderdrukking van de urticaria*: patiënten die levocetirizine gebruikten hadden een grotere kans op volledig herstel:
  - < 2 weken: RR 6,50 (95%-BI 0,41 tot 104,06) (kwaliteit van bewijs: laag);
  - 2 weken – 3 maanden: RR 52,88 (95%-BI 3,31 tot 843,81) (kwaliteit van bewijs: redelijk).

Rupatadine 10 mg vs. placebo

- *Goede of excellente respons*: er was geen significant verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs: laag).
- *Jeuk* (total pruritus score): er was een klinisch relevante verbetering in de behandelgroep ten opzichte van de placebogroep (afname -3,230 vs. -1,273; verschil -1,956 (-2,412 tot -1,500) (kwaliteit van bewijs: laag).
- *Kwaliteit van leven:* er was een significante verbetering in de behandelgroep ten opzichte van de placebogroep (p < 0,001), de mate van verbetering is niet gekwantificeerd en de klinische relevantie is niet te beoordelen (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Loratadine 10 mg vs. placebo

- *Goede of excellente respons < 2 weken*: er was geen significant verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs: laag).

Cetirizine 10 mg vs. placebo

- *Volledige onderdrukking van de urticaria*: de patiënten in de behandelgroep hadden een grotere kans op volledig herstel: RR 2,72 (95%-BI 1,51 tot 4,91) (kwaliteit van bewijs: laag).

Ebastine 10 mg vs. placebo

- *Volledige onderdrukking van de urticaria*: er was geen significant verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs: laag).
- *Goede of matige respons:* er was een klinisch relevant verschil ten gunste van de ebastinegroep: ebastine 76/95 (80%); placebo 52/101 (51%); p < 0,001 (kwaliteit van bewijs: laag).

Fexofenadine 180 mg vs. placebo

- *Volledige onderdrukking van de urticaria:* er was geen verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs: laag).
- *Goede of excellente respons:* de patiënten in de behandelgroep hadden een klinisch relevante grotere kans op een goede of excellente respons 57/162 vs. 11/91; p < 0,001) (kwaliteit van bewijs: laag).

Bijwerkingen

Desloratadine 5 mg vs. placebo

Er was geen verschil in optreden van ernstige bijwerkingen (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Levocetirizine 5 mg vs. placebo

Geen van de patiënten in beide behandelgroepen rapporteerde ernstige bijwerkingen (kwaliteit van bewijs: laag).

Rupatadine 10 mg vs. placebo

- Alle bijwerkingen: bijwerkingen traden vaker op in de rupatadinegroep dan in de placebogroep: 20,9% vs. 8,5%; p-waarde niet gerapporteerd.

- Slaperigheid: slaperigheid kwam meer voor in de rupatadine- dan in de placebogroep: 11,0 % vs. 0%; p-waarde niet gerapporteerd.

Cetirizine 10 mg vs. placebo

Er was geen verschil in optreden van ernstige bijwerkingen (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Ebastine 10 mg vs. placebo

Er was geen verschil in optreden van ernstige bijwerkingen (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Conclusie

- Desloratadine en cetirizine lijken op de middellange termijn tot een klinisch relevante toename van de kans op volledige onderdrukking van de urticaria te leiden in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: laag).
- Desloratadine lijkt op de korte termijn niet tot een klinisch relevante toename van de kans op volledige onderdrukking van de urticaria te leiden in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: laag).
- Levocetirizine leidt waarschijnlijk op de middellange termijn tot een klinisch relevante toename van de kans op volledige onderdrukking van de urticaria in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: redelijk).
- Levocetirizine lijkt op de korte termijn tot een klinisch relevante toename van de kans op volledige onderdrukking van de urticaria te leiden in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: laag).
- Ebastine en fexofenadine lijken niet tot een klinisch relevante toename van de kans op volledige onderdrukking van de urticaria te leiden in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: laag).
- Het is onzeker of desloratadine en rupatadine tot een verbeterde kwaliteit van leven leiden in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: zeer laag).
- Rupatadine en loratadine lijken niet tot een grotere kans op een goede of excellente respons te leiden in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: laag).
- Fexofenadine lijkt tot een klinisch relevante grotere kans op een goede of excellente respons te leiden in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: laag).
- Ebastine lijkt tot een klinisch relevante grotere kans op een matige of goede respons te leiden in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: laag).
- Rupatadine lijkt tot een klinisch relevante afname van jeuk te leiden in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: laag).
- Het is onzeker of desloratadine, levocetirizine, cetirizine, ebastine en rupatadine tot meer bijwerkingen leiden in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: zeer laag).
- Tweede generatie antihistaminica bij acute urticaria en/of angio-oedeem zijn niet onderzocht in gepubliceerd onderzoek.

4.3 Detail 20: Tweede generatie antihistaminica bij kinderen

Achtergrond

Veel symptomen van urticaria worden primair gemedieerd door de werking van histamine op H_1-receptoren op endotheelcellen en op sensorische zenuwen. H_1-receptorantagonisten binden competitief aan H_1-receptoren, waarbij door histamine in gang gezette processen, zoals de verhoging van de capillaire permeabiliteit en daarmee oedeemvorming, geremd worden. Ook wordt de werking van histamine op zenuweinden inclusief opzwelling ('flare') en jeuk geremd.
Tot de tweede generatie antihistaminica behoren acrivastine, cetirizine, desloratadine, ebastine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine, mizolastine, en rupatadine.
In verband met de sederende werking en anticholinerge bijwerkingen zijn de eerste generatie H_1 (sederende) antihistaminica, geen middelen van voorkeur (zie detail 24).

Uitgangsvraag
Wat is de effectiviteit en veiligheid van tweede generatie antihistaminica bij acute en/of chronische urticaria (en/of angio-oedeem) bij kinderen?

Cruciale uitkomstmaten
- ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk, mate van angio-oedeem)
- bijwerkingen
- kwaliteit van leven

Methoden
Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed in september 2018. Zie voor de zoekstrategie Bijlage 2.

Resultaten
Beschrijving onderzoeken
Er is 1 RCT gevonden waarin antihistaminica werden onderzocht bij kinderen van 2-11 jaar met chronische spontane urticaria, al dan niet in combinatie met angio-oedeem.

In deze RCT werden 199 patiënten gerandomiseerd over 3 behandelgroepen: rupatadinedrank 1 mg/ml (afhankelijk van gewicht 2,5 ml of 5 ml), desloratadinedrank (0,5 mg/ml volgens standaarddosering) of placebo. De behandelduur bedroeg 6 weken [Potter 2016]. De primaire uitkomstmaat was de verandering van de gemodificeerde cumulatieve 7 dagen Urticaria Activity Score (UAS 7, hierin wordt door de patiënt elke dag het aantal urticaria en de ernst van de jeuk gescoord; een lagere score komt overeen met een lagere ziekte-activiteit) ten opzichte van de start van de behandeling. Secundaire uitkomstmaten waren de veranderingen in het gemiddelde aantal kwaddels, de gemiddelde pruritus score en de kwaliteit van leven (aan de hand van de Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI, een lagere score komt overeen met een betere kwaliteit van leven).

Er zijn geen onderzoeken gevonden naar antihistaminica bij acute urticaria of angio-oedeem.

Kwaliteit van bewijs
De algehele kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgewaardeerd in verband met:
- kans op vertekening: de randomisatiemethode en concealment of allocation is niet beschreven. De toedieningsvorm van placebo is niet beschreven.
- indirectheid: er staat niet beschreven in wat voor centra het onderzoek is uitgevoerd.
- overig: onderzoek is mede uitgevoerd door medewerkers van Uriach, de fabrikant van rupatadine.

Effectiviteit
Rupatadine of desloratadine vs. placebo
- *UAS 7*: de verbetering bij gebruik van antihistaminica ten opzichte van placebo was klinisch relevant (rupatadine -55,8%, desloratadine -48,4%, placebo -30,3%; $p < 0,001$).
- *aantal urticaria*: het aantal urticaria nam in de antihistaminicagroep meer af dan in de placebogroep (rupatadine -56,7%, desloratadine -49,4%, placebo -22,7%, $p < 0,001$).
- *jeuk*: er was een klinisch relevante afname in de rupatadine- ten opzichte van de placebogroep ($p = 0,005$), er was geen significante afname in de desloratadine- versus de placebogroep (rupatadine -56,8%, desloratadine -46,7%, placebo -33,4%).
- *kwaliteit van leven*: de verbetering bij gebruik van antihistaminica ten opzichte van placebo was klinisch relevant (rupatadine -58,6%, desloratadine -64,5%, placebo -26,7%; $p = 0,006$).

Rupatadine vs. desloratadine
UAS 7/jeuk/aantal urticaria/kwaliteit van leven: er was geen verschil tussen de behandelgroepen.

Bijwerkingen

Er traden 10 bijwerkingen op die gerelateerd werden aan de behandeling (n = 1 rupatadine, n = 5 placebo, n = 4 desloratadine).

Conclusie

- Rupatadine en desloratadine lijken tot een klinisch relevante verbetering te leiden in vergelijking tot placebo ten aanzien van UAS 7, aantal urticaria en kwaliteit van leven.
- Rupatadine lijkt tot een klinisch relevante afname van jeuk te leiden in vergelijking tot placebo.
- Er lijken geen klinisch relevante verschillen te zijn ten aanzien van jeuk tussen desloratadine en placebo.
- De effectiviteit en veiligheid van antihistaminica bij acute urticaria is niet onderzocht.

4.4 Detail 21: Antihistaminica dagelijks versus zo nodig

Achtergrond

In onderzoek is vooral het dagelijks gebruik van antihistaminica bij urticaria en/of angio-oedeem onderzocht. In de praktijk nemen echter veel patiënten antihistaminica 'zo nodig', dus alleen bij klachten, in.

Uitgangsvraag
Wat is de effectiviteit van niet-sederende antihistaminica (tweede generatie H_1-antihistaminica) zo nodig versus dagelijks gebruik bij urticaria (acuut/chronisch) en/of angio-oedeem?

Cruciale uitkomstmaten

- ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk, mate van angio-oedeem)
- kwaliteit van leven
- bijwerkingen

Methoden
Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed in september 2018. Zie voor de zoekstrategie Bijlage 2.
Resultaten
Beschrijving onderzoeken
Er werd 1 RCT gevonden die voldoet aan de uitgangsvraag [Grob 2009]]. In deze dubbelgeblindeerde RCT werden 106 patiënten met chronische spontane urticaria, met een goede respons op desloratadine 5 mg 1 dd gedurende 4 weken, gerandomiseerd tussen desloratadine 5 mg dagelijks versus dagelijks placebo gedurende 2 maanden. Beide groepen konden op de dagen met klachten een tablet nemen: de 'zo nodig'-groep desloratadine en de 'dagelijks gebruik'-groep placebo. De primaire uitkomstmaat was kwaliteit van leven, gemeten met de VQ Dermato (functioneren op 7 domeinen gedurende de voorgaande 4 weken, bijv. dagelijkse activiteiten, stemming, sociaal functioneren) en de Dermatoly Life Quality Index (DLQ1, functioneren op 10 items gedurende de voorgaande 7 dagen, bijv. jeuk/pijn, schaamte, kledingkeuze). Secundaire uitkomstmaten waren onder andere gebruik van 'rescue' medicatie, dagen met jeuk, staken van de behandeling in verband met falen van de behandeling, mate van controle van de ziekte (volledig herstel).

Kwaliteit van bewijs
De algehele kwaliteit van bewijs is laag; er werd afgewaardeerd in verband met onnauwkeurigheid in verband met het lage patiëntaantal, betrouwbaarheidsintervallen werden niet gerapporteerd. Daarnaast is mogelijk sprake van indirect bewijs: het onderzoek liep in 35 centra, het is niet duidelijk of dit eerste- of tweedelijnscentra zijn. Redactionele assistentie werd gefinancierd door de fabrikant van desloratadine. Belangenverstrengeling en eventuele invloed op de inhoud van de fabrikant worden niet vermeld.

Effectiviteit

Na zowel 4 als na 8 weken was de kwaliteit van leven (volgens VQ Dermato) bij dagelijks gebruik van desloratadine hoger dan bij 'zo nodig'-gebruik (respectievelijk p = 0,001 en p = 0,016).

De DLQ1 was 1 maand na randomisatie eveneens significant in het voordeel van de 'dagelijks gebruik'-groep in vergelijking tot de 'zo nodig'-groep (p = 0,001), aan het einde van de behandelperiode niet meer.

Het gemiddeld aantal dagen jeuk was in het voordeel van de dagelijks gebruik groep (6,3 dagen vs. 12,7 dagen; p = 0,012). Twee van de patiënten in de 'zo nodig'-groep staakten de behandeling in verband met falen van de behandeling; geen van de patiënten in de 'dagelijks gebruik'-groep staakten de behandeling.

Volledig herstel trad op bij 52,5% van de patiënten in de 'dagelijks gebruik'-groep versus 30,8% van de patiënten in de 'zo nodig'-groep.

Meer patiënten in de 'zo nodig'-groep gebruikten rescue medicatie dan de 'dagelijks gebruik'-groep (p = 0,005).

Bijwerkingen

19 patiënten in de 'zo nodig'-groep en 16 patiënten in de 'dagelijks gebruik'-groep rapporteerden minstens 1 bijwerking. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren nasofaryngitis en hoofdpijn.

Conclusie

- Desloratadine 'zo nodig' lijkt minder effectief dan desloratadine dagelijks bij chronische spontane urticaria (kwaliteit van bewijs: laag).
- De effectiviteit en veiligheid van antihistaminica zo nodig bij acute urticaria en/of angio-oedeem zijn niet onderzocht.

4.5 Detail 22: Ophogen antihistaminica

Achtergrond
Antihistaminica zijn een effectieve en veilige behandelingsmethode bij urticaria en/of angio-oedeem. Indien behandeling met de geregistreerde dosering tot onvoldoende verbetering van de klachten wordt in tweedelijns richtlijnen aanbevolen om antihistaminica op te doseren tot maximaal viermaal de standaarddosering [NVDV 2015, Zuberbier 2018].

Uitgangsvraag
Wat is de effectiviteit en veiligheid van een hogere dan de geregistreerde dosering van tweede generatie H_1-antihistaminica bij onvoldoende verbetering bij gebruik van de geregistreerde dosering bij urticaria en/of angio-oedeem (acuut/chronisch)?

Cruciale uitkomstmaten

- ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk, mate van angio-oedeem)
- kwaliteit van leven
- bijwerkingen

Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed in september 2018. Zie voor de zoekstrategie Bijlage 2.

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

Er is 1 SR gevonden en 3 RCT's [Guillen-Aguinaga 2016, Hoxha 2011, Juhlin 1988, Okubo 2013].

- In de SR werden 15 onderzoeken geïncludeerd, waarvan 9 onderzoeken (n = 1069; 8 observationeel, 1 RCT) het ophogen van antihistaminica onderzochten bij patiënten met chronische spontane urticaria en onvoldoende baat bij de standaarddosering. De follow-upduur varieerde van 3 tot 16 weken. Er werd gebruikgemaakt van 5 verschillende antihistaminica met verschillende doseringen en verschillende mate van ophogen (van verdubbeling tot verviervoudiging van de standaarddosering). De verschillende uitkomstmaten zijn door de auteurs van de SR gestandaardiseerd naar de Urticaria Activity Score (UAS score) voor jeuk (schaal 1-3) en voor de urticaria (schaal 1-3).

  De RCT van Staevska en het observationele onderzoek van Asero werden niet meegenomen in de analyse, omdat deze volgens de auteurs van de SR deze onderzoeken alléén 'known non-responders' op de standaarddosis includeerden. Aangezien deze patiëntengroep juist relevant is voor de beantwoording van de uitgangsvraag, bespreken we deze 2 RCT's apart.

- In de dubbelblinde RCT van Staevska (n = 80) werden patiënten met chronische urticaria (klachtenduur > 6 weken) die onvoldoende effect hadden op een standdaarddosering antihistaminica in een tertiair behandelcentrum behandeld met desloratadine of levocetirizine. Er werd gestart met de standaarddosering van 5 mg. Deze werd bij onvoldoende effect na een week opgehoogd naar 10 en zo nodig na nog een week 20 mg. Bij onvoldoende effect hiervan werd geswitcht naar 20 mg van het andere middel. Uitkomstmaten waren symptoomloos (geen jeuk of urticaria) gedurende de laatste 3 dagen van de behandeling, kwaliteit van leven, ongemak, slaperigheid en veiligheid [Staevska 2010].
- In het observationele onderzoek van Asero werden 22 patiënten met chronische urticaria, al dan niet in combinatie met angio-oedeem (mediane ziekteduur 27 maanden) met onvoldoende effect op de standaarddosering antihistaminica (minstens 2 verschillende) gedurende 1 week behandeld met cetirizine 10 mg en gedurende de tweede week met cetirizine 30 mg. Uitkomstmaat was de dagelijkse ernst van de symptomen (gemeten op de VAS schaal 0-10) en bijwerkingen.
- De RCT van Juhlin and Arendt was een dubbelblind cross-over onderzoek (n = 30). Patiënten met chronische spontane urticaria werden gerandomiseerd naar placebo of cetirizine 10 mg gedurende 15 dagen. Bij onvoldoende respons (n = 6) werden deze patiënten gerandomiseerd naar cetirizine 10 mg of 20 mg gedurende 15 dagen. De uitkomstmaat was de mate van verbetering ten opzichte van de uitgangssituatie op basis van 2 uitkomsten: een VAS-score en vierpuntsscore voor de ernst van erytheem, pruritus, urticaria en angio oedeem.
- De dubbelblinde RCT van Hoxha werd alleen gepubliceerd als conference artikel. Patiënten met chronische spontane urticaria werden in een academisch ziekenhuis gerandomiseerd naar placebo (n = 36), levocetirizine (n = 37) of desloratadine (n = 34). Bij de patiënten met onvoldoende effect werd de dosering wekelijks verdubbeld (5-10-20 mg). De enige gerapporteerde uitkomstmaat was het aantal patiënten dat 'symptoomvrij' werd.
- Okubo et al. verrichtten een prospectief gerandomiseerd, niet-geblindeerd onderzoek (n = 51) bij patiënten met urticaria (gemiddelde klachtenduur 211,4 dagen; SD 596,2 dagen) en bestond uit twee fases van elk 1 week. In de eerste fase kregen alle patiënten 10 mg cetirizine. In fase 2 werden de mensen zonder goed effect gerandomiseerd tussen cetirizine 20 mg (n = 9) of olopatadine 5 mg (n = 9). De uitkomstmaten waren verbetering van de ernst van de kwaddels (op vierpuntschaal op basis van impressie van patiënt) en jeuk (VAS-score, 0-10).

Kwaliteit van bewijs
De algehele kwaliteit van bewijs is zeer laag: in de SR werd afgewaardeerd in verband met kans op vertekening, inconsistentie, indirectheid en publicatiebias, zie de tabel [**tabel 8**] in Bijlage 3.

In de RCT's werd afgewaardeerd in verband met:
- Kans op vertekening: in Hoxha was de blindering onduidelijk en was er geen controlegroep. In Okubo was er eveneens geen blindering en geen controlegroep.
- Onnauwkeurigheid: het betreft lage patiëntaantallen, bij alle drie onderzoeken worden geen betrouwbaarheidsintervallen gegeven.
- Sponsoring/belangenverstrengeling: het onderzoek van Staevska is gesubsidieerd door de fabrikant van levocetirizine; in Hoxha en Juhlin wordt eventuele financiering/belangenverstrengeling niet gerapporteerd. Bij 2 auteurs van de SR van Guillén-Aguinaga is mogelijk sprake van belangenverstrengeling; zij ontvingen geld van verschillende farmaceuten.

De kwaliteit van bewijs van het onderzoek van Asero is zeer laag op grond van de observationele onderzoeksopzet en het lage patiëntaantal. Daarnaast werd het effect op de behandeling, zoals beschreven door de patiënt, niet geobjectiveerd en is het niet duidelijk wat als een goed effect op de behandeling werd beschouwd.

Effectiviteit
- SR Guilén-Aguinaga:
  - Aandeel verbetering (rate of respons) (7 observationele onderzoeken, n = 944): er was een klinisch relevant effect ten gunste van het ophogen: de gepoolde RR was 2,27 (95%-BI 1,68-2,269; NNT 2,27). 63,2% (95%-BI 57-69,6) van de patiënten met chronische spontane urticaria die niet reageerden op standaarddosering, reageerden wel op een hogere dosering antihistaminica.
- RCT Staevska:
  - Symptoomvrij worden: zowel hogere doses van desloratadine als levocetirizine gaven een significant grotere kans op symptoomvrij worden (p = 0,002 resp. p < 0,001; effectgrootte niet beschreven).
  - Meer dan 50% verbetering van ongemak: bij levocetirizine 5 mg bij 52% van de patiënten, 10 mg bij 65% van de patiënten, 20 mg bij 74% van de patiënten. Deze percentages bedragen bij desloratadine 5 mg 41%; bij 10 mg 56% en bij 20 mg 63%.
  - Meer dan 50% verbetering van de kwaliteit van leven: bij levocetirizine 5 mg bij 48% van de patiënten, bij 10 mg bij 58% van de patiënten en bij 20 mg bij 62% van de patiënten; deze percentages zijn bij desloratadine: 5 mg 20%, 10 mg 39%, 20 mg 46%.
- In het observationele onderzoek van Asero had geen van de patiënten baat bij 10 mg cetirizine, en slechts 1 van de 22 patiënten (5%) verbeterde aanzienlijk (mate van verbetering niet gekwantificeerd) op verhoging van de dosering cetirizine van 10 mg naar 30 mg.
- RCT Juhlin: 1 patiënte uit de '20 mg'-groep reageerde excellent (≥ 91% verbetering), 1 gemiddeld (31-50% verbetering) en 1 slecht (≤ 30% verbetering), van de '10 mg'-groep reageerden alle 3 patiënten gemiddeld (31-50% verbetering). Er is geen statistische analyse gedaan van deze resultaten.
- RCT Hoxha: 13 patiënten werden symptoomvrij op de standaarddosering (5 mg; 9 patiënten met levocetirizine en 4 desloratadine); dit was het geval bij 15 patiënten op 10 mg dosering (resp. 8 en 7 patiënten) en 23 patiënten op de 20 mg dosering (resp. 13 en 10 patiënten). Een hogere dosering (10 of 20 mg) was effectiever dan de standaarddosering: levocetirizine p < 0,001 en desloratadine p < 0,002; de effectgrootte en betrouwbaarheidsintervallen werden niet gerapporteerd.
- RCT Okubo, et al,: bij 6 van de 9 patiënten (66,7%) verbeterden of verdwenen de klachten met een dubbele dosering cetirizine, 1 verbeterde niet en 2 verslechterden. De verbetering was echter niet significant. Het percentage patiënten dat (relatief) tevreden was daalde van 66,7 naar 62,5%.

Bijwerkingen

In de SR worden geen bijwerkingen vermeld. Staevska meldt dat bij 75% van de patiënten die levocetirizine gebruiken geen verandering of verbetering van de slaperigheid meldt tijdens het onderzoek. Bij desloratadine was dit 55%. Er was geen significante toename van slaperigheid bij ophogen van de dosering. Ook kon er voor andere bijwerkingen geen relatie worden gevonden met ophogen van de dosering.

Het onderzoek van Juhlen et al. vermeldt alleen dat cetirizine geen significant sederend effect had. Hoxha et al. vermelden alleen dat het ophogen geen toename gaf van somnolentie en dat er geen ernstige bijwerkingen werden waargenomen. Okubo et al. rapporteren bij 2 patiënten in de '10 mg'-groep slaperigheid en bij 1 patiënt in de '20 mg'-groep. Het aantal patiënten was te laag om weinig frequente bijwerkingen op te sporen.

In het onderzoek van Asero had 59% van de patiënten die met 30 mg cetirizine werden behandeld klachten van vermoeidheid en slaperigheid. Er werd niet vermeld hoeveel patiënten deze bijwerkingen hadden bij de standaarddosering (10 mg).

Conclusie

Het is onzeker of het ophogen van tweede generatie antihistaminica bij chronische spontane urticaria effectief en veilig is bij onvoldoende reactie op de standaarddosis antihistaminica (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Het is niet onderzocht of het ophogen van tweede generatie antihistaminica bij acute urticaria effectief en veilig is bij onvoldoende reactie op de standaarddosis antihistaminica.

4.6 Detail 23: Switchen naar ander tweede generatie antihistaminicum

Achtergrond

De basis van de medicamenteuze behandeling bij urticaria zijn tweede generatie antihistaminica.

In tweedelijns richtlijnen wordt aanbevolen om antihistaminica op te hogen bij onvoldoende effect van de standaarddosering [NVDV 2015, Zuberbier 2018]. Het is de vraag of het switchen tussen antihistaminica ook zinvol kan zijn bij onvoldoende effect van de geregistreerde dosering van een tweede generatie antihistaminicum.

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van het switchen naar een ander tweede generatie antihistaminicum bij persisterende urticaria en/of angio-oedeem (acuut/chronisch) ondanks gebruik van de geregistreerde dosering van een antihistaminicum?

Cruciale uitkomstmaten

- ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk, mate van angio-oedeem)
- bijwerkingen
- kwaliteit van leven

Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed in september 2018. Zie voor de zoekstrategie Bijlage 2.

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

Er is 1 dubbelblinde RCT (n = 80) gevonden. Patiënten met chronische urticaria (klachtenduur > 6 weken) die onvoldoende effect hadden op een standdaarddosering antihistaminica werden in een tertiair behandelcentrum behandeld met desloratadine of levocetirizine. Er werd gestart met de standdaarddosering van 5 mg. Deze werd bij onvoldoende effect wekelijks opgehoogd naar 10 en 20 mg. Bij onvoldoende effect hiervan werd geswitcht naar 20 mg van het andere middel. Uitkomstmaten waren symptoomloos (geen jeuk of urticaria) gedurende de laatste 3 dagen van de behandeling, kwaliteit van leven, ongemak, slaperigheid en veiligheid [Staevska 2010].

Kwaliteit van bewijs
De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor indirectheid van bewijs (switchen bij onvoldoende effect van de 4 dd dosering in plaats van de standaarddosering). Daarnaast is afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid in verband met de lage patiëntaantallen, betrouwbaarheidsintervallen werden niet gerapporteerd. Ten slotte is het onderzoek gesubsidieerd door de fabrikant van levocetirizine.

Effectiviteit
Zeven patiënten van de 28 patiënten die onvoldoende reageerden op desloratadine 20 mg reageerden wel op levocetirizine 20 mg. Geen van de 18 patiënten die onvoldoende op levocetirizine 20 mg reageerden had baat bij desloratadine 20 mg. Het verschil tussen de middelen was significant ($p < 0,04$, effectgrootte en betrouwbaarheidsinterval niet gerapporteerd).
De uitkomstmaten ongemak en kwaliteit van leven werden niet beschreven voor deze vergelijking.

Bijwerkingen
De uitkomstmaten slaperigheid en veiligheid werden niet beschreven voor deze vergelijking.

Conclusie

- Het is onzeker of bij chronische urticaria het switchen tussen levocetirizine en desloratadine (beide in verhoogde dosering) tot verbetering van het aantal urticaria en de ervaren jeuk leidt (kwaliteit van bewijs: zeer laag).
- De effectiviteit en veiligheid van het switchen tussen tweede generatie antihistaminica in de standaarddosering bij acute en chronische urticaria (al dan niet in combinatie met angio-oedeem) is niet onderzocht.

4.7 Detail 24: Eerste generatie H_1-antihistaminica

Achtergrond

Antihistaminica van de eerste generatie dringen door in het centraal zenuwstelsel en kenmerken zich door een sederende werking. Ze kunnen onder meer ook cholinerge receptoren blokkeren.
De meest voorkomende bijwerkingen van antihistaminica van de eerste generatie zijn sufheid en slaperigheid. Andere uitingen van depressie van het centraal zenuwstelsel zijn duizeligheid, moeheid, apathie, spierzwakte, coördinatiestoornissen, oorsuizen en dubbelzien. Paradoxale stimulering van het centraal zenuwstelsel kan ook voorkomen, zoals euforie, nervositeit, verwardheid, prikkelbaarheid, slapeloosheid, tremoren, tachycardie en verhoogde neiging tot convulsies, vooral bij kinderen en ouderen. Sommige antihistaminica van de eerste generatie hebben ook anticholinerge bijwerkingen, zoals droge mond, droge keel, droge neus, hartkloppingen, hoofdpijn, accommodatieverlies en urineretentie.
De antihistaminica van de tweede generatie binden selectiever aan de perifere H_1-receptoren. Ze passeren de bloed-hersenbarrière niet of nauwelijks en zijn daardoor niet sederend. De tweede generatie antihistaminica hebben geen anticholinerge effecten [KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum 2019].
In verschillende (inter)nationale richtlijnen wordt aanbevolen om bij allergie geen eerste generatie sederende antihistaminica meer te gebruiken in verband met de kans op ernstige bijwerkingen en de beschikbaarheid van tweede generatie antihistaminica die deze bijwerkingen niet hebben, maar wel een goede werkzaamheid [NVDV 2015][Zuberbier 2018].

In de praktijk wordt vooral bij ernstige nachtelijke jeuk, ondanks een tweede generatie antihistaminicum, ook wel een eerste generatie antihistaminicum (zoals promethazine of hydroxyzine) voorgeschreven. De vraag is wat de effectiviteit en veiligheid hiervan zijn.

Uitgangsvraag
Wat zijn de effectiviteit en veiligheid van toevoegen van een sederend eerste generatie H_1-antihistaminicum bij onvoldoende verbetering bij gebruik van een tweede generatie H_1-antihistaminicumbij acute en/of chronische urticaria (en/of angio-oedeem)?

Cruciale uitkomstmaten

- ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk, mate van angio-oedeem)
- kwaliteit van slaap/nachtelijke jeuk
- bijwerkingen
- kwaliteit van leven

Methoden
Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed in september 2018. Zie voor de zoekstrategie bijlage 2.

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

Er is 1 SR gevonden [Sharma 2015]. Hierin werden 73 RCT's, n = 9759) geïncludeerd waarin RCT's werden geïncludeerd die de effectiviteit van H_1-antihistaminica vergeleken met placebo of een andere behandeling, en waarin verschillende doseringen werden vergeleken.

Alleen kinderen en volwassenen met chronische spontane urticaria (een klachtenduur > 6 weken) werden geïncludeerd. De behandelduur werd verdeeld in ≤ 2 weken, 2 tot ≤ 3 maanden en > 3 maanden.

Primaire uitkomstmaten waren: volledige onderdrukking van de urticaria, een goede of excellente reactie, ≥ 50% verbetering van kwaliteit van leven. Secundaire uitkomstmaten waren ernstige bijwerkingen (reden tot staken van de behandeling), geringe bijwerkingen, een recidief binnen 1 maand na staken van de behandeling.

Geen van de RCT's beantwoordt rechtstreeks de onderzoeksvraag door alleen patiënten met onvoldoende effect van een tweede generatie antihistaminicum te includeren. Wel zijn er in deze SR 6 RCT's geïncludeerd waarin een eerste generatie antihistaminicum met een antihistaminicum van de tweede generatie is vergeleken. Deze worden hier in meer detail beschreven:

- Monroe 1992: 203 patiënten met chronische urticaria werden gerandomiseerd naar behandeling met loratadine 10 mg 1x/dag, hydroxyzine 25 mg 3x/dag of placebo. De behandelduur bedroeg 12 weken. Uitkomstmaten waren het gemiddelde percentage afname van jeuk, percentage volledige onderdrukking van de symptomen, aantal urticaria, ernst van de jeuk en bijwerkingen [Monroe 1992].
- Breneman 1996: 188 patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met cetirizine 10 mg 1x/dag, hydroxyzine 25 mg 3x/dag of placebo. De behandelduur bedroeg 4 weken. Uitkomstmaten waren het aantal urticaria, jeuk en bijwerkingen [Breneman 1996].
- Kalivas 1990: 219 patiënten werden gerandomiseerd naar cetirizine 5 mg/dag (zo nodig op te hogen naar 20 mg/dag), hydroxyzine 25 mg/dag, zo nodig op te hogen naar 2 of 3x/dag of placebo. De behandelduur bedroeg 4 weken. Uitkomstmaten waren aantal en grootte van de urticaria, klachtenduur, aantal episoden en mate van jeuk en sedatie [Kalivas 1990].
- Staevska 2014: dubbelblinde cross-over trial (n = 24) waarin patiënten met chronische spontane urticaria die behandeld waren met systemische steroïden werden gerandomiseerd tussen

levocetirizine 15 mg/dag in combinatie met hydroxyzine 50 mg voor de nacht of levocetirizine monotherapie 20 mg/dag; na 5 dagen werd geswitcht naar de andere behandeling. Uitkomstmaten waren kwaliteit van leven (CU-Q_2oL, ernst van de symptomen (UAS (urticaria activity score), verstoring van de nachtelijke slaap (VAS 0-100) en slaperigheid overdag [Staevska 2014].

- Juhlin 1987: dubbelblinde cross-over trial waarin 18 patiënten in willekeurige volgorde behandeld werden met acrivastine 8 mg 3x/dag, clemastine 1 mg 3x/dag en placebo 3x/dag, allen gedurende 5 dagen. Tussen de verschillende behandelingen zat 2 dagen zonder medicatie. Uitkomstmaten waren jeuk, aantal urticaria, middel dat het naar mening van de arts en patiënt het beste werkte en slaperigheid.
- Salo 1989: cross-over trial (n = 21) waarin werd gerandomiseerd tussen acrivastine 8 mg 3x/dag, hydroxyzine 20 mg 3x/dag en placebo. Alle behandelingen duurden 5 dagen, tussen de behandelingen zat 2 dagen zonder medicatie. Uitkomstmaten waren aantal urticaria, jeuk en behandeling die het beste werkte volgens de patiënt en bijwerkingen [Salo 1989].

Kwaliteit van bewijs

De algehele kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd afgewaardeerd in verband met:

- Kans op vertekening: in geen van de RCT's werd de methode van randomisatie beschreven, onduidelijke *concealment of allocation* en blindering en de uitkomstmaten werden veelal door de patiënt zelf gescoord. In de RCT van Salo raakte 34% van de patiënten uit beeld tijdens de looptijd van het onderzoek.
- Indirectheid: de onderzoeken werden in de tweede lijn verricht; het betreft geen populatie die voldoet aan de uitgangsvraag (patiënten met onvoldoende effect op de behandeling met niet-sederende antihistaminica).
- Onnauwkeurigheid: er is sprake van een laag aantal patiënten in de RCT van Staevska, Juhlin en Salo. Niet altijd worden de effectgrootte en betrouwbaarheidsintervallen gerapporteerd.
- Overig: de RCT's van Juhlin, Staevska, Salo en Breneman werden gesponsord door de fabrikant van het onderzochte tweede generatie antihistaminicum. In de overige RCT's is eventuele sponsoring of belangenverstrengeling niet beschreven.

Effectiviteit

Loratadine vs. hydroxyzine

Op geen van de meetpunten was er een significant verschil tussen de behandelgroepen op de verschillende uitkomstmaten (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Cetirizine vs. hydroxyzine

In de RCT van Breneman waren er geen significante verschillen op de uitkomstmaten jeuk, aantal urticaria en klachtenduur (kwaliteit van bewijs: zeer laag).
In de RCT van Kalivas waren er geen significante verschillen op de uitkomstmaten aantal en grootte van de urticaria, klachtenduur, aantal episoden en mate van jeuk (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Acrivastine vs. clemastine

Er waren geen significante verschillen op de verschillende uitkomstmaten (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Acrivastine vs. hydroxyzine
Er waren geen significante verschillen op de verschillende uitkomstmaten (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Levocetirizine + hydroxyzine vs. levocetirizine
Er was geen significant verschil tussen de behandelgroepen op de uitkomstmaten kwaliteit van leven, ernst van de symptomen en verstoring van de nachtelijke slaap (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Bijwerkingen
Loratadine vs. hydroxyzine
Sedatie (loratadine vs. hydroxyzine resp. 7% vs. 49%), ernstige sedatie (resp. 0 vs. 10%) en droge mond (resp. 1 vs. 13%) kwamen significant vaker voor bij patiënten die hydroxyzine gebruikten dan bij patiënten die loratadine gebruikten ($p < 0,01$) (kwaliteit van bewijs: laag).

Cetirizine vs. hydroxyzine
In 2 RCT's (n = 261) was er geen significant verschil tussen de behandelgroepen op de uitkomstmaat staken van de behandeling in verband met bijwerkingen (cetirizine 0,78% vs. hydroxyzine 2,27%; RR 0,78 (95%-BI 0,25–2,45) (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Acrivastine vs. clemastine
Er was geen significant verschil in optreden van slaperigheid (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Acrivastine vs. hydroxyzine
Er was geen significant verschil in optreden van slaperigheid (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Levocetirizine + hydroxyzine vs. levocetirizine
Er was een gering, klinisch niet relevant verschil tussen beide behandelgroepen op de uitkomstmaat slaperigheid overdag (mediane VAS combinatiebehandeling vs. monotherapie: 5 vs. 0; $p = 0,030$) (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Conclusie

- Het is onzeker of levocetirizine monotherapie even effectief is als levocetirizine in combinatie met hydroxyzine voor wat betreft kwaliteit van leven, ernst van de symptomen en verstoring van de nachtelijke slaap (kwaliteit van bewijs: zeer laag).
- Het is onzeker of loratadine, cetirizine en acrivastine even effectief zijn als hydroxyzine voor wat betreft afname van de jeuk, ernst van de jeuk, duidelijke of volledige onderdrukking van de symptomen en aantal urticaria (kwaliteit van bewijs: zeer laag).
- Hydroxyzine lijkt vaker tot (ernstige) sedatie en een droge mond te leiden dan loratadine (kwaliteit van bewijs: laag).
- Het is onzeker of hydroxyzine en clemastine vaker tot slaperigheid leiden dan acrivastine (kwaliteit van bewijs: zeer laag).
- Het is onzeker of bijwerkingen bij hydroxyzine vaker tot staken van de behandeling leidt dan bijwerkingen bij gebruik van cetirizine (kwaliteit van bewijs: zeer laag).
- Het is onzeker of levocetirizine in combinatie met hydroxyzine vaker tot slaperigheid overdag leidt dan alleen levocetirizine (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

4.8 Detail 25: Orale corticosteroïden

Achtergrond

Corticosteroïden worden vaak voorgeschreven bij (exacerbaties van) urticaria. De effectiviteit hiervan bij deze indicatie is echter nauwelijks onderzocht.

Uitgangsvraag
Wat is de effectiviteit en veiligheid van toevoegen van orale corticosteroïden bij een exacerbatie van urticaria (acuut/chronisch)?

Cruciale uitkomstmaten

- ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk, mate van angio-oedeem)
- kwaliteit van leven
- bijwerkingen

Methoden
Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed in september 2018. Zie voor de zoekstrategie Bijlage 2.

Resultaten
Beschrijving onderzoeken
Er is 1 RCT en 1 retrospectief onderzoek gevonden [Barniol 2018].
In de RCT (n = 100) werd de effectiviteit van een vierdaagse kuur prednison (40 mg/dag) vs. placebo, beide toegevoegd aan levocetirizine (5 mg/dag), onderzocht bij patiënten die zich met acute urticaria (klachtenduur < 24 uur) op de spoedeisende hulp meldden. De primaire uitkomstmaat was jeuk na 2 dagen (schaal 0-10). Secundaire uitkomstmaten waren verdwijnen van huiduitslag na 2 dagen, 1 of meer opvlammingen binnen 5 dagen, bijwerkingen.

In het retrospectieve, ongecontroleerde, onderzoek (n = 750) werden patiënten met chronische urticaria al dan niet met angio-oedeem (klachtenduur ≥ 6 weken) met onvoldoende respons op eenmaal daagse dosering antihistaminica (cetirizine 10 mg, loratadine 10 mg, ebastine 10 mg, desloratadine 5 mg of levocetirizine 5 mg) gedurende 10 dagen met prednison (25 mg/dag, per 2 dagen gehalveerd) behandeld. Bij een tijdelijke respons kon deze kuur één keer herhaald worden. Onvoldoende respons op antihistaminica werd gedefinieerd als blijvende jeuk, terugkerende urticaria, aanzienlijk ongemak en slechte kwaliteit van leven. Een goede respons op prednison werd gedefinieerd als het (vrijwel) volledig afwezig zijn van urticaria met antihistaminica gedurende 1 maand na het staken van de prednison. De patiënten beoordeelden zelf de respons [Asero 2010].

Kwaliteit van bewijs
De kwaliteit van bewijs van de RCT is zeer laag: er is sprake van indirectheid van bewijs (patiënten op de spoedeisende hulp, nog niet behandeld met antihistaminica) en onnauwkeurigheid (lage patiëntaantallen, brede betrouwbaarheidsintervallen). De kwaliteit van bewijs van de resultaten uit de retrospectieve onderzoek is zeer laag vanwege het retrospectieve en ongecontroleerde karakter van het onderzoek. De respons op de behandeling werd niet geobjectiveerd, maar ontleend aan rapportage door de patiënt zelf; daarnaast ontbreken de baseline karakteristieken, wat een risico op bias geeft. Ten slotte is sprake van onnauwkeurigheid in verband met de wijde betrouwbaarheidsintervallen.

Effectiviteit
In de RCT was er geen significant verschil op de uitkomstmaat verdwijnen van jeuk (prednison vs. placebo: 62% vs. 75%; verschil -14%, 95%-BI -31 tot 4% verdwijnen van de huiduitslag (resp. 70 en 78%; verschil -8%, 95%-BI -25 tot 9%) en 1 of meer opvlammingen (resp. 30% vs. 24%; verschil 6%, 95%-BI -11 tot 23%).
In het observationele onderzoek reageerden 660 patiënten voldoende op behandeling met antihistaminica.
40 van de 86 patiënten (47%) die prednison kregen had een goede respons op 1 kuur prednison. 11 patiënten hadden onvoldoende respons op 1 kuur prednison en 35 patiënten een tijdelijke respons. 23 van de patiënten met een tijdelijke respons kregen een tweede kuur prednison (10 dagen); 8 patiënten hadden een goede respons op deze tweede kuur, 15 patiënten weer een tijdelijke respons.

Bijwerkingen
In de RCT was er geen significant verschil in bijwerkingen (prednison vs. placebo 12% vs. 14%). De gerapporteerde bijwerkingen waren vermoeidheid, sufheid, dyspepsie en slaapproblemen.
In het retrospectieve onderzoek werden bijwerkingen niet onderzocht.

Conclusie

- Het toevoegen van orale corticosteroïden aan antihistaminica bij acute urticaria lijkt niet effectief. (kwaliteit van bewijs: laag)
- Het is onzeker of het toevoegen van orale corticosteroïden aan antihistaminica bij chronische urticaria, met onvoldoende respons op een eenmaal daagse dosering antihistaminica, effectief is. (kwaliteit van bewijs: zeer laag)
- Het is niet onderzocht of het toevoegen van orale corticosteroïden aan een hogere dosering dan de geregistreerde dosering van antihistaminica bij een exacerbatie van (acute/chronische) urticaria en/of angio-oedeem effectief is.

4.9 Detail 26: H_2-receptorantagonisten

Achtergrond

Ongeveer 85% van de histaminereceptoren in de huid zijn van het H_1-type, ongeveer 15% van het H_2–type [Kaplan 2002]. Door toevoeging van een H_2-receptorantagonist aan een maximale dosering van een H_1-receptorantagonist (elders aangeduid met 'tweede generatie antihistaminicum'), zou theoretisch gezien een sterkere remming op kunnen treden van de histaminegeïnduceerde reactie.

Uitgangsvraag
Wat is de effectiviteit en veiligheid van toevoegen van H_2-receptorantagonisten bij acute en/of chronische urticaria (en/of angio-oedeem)?

Cruciale uitkomstmaten
- ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk, mate van angio-oedeem)
- bijwerkingen
- kwaliteit van leven

Methoden
Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed in september 2018. Zie voor de zoekstrategie Bijlage 2.

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

Er is 1 SR gevonden waarin de effectiviteit van H_2-receptorantagonisten werd onderzocht bij acute urticaria [Fedorowicz 2012]. Er werd geen onderzoek gevonden bij patiënten met chronische urticaria en/of angio-oedeem. In de SR zijn 4 RCT's geïncludeerd met in totaal 144 patiënten. Primaire uitkomstmaten waren deel van de patiënten waarbij de urticaria volledig verdwenen binnen 24 uur, wegblijven van de urticaria op de korte, middellange en lange termijn en bijwerkingen. Secundaire uitkomstmaten waren onder andere de kwaliteit van leven, mate van afname van symptomen (zoals jeuk) en de slaapkwaliteit.

- Lin 2000: bij 100 patiënten met acute verschijnselen van allergie (bijv. urticaria) werd de combinatie ranitidine en diphenhydramine (beide iv.) vs. diphenhydramine (iv.) onderzocht. De follow-upduur bedroeg 2 uur. 9 patiënten vielen uit na randomisatie.
- Pontasch 1993: bij 33 patiënten met urticaria (klachtenduur < 1 week) werden 3 behandelingen gedurende 5 dagen met elkaar vergeleken: diphenhydramine, fanotidine en cromoglicinezuur (alle oraal). De follow-upduur bedroeg 5 dagen. 13 patiënten vielen uit (loss to follow-up of non compliant).
- Runge 1992: 39 patiënten met allergische reacties (bijv. urticaria, jeuk) die zich op de SEH meldden werden gerandomiseerd over 3 groepen: diphenhydramine + placebo, cimetidine + placebo of diphenhydramine + cimetidine (alle intraveneus toegediend).

  De follow-upduur bedroeg 2 dagen.
- Watson 2000: 25 patiënten met acute urticaria (klachtenduur < 72 uur) werden gerandomiseerd tussen diphenhydramine of famotidine (beide intramusculair). De follow-upduur bedroeg 30 minuten.

Kwaliteit van bewijs

De algehele kwaliteit van bewijs is laag tot zeer laag; er werd afgewaardeerd in verband met indirectheid van bewijs: van de H_1-receptorantagonisten is alleen diphenhydramine onderzocht. Dit is in Nederland niet meer verkrijgbaar in verband met de sterk sederende werking. Daarnaast werden de middelen intramusculair of intraveneus toegediend. Het betreft tweedelijnsonderzoek: alle onderzoeken werden op de spoedeisende hulp verricht en er werden ook patiënten met andere uitingen van allergie onderzocht.

Daarnaast werd afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid in verband met de lage patiëntaantallen en wijde betrouwbaarheidsintervallen.

Ook was er kans op vertekening, vooral in het onderzoek van Pontasch, door het niet adequaat beschrijven van blindering en het grote aantal patiënten loss to follow-up (39%).

In geen enkele trial werd eventuele sponsoring of belangenverstrengeling beschreven.

Effectiviteit

Ranitidine + diphenhydramine vs. diphenhydramine

2 uur na toediening waren meer patiënten die behandeld werden met de combinatie klachtenvrij dan de patiënten die alleen diphenhydramine kregen(86 vs. 54%; RR 1,59; 95%-BI 1,07–2,36) (kwaliteit van bewijs: laag). Overige uitkomstmaten werden niet onderzocht.

Cimetidine + diphenhydramine vs. diphenhydramine

Alleen de uitkomstmaat klinisch significante verbetering van klachten werd onderzocht: de combinatiebehandeling was meer effectief (RR 2,02; 95%-BI 1,03–3,94) (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Famotidine vs. diphenhydramine
4 van de 7 patiënten in de diphenhydraminegroep had geen klachten meer na 24 uur, versus 1 van de 7 patiënten in de famotidinegroep [Pontasch 1993]. In de RCT van Watson was er geen verschil op de uitkomstmaat jeuk (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Bijwerkingen

Ranitidine + diphenhydramine vs. diphenhydramine

In beide groepen traden geen bijwerkingen op (kwaliteit van bewijs: laag).

Cimetidine + diphenhydramine vs. diphenhydramine

In de cimetidinegroep rapporteerden 2 patiënten een branderig gevoel ter plaatse van het infuus. In de combinatiegroep hadden 2 patiënten duizeligheidsklachten en 2 patiënten een branderig gevoel ter plaatse van het infuus.

Famotidine vs. diphenhydramine
In 2 RCT's waren er geen significante verschillen op de uitkomstmaat sedatie (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Conclusie

- De combinatie ranitidine en diphenhydramine iv. lijkt bij acute allergische verschijnselen (waaronder acute urticaria) vaker tot het geheel verdwijnen van de klachten te leiden binnen 2 uur na toediening dan diphenhydramine alleen (kwaliteit van bewijs: laag).
- Het is onduidelijk of er klinisch relevante verschillen zijn tussen cimetidine/famotidine in combinatie met diphenhydramine en diphenhydramine alleen bij acute urticaria.
- De effectiviteit en veiligheid van het toevoegen van H_2-receptorantagonisten aan H_1-receptorantagonisten bij chronische urticaria is niet onderzocht.

4.10 Detail 27: Montelukast

Achtergrond
Leukotriënen zijn betrokken bij de pathofysiologie van allergische reacties. De werking van leukotriënen kan worden geblokkeerd door leukotriënenreceptorantagonisten. In Nederland is alleen montelukast geregistreerd. Leukotriënenreceptorantagonisten zijn niet geregistreerd voor de behandeling van urticaria. In de tweedelijns richtlijn wordt aanbevolen om in individuele gevallen montelukast off-label als toevoeging aan een antihistaminicum voor te schrijven [NVDV 2015].

Uitgangsvraag
Wat is de effectiviteit en veiligheid van toevoegen van montelukast bij onvoldoende verbetering op een tweede generatie antihistaminicum bij urticaria en/of angio-oedeem (acuut/chronisch)?

Cruciale uitkomstmaten
- ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk, mate van angio-oedeem)
- kwaliteit van leven
- bijwerkingen

Methoden
Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed in november 2018. Zie voor de zoekstrategie Bijlage 2.

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

Er is 1 SR en 1 na de zoekdatum van deze SR gepubliceerde RCT gevonden [De Silva 2014, Sarkar 2017]. In de SR werden RCT's geïncludeerd waarin leukotriënen receptorantagonisten, al dan niet in combinatie met antihistaminica, werden vergeleken met placebo of antihistaminica bij patiënten met chronische urticaria. Een meta-analyse werd niet verricht in verband met de heterogeniteit tussen de onderzoeken. Drie RCT's onderzochten montelukast in combinatie met een tweede generatie antihistaminicum vs. een tweede generatie antihistaminicum alleen.

Kenmerken van deze onderzoeken:

- Di Lorenzo: in deze dubbelblinde RCT werden 160 patiënten gerandomiseerd over 4 behandelgroepen: desloratadine 5 mg/dag, desloratadine 5 mg/dag in combinatie met montelukast 10 mg/dag, montelukast 10 mg/dag en placebo. Zo nodig mocht loratadine worden gebruikt als rescue medicatie. De behandelduur bedroeg 6 weken. Uitkomstmaten waren een totale symptoomscore (0-9), bestaande uit jeuk, aantal urticae en afmeting van de grootste kwaddel. Daarnaast waren impact op slaap, algemeen dagelijks leven en het gebruik van noodmedicatie uitkomstmaten [Di Lorenzo 2004].
- Kosnik, et al.: in deze cross-over, dubbelblinde RCT werden 24 patiënten bij wie de symptomen onvoldoende waren onderdrukt door antihistaminica, behandeld met montelukast 10 mg of placebo, beide toegevoegd aan het antihistaminicum. Patiënten kregen de behandelingen gedurende 2 weken, met een 'washout' periode van 7 dagen. Uitkomstmaat was een symptoomscore, bestaande uit jeuk, impact op slaap en aantal urticaria. Retrospectief is ook de daarna gevalideerde Urticaria Activity Score (UAS, meet de ziekteactiviteit, kwaliteit van leven en effect van de behandeling) bepaald [Kosnik 2011].
- Nettis, et al.: in deze dubbelblinde RCT werden 81 patiënten gerandomiseerd naar desloratadine 5 mg plus placebo of desloratadine 5 mg in combinatie met montelukast 10 mg of alleen placebo gedurende 6 weken. Uitkomstmaten waren jeuk, aantal episoden met urticaria, aantal en grootte van de urticaria (samengevat in de totale symptoomscore) en kwaliteit van leven [Nettis 2004].
- In de dubbelblinde RCT van Sarkar werden 120 patiënten met chronische urticaria die onvoldoende baat hadden bij levocetirizine 5 mg gedurende 2 weken, gerandomiseerd naar levocetirizine 10 mg of levocetirizine 5 mg in combinatie met montelukast 10 mg gedurende 4 weken. Uitkomstmaten waren de urticaria activity score (UAS), de urticaria total severity score (TSS), kwaliteit van leven (gemeten met de Dermatology Life Quality Index, schaal 0-30, waarbij een hogere score een slechtere kwaliteit van leven representeert) en bijwerkingen.

Kwaliteit van bewijs

- Di Lorenzo**:** de kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgewaardeerd in verband met:
    - kans op vertekening: randomisatiemethode niet beschreven, hoog aantal patiënten dat behandeling staakt in verband met verergering van de symptomen in de placebo- en montelukastgroep (resp. 35 en 27 patiënten van de 40), aantallen niet gerapporteerd voor de andere groepen, onduidelijke concealment of allocation.
    - indirectheid: het onderzoek werd uitgevoerd op 2 poliklinieken van Academische ziekenhuizen en het betreft geen patiënten die eerder onvoldoende baat hadden bij antihistaminica.
- Kosnik: de kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgewaardeerd in verband met:
    - kans op vertekening: randomisatiemethode en concealment of allocation niet beschreven.
    - onnauwkeurigheid: lage patiëntaantallen, betrouwbaarheidsintervallen niet gerapporteerd).
- Nettis: de kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd afgewaardeerd in verband met:

- kans op vertekening: randomisatiemethode en concealment of allocation niet beschreven.
- indirectheid: niet beschreven of het eerste- of tweedelijns patiënten betreft en hoe zij eerder reageerden op behandeling met antihistaminica.
- onnauwkeurigheid: lage patiëntaantallen, effectgrootte en betrouwbaarheidsintervallen zijn niet beschreven.
- overig: eventuele belangenverstrengeling staat niet beschreven.

- Sarkar: de kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgewaardeerd in verband met:
  - indirectheid: de dosering levocetirizine is in de twee behandelgroepen verschillend.
  - onnauwkeurigheid: het betreft een laag aantal patiënten en betrouwbaarheidsintervallen werden niet gerapporteerd.

Effectiviteit

Montelukast + desloratadine 5 mg vs. placebo + desloratadine 5 mg

- *Di Lorenzo:* er waren geen verschillen op de verschillende uitkomstmaten (kwaliteit van bewijs: laag).
- Nettis:
- *jeuk:* in de combinatiegroep nam de jeuk meer af dan in de groep die alleen met desloratadine werd behandeld. De patiënten die behandeld werden met de combinatie met montelukast scoorden beter dan de placebogroep na 1, 4 en 7 weken: afname van jeuk na 7 weken: 80,3% vs. 69,9%; $p < 0,05$). De klinische relevantie van dit verschil is beperkt (kwaliteit van bewijs: zeer laag).
- *aantal urticaria*: in de combinatiegroep was sprake van een klinisch relevante afname van het aantal urticaria ten opzichte van de groep die alleen met desloratadine werd behandeld na 1, 4 en 7 weken (afname na 7 weken: 90% vs. 65,7%; $p < 0,05$) (kwaliteit van bewijs: zeer laag).
- *aantal episoden met urticaria*: er was geen significant verschil tussen de behandelgroepen op de verschillende meetmomenten (kwaliteit van bewijs: zeer laag).
- *kwaliteit van leven*: de verbetering in de combinatiegroep was groter dan in de desloratadinegroep ($p < 0,05$). Dit verschil is niet gekwantificeerd (kwaliteit van bewijs: zeer laag).
- *totale symptoomscore*: het verschil ten gunste van de combinatiegroep was klinisch relevant: afname 88,5% vs. 69%; $p < 0,05$) (kwaliteit van bewijs: laag).

Montelukast + antihistaminicum vs. placebo + antihistaminicum

- *Kosnik:* er waren geen verschillen op de verschillende uitkomstmaten (kwaliteit van bewijs: laag).

Montelukast + levocetirizine 5 mg vs. levocetirizine 10 mg

- *Sarkar*:
  Urticaria activity score/urticaria total severity score: er is geen verschil tussen beide behandelgroepen op deze uitkomstmaten (kwaliteit van bewijs: laag).
  Kwaliteit van leven: de kwaliteit van leven was na 4 weken significant beter in de combinatiegroep dan in de levocetirizine 10 mg groep (DLQI na 4 weken: combinatiegroep 3,03 ± 2,29; levocetirizine 10 mg 7,11± 6,31; $p = 0,031$). De klinische relevantie hiervan is niet te bepalen omdat de uitgangswaarden niet gerapporteerd zijn, en het verschil in afname niet bekend is (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Bijwerkingen

Montelukast + desloratadine 5 mg vs. placebo + desloratadine 5 mg

- *Di Lorenzo:* er waren geen verschillen in optreden van bijwerkingen (kwaliteit van bewijs: laag).
- *Nettis*: geen van de patiënten meldde bijwerkingen.

Montelukast + anthistaminicum vs. placebo + antihistaminicum

- *Kosnik:* bijwerkingen werden niet beschreven.

Montelukast + levocetirizine 5 mg vs. levocetirizine 10 mg

- *Sarkar*: sedatie trad vaker op bij de patiënten die levocetirizine 10 mg gebruikten dan bij patiënten die de combinatiebehandeling gebruikten (13/52 vs. 3/51; p = 0,013) (kwaliteit van bewijs: laag).

Conclusie

- Montelukast in combinatie met een antihistaminicum lijkt even effectief als een antihistaminicum in combinatie met placebo (kwaliteit van bewijs: laag).
- Montelukast in combinatie met desloratadine lijkt even effectief en veilig als desloratadine in combinatie met placebo (kwaliteit van bewijs: laag).
- Montelukast in combinatie met levocetirizine 5 mg lijkt even effectief als levocetirizine 10 mg op de uitkomstmaten urticaria activity score en urticaria total severity score (kwaliteit van bewijs: laag).
- Het is onzeker of montelukast in combinatie met levocetirizine 5 mg de kwaliteit van leven verbetert ten opzichte van levocetirizine 10 mg (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Bijlagen

Bijlage 1 Uitgangsvragen

Uitgangsvraag 1 1 Wat zijn de effectiviteit en veiligheid van tweede generatie H_1-antihistaminica (in standaarddosering) voor de behandeling van urticaria en/of angio-oedeem bij *volwassenen (*acuut/chronisch)	**Cruciale uitkomstmaten** - ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk) - kwaliteit van leven - bijwerkingen

Uitgangsvraag 2 Wat zijn de effectiviteit en veiligheid van tweede generatie H_1-antihistaminicum voor de behandeling van urticaria en/of angio-oedeem bij *kinderen (*acuut/chronisch*)*?	**Cruciale uitkomstmaten** - ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk) - kwaliteit van leven - bijwerkingen

Uitgangsvraag 3 Wat is de effectiviteit van tweede generatie H_1-antihistaminica zo nodig vs. dagelijks gebruik bij urticaria (acuut/chronisch)?	**Cruciale uitkomstmaten** - ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk) - kwaliteit van leven - bijwerkingen

Uitgangsvraag 4 Wat zijn de effectiviteit en veiligheid van een hogere dan de geregistreerde dosering van tweede generatie H_1-antihistaminica bij onvoldoende verbetering bij gebruik van de geregistreerde dosering bij urticaria en/of angio-oedeem (acuut/chronisch)?	**Cruciale uitkomstmaten** - ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk) - kwaliteit van leven - bijwerkingen

Uitgangsvraag 5 Wat zijn de effectiviteit en veiligheid van het switchen naar een ander tweede generatie antihistaminicum bij persisterende urticaria en/of angio-oedeem (acuut/chronisch) ondanks gebruik van de geregistreerde dosering van een antihistaminicum?	**Cruciale uitkomstmaten** - ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk) - kwaliteit van leven - bijwerkingen

Uitgangsvraag 6 Wat zijn de effectiviteit en veiligheid van toevoegen van H_2-antihistaminica urticaria en/of angio-oedeem (acuut/chronisch)?	**Cruciale uitkomstmaten** - ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk) - kwaliteit van leven - bijwerkingen

Uitgangsvraag 7 Wat zijn de effectiviteit en veiligheid van toevoegen van montelukast bij onvoldoende verbetering op een tweede generatie antihistaminicum bij urticaria en/of angio-oedeem (acuut/chronisch)?	**Cruciale uitkomstmaten** - ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk) - kwaliteit van leven - bijwerkingen

Uitgangsvraag 8 Wat is de effectiviteit van lokale anti-jeuk middelen bij jeuk door urticaria?	**Cruciale uitkomstmaten** - ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk) - kwaliteit van leven - bijwerkingen

Uitgangsvraag 9 Wat zijn de effectiviteit en veiligheid van het toevoegen van een sederend antihistaminicum (eerste generatie H_1-antihistaminicum) bij persisterende urticaria en/of angio-oedeem?	**Cruciale uitkomstmaten** - ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk) - kwaliteit van leven - bijwerkingen

Uitgangsvraag 10 Wat zijn de effectiviteit en veiligheid van toevoegen van orale corticosteroïden bij een exacerbatie van urticaria (acuut/chronisch)?	**Cruciale uitkomstmaten** - ziekteactiviteit (huiduitslag, jeuk) - kwaliteit van leven - bijwerkingen

Bijlage 2 Zoekstrategieën

Uitgangsvraag 1 **(A acuut, B chronisch)**	
Zoekdatum	A: februari 2018, B: september 2018
Database	PUBMED
Zoektermen	A: (((urticaria[mh] OR urticaria[tiab] OR angioedema[mh] OR angioedema[tiab]) AND acute[tiab]) AND (histamine antagonists[mh] OR histamine antagonists[pharmacological action] OR antihistamine*[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic review[tiab] OR systematic[sb] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort studies[mh] OR cohort[tiab] OR follow-up[tiab] OR observational study[pt] OR observational[tiab]) AND (hasabstract[text] AND ("1970/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) NOT (((urticaria[mh] OR urticaria[tiab] OR angioedema[mh] OR angioedema[tiab]) AND acute[tiab]) AND (histamine antagonists[mh] OR histamine antagonists[pharmacological action] OR antihistamine*[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic review[tiab] OR systematic[sb] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort studies[mh] OR cohort[tiab] OR follow-up[tiab] OR observational study[pt] OR observational[tiab]) AND (child[tiab] OR children[tiab] OR infant*[tiab]) AND (hasabstract[text] AND ("1970/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) B: (((urticaria[mh] OR urticaria[tiab] OR angioedema[mh] OR angioedema[tiab]) AND chronic[tiab]) AND (histamine antagonists[mh] OR histamine antagonists[pharmacological action] OR antihistamine*[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic review[tiab] OR systematic[sb] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort studies[mh] OR cohort[tiab] OR follow-up[tiab] OR observational study[pt] OR observational[tiab]) AND (hasabstract[text] AND ("1970/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) NOT (((urticaria[mh] OR urticaria[tiab] OR angioedema[mh] OR angioedema[tiab]) AND chronic[tiab]) AND (histamine antagonists[mh] OR histamine antagonists[pharmacological action] OR antihistamine*[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic review[tiab] OR systematic[sb] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort studies[mh] OR cohort[tiab] OR follow-up[tiab] OR observational study[pt] OR observational[tiab]) AND (child[tiab] OR children[tiab] OR infant*[tiab]) AND (hasabstract[text] AND ("1970/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))

Uitgangsvraag 2 **(A acuut, B chronisch)**	
Zoekdatum	A: februari 2018, B: september 2018
Database	PUBMED
Zoektermen	A: ((urticaria[mh] OR urticaria[tiab] OR angioedema[mh] OR angioedema[tiab]) AND acute[tiab]) AND (histamine antagonists[mh] OR histamine antagonists[pharmacological action] OR antihistamine*[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic review[tiab] OR systematic[sb] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort studies[mh] OR cohort[tiab] OR follow-up[tiab] OR observational study[pt] OR observational[tiab]) AND (child[tiab] OR children[tiab] OR infant*[tiab]) B: ((urticaria[mh] OR urticaria[tiab] OR angioedema[mh] OR angioedema[tiab]) AND chronic[tiab]) AND (histamine antagonists[mh] OR histamine antagonists[pharmacological action] OR antihistamine*[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic review[tiab] OR systematic[sb] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort

	studies[mh] OR cohort[tiab] OR follow-up[tiab] OR observational study[pt] OR observational[tiab]) AND (child[tiab] OR children[tiab] OR infant*[tiab])

Uitgangsvraag 3	
Zoekdatum	September 2018
Database	PUBMED
Zoektermen	(urticaria[mh] OR urticaria[tiab] OR angioedema[mh] OR angioedema[tiab]) AND (on demand[tiab] OR on-demand[tiab] OR PRN[tiab]) AND (histamine antagonists[mh] OR histamine antagonists[pharmacological action] OR antihistamine*[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic review[tiab] OR systematic[sb] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort studies[mh] OR cohort[tiab] OR follow-up[tiab] OR observational study[pt] OR observational[tiab])

Uitgangsvraag 4	
Zoekdatum	Februari 2018
Database	PUBMED
Zoektermen	(antihistamine*[tiab] OR histamine H1 antagonists, non-sedating[pharmacological action] OR ebastine[supplementary concept] OR mizolastine[supplementary concept] OR rupatadine[supplementary concept] OR acrivastine[supplementary concept] OR cetirizine[supplementary concept] OR desloratadine[supplementary concept] OR fexofenadine[supplementary concept] OR levocetirizine[supplementary concept] OR loratadine[supplementary concept]) AND ("Urticaria/drug therapy"[Mesh] OR urticaria[tiab] OR angio-edema[tiab]) AND (systematic[sb] OR meta-anal*[tiab] OR meta-analysis[pt] OR RCT[tiab] OR random*[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR observational[all fields]) AND (dosage[all fields] OR updosing[tiab] OR up-dosing[tiab]) AND (effect[tiab] OR effects[tiab] OR effective*[tiab] OR efficacy[tiab] OR safety[tiab] OR side-effect*[tiab] OR adverse events[tiab])

Uitgangsvraag 5	
Zoekdatum	Februari 2018
Database	PUBMED
Zoektermen	((urticaria[mh] OR urticaria[tiab] OR angioedema[mh] OR angioedema[tiab] OR angio-edema[tiab] OR angio-oedema[tiab]) AND (persistent[tiab] OR chronic[tiab])) AND (histamine antagonists[mh] OR histamine antagonists[pharmacological action] OR antihistamine*[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic review[tiab] OR systematic[sb] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort studies[mh] OR cohort[tiab] OR follow-up[tiab] OR observational study[pt] OR observational[tiab]) AND (add[tiab] OR adding[tiab] OR changing[tiab] OR switch[tiab] OR switching[tiab] OR compared[tiab] OR comparing[tiab] OR comparative[tiab]) AND (effect[tiab] OR effectiveness[tiab] OR efficacy[tiab] OR (side effect*[tiab] OR adverse effect*[tiab] OR adverse effects[sh] OR harm[tiab] OR safety[tiab]))

Uitgangsvraag 6	
Zoekdatum	September 2018
Database	PUBMED

Zoektermen	(urticaria[mh] OR urticaria[tiab] OR angioedema[mh] OR angioedema[tiab] OR angio-edema[tiab] OR angio-oedema[tiab]) AND (histamine H2 antagonists[mh] OR histamine H2 antagonists[pharmacological action] OR H2-antihistamine*[tiab] OR ranitidin*[all fields] OR cimetidin*[all fields]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic review[tiab] OR systematic[sb] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort studies[mh] OR cohort[tiab] OR follow-up[tiab] OR observational study[pt] OR observational[tiab]) AND (effect[tiab] OR effectiveness[tiab] OR efficacy[tiab] OR (side effect*[tiab] OR adverse effect*[tiab] OR adverse effects[sh] OR harm[tiab] OR safety[tiab]))

Uitgangsvraag 7	
Zoekdatum	November 2018
Database	PUBMED
Zoektermen	(urticaria[mh] OR urticaria[tiab] OR angioedema[mh] OR angioedema[tiab] OR angio-edema[tiab] OR angio-oedema[tiab]) AND (montelukast[all fields] OR leukotriene antagonists/therapeutic use[mh] OR leukotriene receptor antagonist*[tiab] OR LTRA[tiab] OR leukotreine[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic review[tiab] OR systematic[sb] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort studies[mh] OR cohort[tiab] OR follow-up[tiab] OR observational study[pt] OR observational[tiab]) AND (effect[tiab] OR effectiveness[tiab] OR efficacy[tiab] OR (side effect*[tiab] OR adverse effect*[tiab] OR adverse effects[sh] OR harm[tiab] OR safety[tiab]))

Uitgangsvraag 8	
Zoekdatum	Februari 2018
Database	PUBMED
Zoektermen	(urticaria[mh] OR urticaria[tiab]) AND (itch[tiab] OR itching[tiab]) AND topical[tiab] AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic review[tiab] OR systematic[sb] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort studies[mh] OR cohort[tiab] OR follow-up[tiab] OR observational study[pt] OR observational[tiab])

Uitgangsvraag 9	
Zoekdatum	September 2018
Database	PUBMED
Zoektermen	(urticaria[mh] OR urticaria[tiab] OR angioedema[mh] OR angioedema[tiab] OR angio-edema[tiab] OR angio-oedema[tiab]) AND (histamine H1 antagonists[mh] OR histamine antagonists[pharmacological action] OR antihistamine*[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic review[tiab] OR systematic[sb] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort studies[mh] OR cohort[tiab] OR follow-up[tiab] OR observational study[pt] OR observational[tiab]) AND (cinnarizin*[all fields] OR clemastin*[all fields] OR cyclizin*[all fields] OR ketotifen[all fields] OR dimentiden*[all fields] OR hydroxyzin*[all fields] OR meclozin*[all fields] OR oxomemazin*[all fields] OR promethazin*[all fields]) AND (effect[tiab] OR effectiveness[tiab] OR efficacy[tiab] OR (side effect*[tiab] OR adverse effect*[tiab] OR adverse effects[sh] OR harm[tiab] OR safety[tiab]))

Uitgangsvraag 10

Zoekdatum	September 2018
Database	PUBMED
Zoektermen	(urticaria[mh] OR urticaria[tiab]) AND (antihistamine-resistant[tiab] OR histamine H1 antagonists[mh] OR histamine antagonists[pharmacological action] OR antihistamine*[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic review[tiab] OR systematic[sb] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort studies[mh] OR cohort[tiab] OR follow-up[tiab] OR observational study[pt] OR observational[tiab] OR retrospective studies[mh]) AND (adrenal cortex hormones/therapeutic use[mh] OR corticosteroid*[tiab] OR prednisone[tiab] OR prednisone/therapeutic use[mh]) AND (effect[tiab] OR effectiveness[tiab] OR efficacy[tiab] OR usefulness[tiab] OR (side effect*[tiab] OR adverse effect*[tiab] OR adverse effects[sh] OR harm[tiab] OR safety[tiab]))

Bijlage 3 GRADE-evidenceprofielen

Uitgangsvraag 1 Tweede generatie antihistaminica bij volwassenen

Tabel 1 - GRADE-profiel uitgangsvraag 1

Vraagstelling: Desloratadine 5 mg versus placebo voor volwassenen met chronische spontane urticaria
Literatuur: Sharma 2014

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Desloratadine 5 mg	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Volledige onderdrukking van de urticaria (follow-up: range 0 tot 2 weken)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig [b]	ernstig [c]	niet gevonden	3/34 (8.8%)	0/76 (0.0%)	RR 2.60 (0.14 tot 46.97)	**0 minder per 1.000** (from 0 minder tot 0 minder)	⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL
Ernstige bijwerkingen												
3	gerandomiseerde trials	ernstig [d]	niet ernstig	niet ernstig [e]	ernstig [c]	niet gevonden	6/236 (2.5%)	4/230 (1.7%)	RR 1.46 (0.42 tot 5.10)	**8 meer per 1.000** (from 10 minder tot 71 meer)	⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL
Volledige onderdrukking van de urticaria (follow up: range 2 weken tot 3 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig [e]	ernstig [c]	niet gevonden	18/40 (45.0%)	0/40 (0.0%)	RR 37.00 (2.31 tot 593.70)	**0 minder per 1.000** (from 0 minder tot 0 minder)	⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (> 50% verbetering)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [f]	niet ernstig	niet ernstig [e]	ernstig [g]	sterk vermoeden van publicatie bias [h]	verbetering desloratadinegroep: 34/49 (69,4% vs. placebogroep: 23/36 (63,9%)				⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Desloratadine 5 mg	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Kwaliteit van leven (verbetering DLQI score)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [f]	niet ernstig	niet ernstig [e]	ernstig [g]	sterk vermoeden van publicatie bias [h]	verbetering desloratadinegroep: -6; placebo groep -2,2; p < 0,002)				⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (VQ-Dermato score)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [f]	niet ernstig	niet ernstig [e]	ernstig [g]	sterk vermoeden van publicatie bias [h]	verbetering desloratadinegroep: 18,5 versus 29.1; p = 0,009)				⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Ernstige bijwerkingen												
3	gerandomiseerde trials	ernstig [d]	niet ernstig	niet ernstig [e]	ernstig [c]	sterk vermoeden van publicatie bias [i]	6/236 (2.5%)	4/230 (1.7%)	RR 1.46 (0.42 tot 5.10)	**8 meer per 1.000** (from 10 minder tot 71 meer)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL

a. Onduidelijke randomisatieprocedure en concealment of allocation. onduidelijk of effectbeoordelaars geblindeerd waren; hoog percentage lost to follow-up
b. Tertiair behandelcentrum
c. Lage patientaantallen, weinig events, brede betrouwbaarheidsintervallen
d. In 2 trials onduidelijke concealment of allocation, in 1 trial onduidelijke randomisatie procedure en onduidelijke blindering van effect beoordelaar, in 2 trial hoog percentage lost to follow up
e. Tweedelijns setting
f. Onduidelijke concealment of allocation, en blindering van onderzoeker; 40% lost to follow up
g. Laag aantal patienten
h. Sponsoring door Schering Plough, de producent van desloratadine
i. 2 trials gefinancierd door Schering Plough, de producent van desloratadine

Tabel 2 - GRADE-profiel uitgangsvraag 1

Vraagstelling: Levocetirizine 5 mg versus placebo voor chronische spontane urticaria
Literatuur: Sharma 2014

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Levocetirizine 5 mg	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Volledige onderdrukking van de urticaria												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig [b,c]	ernstig [d]	niet gevonden	9/37 (24.3%)	0/37 (0,0%)	RR 6,50 (0,41 tot 104,06)	**0 minder per 1.000**	⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL
Volledige onderdrukking van de urticaria (follow up: range 2 weken tot 3 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig [c]	ernstig [d]	niet gevonden	27/51 (52.9%)	0/51 (0,0%)	RR 52,88 (3,31 tot 843,81)	**0 minder per 1.000**	⊕⊕⊕◯ REDELIJK	CRUCIAAL
Ernstige bijwerkingen												
2	gerandomiseerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig [b,c]	ernstig [d]	niet gevonden	geen van de patienten in beide behandelgroepen rapporteerde ernstige bijwerkingen				⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL

a. Onduidelijke randomisatieprocedure en concealment of allocation. onduidelijk of effectbeoordelaars geblindeerd waren; hoog percentage lost to follow-up
b. Tertiair behandelcentrum
c. Tweedelijns setting
d. Lage patientaantallen, weinig events, brede betrouwbaarheidsintervallen

Tabel 3 - GRADE-profiel uitgangsvraag 1

Vraagstelling: Rupatadine 10 mg versus placebo voor volwassenen met chronische spontane urticaria
Literatuur: Sharma 2014, Hide 2018

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Rupatadine 10 mg	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Goede of excellente respons (follow up: range 2 weken tot 3 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig [a]	ernstig [b]	sterk vermoeden van publicatie bias [c]	60/94 (63,8%)	14/28 (50,0%)	RR 1,28 (0,86 tot 1,91)	**140 meer per 1.000** (van 70 minder tot 455 meer)	⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL
Jeuk (total pruritus score, TPS) (follow up: gemiddeld 2 weken)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [d]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatie bias [e]	94	91	-	**gemiddelde1.956 lager** (2,412 lager tot 1,5 lager)	⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL
Alle bijwerkingen (follow up: gemiddeld 2 weken)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [d]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [f]	sterk vermoeden van publicatie bias [e]	19/91 (20,9%)	8/94 (8,5%)	Niet te berekenen		⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Slaperigheid (follow up: gemiddeld 2 weken)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [d]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [f]	sterk vermoeden van publicatie bias [e]	10/91 (11,0%)	0/94 (0,0%)	Niet te berekenen		⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (DLQI score)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [d]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [g]	sterk vermoeden van publicatie bias [g]	Niet gekwantificeerd, alleen beschreven dat verbetering op de DLQI score bij de rupatadine groep significant groter is dan bij de placebogroep p < 0,001) beschreven				⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL

a. Uitgevoerd in onderzoekskliniek, geen eerstelijnspopulatie
b. Lage patiëntaantallen, breed betrouwbaarheidsinterval
c. Sponsoring door Uriach, de producent van rupatadine
d. Onduidelijke concealment of allocation, blindering van beoordelaar, patient scoort zelf
e. Sponsoring door TeikokuSeiyaku, fabrikant van rupatadine
f. Effectgrootte niet kwantificeerd, geen significantie beschreven
g. Effectgrootte niet gekwantificeerd, geen betrouwbaarheidsintervallen gerapporteerd

Tabel 4 - GRADE-profiel uitgangsvraag 1

Vraagstelling: Loratadine 10 mg versus placebo voor volwassenen met chronische spontane urticaria
Literatuur: Sharma 2014

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Loratadine 10 mg	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Goede of excellente respons - korte termijn												

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Loratadine 10 mg	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
2	gerandomiseerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [b]	niet gevonden	19/66 (28,8%)	9/58 (15,5%)	RR 1,86 (0,91 tot 3,79)	**133 meer per 1.000** (van 14 minder tot 433 meer)	⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL

a. Onduidelijke randomisatieprocedrue, concealment of allocation, blindering van effectbeoordelaar. in 1 trial hoog percentage lost to follow-up, geen intentiontotreat analyse, in 1 trial onduidelijk hoeveel patienten lost to follow up zijn
b. Laag patientenaantal, breed betrouwbaarheidsinterval

Tabel 5 - GRADE-profiel uitgangsvraag 1

Vraagstelling: Cetirizine 10 mg versus placebo voor volwassenen met chronische spontane urticaria
Literatuur: Sharma 2014

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Cetirizine 10 mg	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Volledige onderdrukking van de urticaria												
2	gerandomiseerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatie bias [b]	32/88 (36,4%)	12/90 (13,3%)	RR 2,72 (1,51 tot 4,91)	**229 meer per 1.000** (van 68 meer tot 521 meer)	⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL
Ernstige bijwerkingen												
3	gerandomiseerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [c]	sterk vermoeden van publicatie bias [d]	7/189 (3,7%)	2/200 (1,0%)	RR 3,00 (0,68 tot 13,22)	**20 meer per 1.000** (van 3 minder tot 122 meer)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL

a. Onduidelijke concealment of allocation, blindering van effectbeoordelaars, onduidelijke randomisatieprocedure
b. Financiering door Pfizer en UCB, prducenten van cetirizine
c. Breed betrouwbaarheidsinterval
d. 2 trials: financiering door Pfizer; 1 trial: evt sponsoring niet gemeld

Tabel 6- GRADE-profiel uitgangsvraag 1

Vraagstelling: Ebastine 10 mg versus placebo voor volwassenen met chronische spontane urticaria
Literatuur: Sharma 2014

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Ebastine 10 mg	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Volledige onderdrukking van de urticaria												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig [b]	ernstig [c]	sterk vermoeden van publicatie bias[d]	ebastine groep: 38/91; placebo groep 22/86; p=0,13				⊕◯ ◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Goede of matige respons												

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Ebastine 10 mg	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
1	gerandomiseerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig [b]	ernstig [c]	sterk vermoeden van publicatie bias [d]	ebastine groep 76/95 (80%); placebo groep 52/101 (51%); p<0,001				⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Ernstige bijwerkingen												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig [b]	ernstig [c]	sterk vermoeden van publicatie bias [d]	ebastine groep 2/91; placebogroep 3/86; p=0,86				⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL

a. Onduidelijk randomisatie procedure, concealment of allocation, blindering van beoordelaars, geen intentiontotreat analyse
b. Tweedelijnssetting
c. Effectgrootte en betrouwbaarheidsintervallen niet beschreven
d. Sponsoring door Almirall, de producent van ebastine

Tabel 7- GRADE-profiel uitgangsvraag 1

Vraagstelling: Fexofenadine 180 mg versus placebo voor volwassenen met chronische spontane urticaria
Literatuur: Sharma 2014

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Fexofenadine 180 mg	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Volledige onderdrukking van de urticaria												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig [b]	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatie bias [c]	fexofenadine groep: 19/162; placebo groep 6/91; p=0,272				⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL
Goede of excellente respons												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig [b]	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatie bias[c]	fexofenadine groep 57/162; placebo groep 11/91; p < 0,001				⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL

a. Patienten die eerder niet op antihistaminica reageerden geexcludeerd; onduidelijke randomisatie procedure en concealment of allocation
b. Tweedelijnssetting
c. Sponsoring door Sanofi, de producent van fexofenadine

Uitgangsvraag 4 Ophogen tweede generatie antihistaminica

Tabel 8 - GRADE-profiel uitgangsvraag 4

Vraagstelling: 2-4 dd antihistaminica versus standaarddosering antihistaminica
Literatuur: Guilen-Aguinaga S – Br J of Derm 2016

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onder-zoeken	Onderzoeks-opzet	Risk of bias	Inconsisten-tie	Indirect bewijs	Onnauwkeu-righeid	Andere factoren	Opgedoseerde antihistaminica	Standaarddosering antihistaminica	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Aandeel verbetering (rate of response)												
7 (n=944)	Observationele onderzoeken	Ernstig[a]	ernstig[b]	Niet ernstig[c]	niet ernstig[d]	sterk vermoeden van publicatiebias[e]	NR	NR	2,27 (1,68 – 2,269)	NR	⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL

a. Onduidelijke ziekteduur, onduidelijkheid over loss-to-follow-up.
b. Significante statistische heterogeniteit (Qh 62,831p<0.001),. Verschillende typen antihistaminica (interventies) gebruikt. Definitie van 'respons' verschilde tussen studies. De uitkomsten werden om deze reden gestandaardiseerd naar de UAS-schaal voor jeuk en kwaddels. Echter de overkoepelende 'respons' definitie werd nog niet duidelijk voor onze onderzoeksvraag. Verder verschil in follow-up (van belang omdat het self-limiting aandoening is).
c. Populatie niet beschreven, bij nazoeken blijkt het om 2e en 3e lijns onderzoek te gaan (muv Weller et al)
d. Totaal 944 patiënten met hoog percentage 'events' (goede OIS), verder acceptabel betrouwbaarheidsinterval (RR 2.27; CI 1.68 – 3.06).
e. De twee onderzoeken met het minste effect zijn weggelaten bij de berekening van deze uitkomstmaat; volgens auteurs SR omdat deze onderzoeken alléén 'known non-responders' includeerden.

5 Literatuur

Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. J Investig Allergol Clin Immunol 2010;20:386-90.

Barniol C, Dehours E, Mallet J, Houze-Cerfon CH, Lauque D, Charpentier S. 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.

Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. Ann Pharmacother 1996;30:1075-9.

De Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. Allergy Asthma Clin Immunol 2014;10:24.

Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Esposito Pellitteri M, Lo Bianco C, Ditta V, et al. 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 2004;114:619-25.

Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Hu N. Histamine h2-receptor antagonists for urticaria. Cochrane Database Syst Rev 2012:Cd008596.

Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs prn and quality of life. Allergy 2009;64:605-12.

Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillen-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2016;175:1153-65.

Hide M, Suzuki T, Tanaka A, Aoki H. Efficacy and safety of rupatadine in japanese adult and adolescent patients with chronic spontaneous urticaria: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial. Allergol Int 2019;68:59-67.

Hoxha MX, A.; Shehu, E.; Shameti, A.; Qirko, E.; Priftanji, A. The treatment of severe urticaria with increasing doses of antihistamines Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2011;33:531-7.

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

Kalivas J, Breneman D, Tharp M, Bruce S, Bigby M. Urticaria: Clinical efficacy of cetirizine in comparison with hydroxyzine and placebo. J Allergy Clin Immunol 1990;86:1014-8.

Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. N Engl J Med 2002;346:175-9.

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum. Informatorium medicamentorum 2019. Den Haag: KNMP, 2019.

Kosnik M, Subic T. Add-on montelukast in antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. Respir Med 2011;105 Suppl 1:S84-8.

Monroe EW, Bernstein DI, Fox RW, Grabiec SV, Honsinger RW, Kalivas JT, et al. Relative efficacy

and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria. Arzneimittelforschung 1992;42:1119-21.

Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Exp Allergy 2004;34:1401-7.

NVDV. Chronische spontane urticaria. https://www.huidziekten.nl/richtlijnen/richtlijn-urticaria-2015.pdf.

Okubo Y, Shigoka Y, Yamazaki M, Tsuboi R. 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 2013;24:153-60.

Potter P, Mitha E, Barkai L, Mezei G, Santamaria E, Izquierdo I, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. Pediatr Allergy Immunol 2016;27:55-61.

Salo OP, Harvey SG, Calthrop JG, Gibson JR. A comparison of acrivastine versus hydroxyzine and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria. J Int Med Res 1989;17 Suppl 2:18b-21b.

Sarkar TK, Sil A, Pal S, Ghosh C, Das NK. Effectiveness and safety of levocetirizine 10 mg versus a combination of levocetirizine 5 mg and montelukast 10 mg in chronic urticaria resistant to levocetirizine 5 mg: A double-blind, randomized, controlled trial. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2017;83:561-8.

Sharma M, Bennett C, Carter B, Cohen SN. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged cochrane systematic review. J Am Acad Dermatol 2015:710-16.

Staevska M, Gugutkova M, Lazarova C, Kralimarkova T, Dimitrov V, Zuberbier T, et al. Night-time sedating h1 -antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2014;171:148-54.

Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, 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.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The eaaci/ga(2)len/edf/wao guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy 2018;73:1393-414.

Totstandkoming en methoden

NHG-Behandelrichtlijn Urticaria en angio-oedeem

Mercatorlaan 1200
3528 BL Utrecht
Postbus 3231
3502 GE Utrecht

088 - 506 55 00
info@nhg.org
www.nhg.org

Nederlands
Huisartsen
Genootschap