

● Kronisk urticaria

Af Carsten Sauer Mikkelsen, Helene Ringe Holmgren og
Liselotte Brydenscholt Halkjær



Biografi

Carsten Sauer Mikkelsen er speciallæge i Dermato-venereologi i Brønderslev
Helene Ringe Holmgren er speciallæge i Dermato-venereologi i Frederikshavn
Liselotte Brydenscholt Halkjær, ph.d., er speciallæge i Dermato-venereologi, Gentofte Hospital

Forfatters adresse

Bredgade 13, 2. i
9700 Brønderslev
c.s.mikkelsen@
hotmail.com

De fleste af os ser med mellemrum dermatologiske tilstande, hvor vi tænker: HVAD er det!? Usikkerheden lurer, om det er alvorligt eller ufarligt, når en eksakt diagnose ikke ligger lige for. Med serien "Månedens dermatologiske billede" håber vi at skærpe læsernes sikkerhed ud i det visuelle.

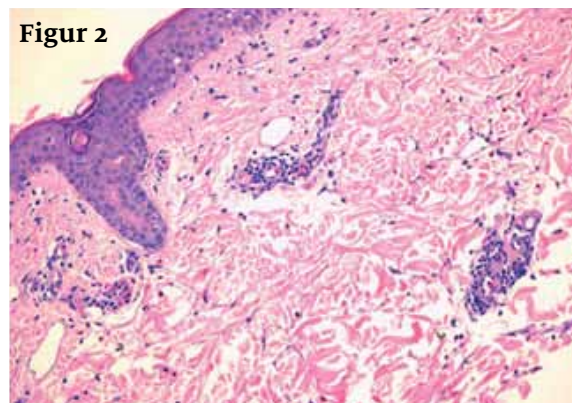
Dermatologen indskærper, at det gælder om at registrere de enkelte elementers udbredelse, form, farve, størrelse, overflade og afgrænsning - sammenholdt med symptomerne.

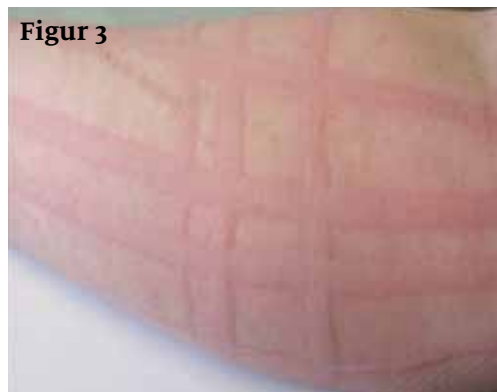
Akut nældefeber er relativt hyppig. I denne artikel beskrives, når nældefeber bliver kronisk og i refraktære tilfælde kræver henvisning til dermatolog.

MÅNEDSSKRIFT
for almen praksis

Urticaria eller nældefeber er en almindeligt forekommende hudlidelse, som optræder hos ca. 15-20 procent af den danske befolkning på et eller andet tidspunkt i livet. Tilstanden debuterer typisk før 30-års-alderen og hyppigst hos børn (1, 2).

Urticaria er et kløende udslæt med kvadler (se billede 1 og 2). Kvadler forårsager en flygtig dermal hævelse, der svinder inden for 24 timer (3, 4).





Figur 1 + 4 / Kvadler af varierende størrelse. De største kvadler er afbleget i midten.

Figur 2 / Histopatologisk billede af urticaria. Upåfaldende epidermis. I dermis ses let ødem og perivaskulær inflammation, domineret af lymfocytter iblandet eosinofile granulocytter, hvor sidstnævnte også ses interstitielt, i karvæggene og intravaskulært.

Figur 3 / Urticaria factitia/dermografisme. Udløses af krads eller rids i huden.

Der findes mange triggere til urticaria, men kun en type af centrale effektorceller, nemlig mastceller, der fremprovokerer urticariasymptomerne. Urticaria er det, man kalder en mastcelledreven sygdom.

Mastceller tilhører de hvide blodlegemer, hvoraf de fleste produceres i knoglemarven. I modsætning til de fleste andre celler fra knoglemarven ses mastceller ikke i blodet, men findes ude i vævet, bl.a. huden, hvor de opholder sig i mange måneder eller endog år. Mastceller er en del af immunsystemet og fungerer som kroppens forsvar mod bakterier og andre mikroorganismer. Mastceller kan reagere meget hurtigt på udefra kommende angreb fra mikrober ved at frigive potente forsvarsmolekyler lokalt i vævet, som bl.a. virker på blodkarrene og nerveender. En af de vigtigste kemiske mediatorer fra mastcellerne er histamin, som kan forårsage kvadler med ødem, kløe og rødme af huden. Angioødem er en hævelse, der udvikles dybere i dermis eller i subcutis i huden. Angioødem kan også være forbundet med symptomer fra mave-tarmkanalen på grund af hævelse i tarmvæggen og medfører symptomer såsom kvalme, maveømhed og diarré.

Urticaria klassificeres som akut urticaria (hyppigst forekommende), hvis varigheden er under 6 uger, og kronisk urticaria, hvis varigheden er mere end 6 uger med daglige eller recidiverende udbrud af kvadler (3, 4).

Kronisk urticaria er hyppigst forekommende hos voksne, specielt i aldersgruppen 20-40 år (5). Kvinder rammes omkring tre gange så hyppigt som mænd. Prævalens af kronisk spontan urticaria er ca. ½-1 % (5).

Livskvaliteten hos patienter med kronisk urticaria kan være markant forringet (3). Hudkløen kan være så intens, at både de daglige aktiviteter og søvn generes.

Hos enkelte patienter er påvirkningerne så udtalte, at patienterne bliver uarbejdsdygtige.

Sygdomsvarigheden ved denne hudlidelse er i gennemsnit 3 år, men ca. 10 % har varighed i 5-10 år.

Kronisk urticaria kan inddeles i kronisk spontan urticaria (CSU) og kronisk inducerbar urticaria (CINDU). Se figur 5.

Kronisk spontan urticaria (CSU)	Kronisk inducerbar urticaria (CINDU)
<p>CSU med kendt udløsende årsag: Autoreaktivitet <i>(fx autoimmunitet med tilstedeværelse af mastcelleaktiverede autoantistoffer)</i> Infektionsudløst <i>(fx øvre og nedre luftvejsinfektioner, tænder, sinuitis, maveinfektioner, tarminfektioner og blæreinfektioner)</i> Intolerance <i>(fx mastcellelibererende medicin NSAID, acetylsalicylsyre, ACE-inhibitorer)</i> Allergi (fx medicin, fødevarer m.m.) Sygdomme i indre organer (sjældent) - Malignitet, autoimmune og endokrine sygdomme</p> <p>CSU uden kendt udløsende årsag</p>	<p>Fysiske komponenter: Kulde-urticaria (kuldekontakt-urticaria) Varme-urticaria (varmekontakt-urticaria) Solar urticaria Vibrations-urticaria (udløses af vibrationer fra fx værktøj) Tryk-urticaria (delayed pressure urticaria) Urticaria factitia (symptomatisk dermatografisme – se billede 3)</p> <p>Kolinerg urticaria (udløses af fysisk aktivitet. Tilstanden kan ledsages af angioødem efter indtag af allergen, obs. løbershock ved fx komplicerende hvedemelsallergi) (6)</p> <p>Kontakt-urticaria (udløses af kontakt med allergen (fx fødemidler, inhalationsallergener eller insektstik) eller toksisk påvirkning (fx brændenælder))</p> <p>Aquagen urticaria (udløses af vand og er temperaturuafhængig)</p>

Figur 5 / Inddeling af kronisk urticaria.

Flere former for kronisk inducerbar urticaria kan være til stede hos den selvsamme patient.

Provokationstest bør tilbydes til disse patienter med kronisk inducerbar urticaria om muligt, og tærskelværdien for den udløsende stimulus bør fastsættes. Det er vigtigt at have anafylaksiberedskab parat ved provokationstestning.

I 70 % – 90 % af tilfældene findes ingen udløsende årsag til kronisk urticaria.

Sygdomsaktiviteten kan måles ved forskellige urticaria-aktivitets-scoringssystemer - fx urticaria-aktivitetsscore (UAS) (se figur 6). Ved daglig registrering af antal kvadler og kløeintensitet kan man foretage UAS7. Dvs. en 7 dages (uge)score med kumulerede værdier mellem 0-42, og det er en valideret metode til at følge patientens symptomer på under given behandling (3).

Score	Antal kvadler	Kløeintensitet
0	Ingen	Ingen
1	Mild (< 20)	Mild
2	Moderat (20 – 50)	Moderat
3	Svær (> 50 eller plamager)	Svær

Figur 6 / Urticaria aktivitetsscore (UAS).

Angioødem-aktivitetsscoringsystemer findes også (fx AAS) (3).

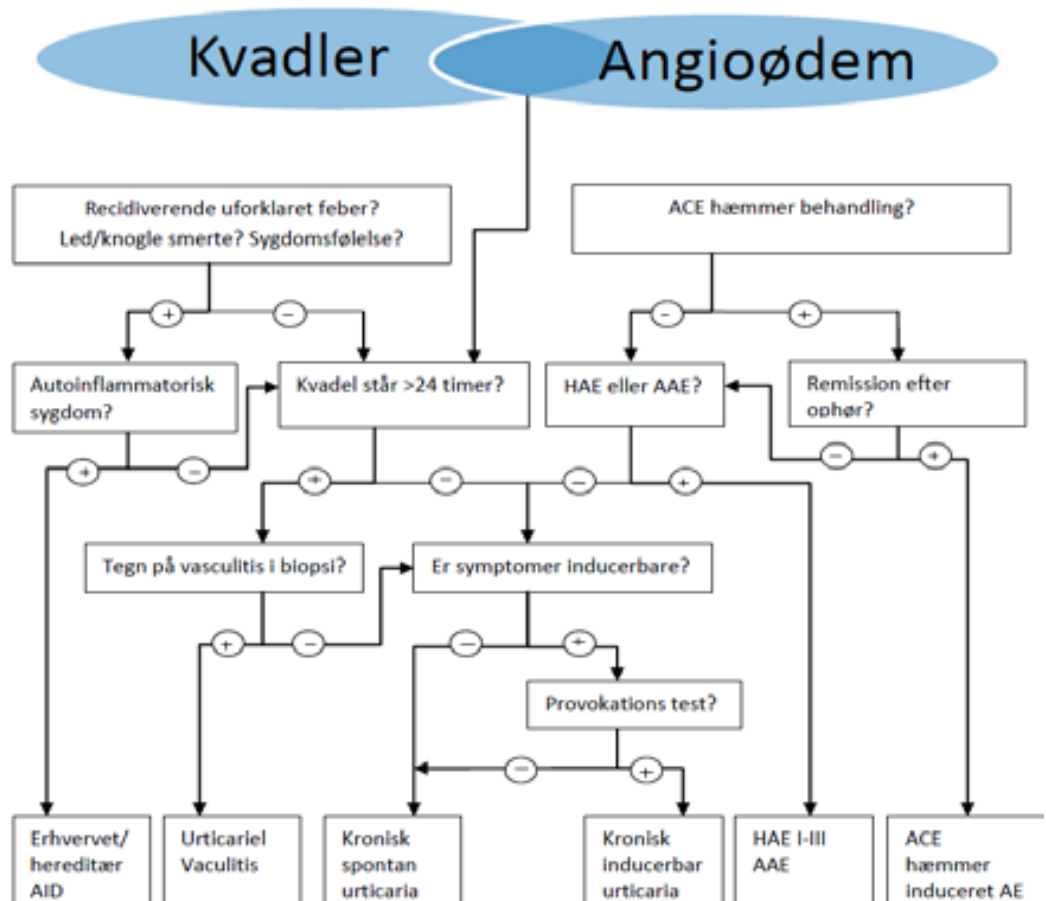
Ved mistanke til kronisk spontan urticaria er det vigtigt at forsøge at identificere den udløsende årsag og ekskludere mulige differentialdiagnoser (se figur 7).

Det er derfor vigtigt med en sufficient og omfattende journaloptagelse med anamnesticke oplysninger om, hvorvidt der forekommer recidiverende, uforklarlige feberanfald, almen utilpashed og led- og knoglesmerter, og om der mistænkes autoinflammatorisk sygdom (3).

Ved angioødem bør der som det første undersøges for, om patienten får ACE-inhibitorbehandling, da den kan forårsage angioødem, og der bør omlægges til anden medicin (3).

Hvis der er mistanke til arveligt angioødem (HAE I-III), bør der foretages screening herfor. Arveligt angioødem (HAE) skyldes bl.a. mangel på fungerende Complement C1-esterase- inhibitor (C1-INH) (3).

Figur 7 / Diagnosealgoritme for urticaria. AAE Acquired angioedema, AID Auto-inflammatory disease. HAE Hereditary angioedema (3, 4).



Udredning af kronisk urticaria. Omfattende, kostbare screeningsprogrammer bør undgås ved udredning for kronisk urticaria (3, 4). Se figur 8.

Figur 8 / Forslag til udredning af kronisk urticaria.

Forslag til screening ved kronisk urticaria:	
Blodprøver	Hæmoglobin, differentialtælling, leverenzymmer, thyroideascreening, creatinin, CRP, SR
Urin	Stix og dyrkning
Svælg	Strep A-test/ svælgpodning fra tonsiller
Ved angioødem: Komplementaktivering	C1-esterase inhibitor / funktionelt C1 esterase inhibitorundersøgelse og eventuelt C4c, C1q. (HAE)
Kvadler til stede > 24 timer	Hudbiopsi med henblik på undersøgelse for urtikariel vasculitis
Afhængig af symptomer kan supplerende screening overvejes	
Blodprøver	HR (Histamin-Release-test) for urticaria, total IgE, Tryptase, ANA-hep2-screening, hepatitis
Mavesymptomer	Helicobacter pylori test
Udenlandsrejser i sub / tropiske områder	Parasitundersøgelse i fæcesprøver
Røntgenundersøgelser	Thorax, tænder og bihuler

Behandling af kronisk urticaria: (Se figur 9)

Histaminreceptorer (H-receptorer) findes mange forskellige steder i kroppen og kan opdeles i undertyper, hvor H1- og H2-receptorerne er vigtigst. Når histamin bindes til H1-receptorer, udløses de reaktioner, som ses ved nældefeber. Antihistaminer er lægemidler, der virker ved at sætte sig på H1-receptorerne. Herved forhindres histamin i at nå receptoren, og reaktionen dæmpes eller forhindres.

Som "first line treatment" af kronisk urticaria anbefales andengenerations-, ikke-sederende antihistaminer. De er mindre lipofile og krydser i mindre grad blod-hjerne-barrieren, hvorved den sederende virkning mindskes (7). Hvis standarddosis ikke er tilstrækkelig, kan forsøges en dosisøgning op til x 4.

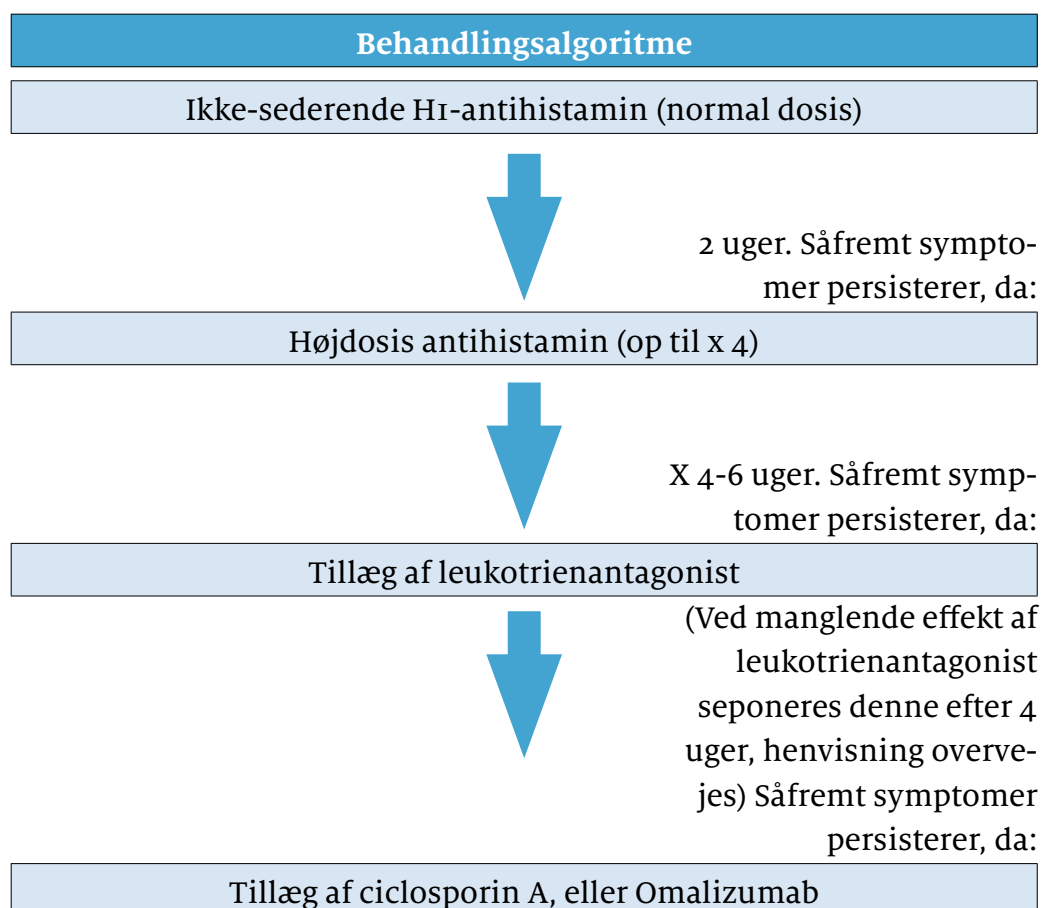
Ved utilstrækkelig effekt bør overvejes supplerende behandling med "second line treatment" såsom montelukast 10 mg nocte (3, 4, 8, 9, 10).

Såfremt fortsat utilstrækkelig effekt bør overvejes henvisning til dermatologisk eller allergologisk afdeling med henblik på eventuel stillingtagen til supplerende indledning af systemisk immundæmpende behandling. Der er i litteraturen beskrevet effekt af ciclosporin A

(3, 4, 11, 12, 13) og omalizumab (3, 4, 14,15). Derudover er der også beskrevet nogen effekt hos enkelte af dapson, methotrexat, colchicin, mycophenolatmofetil, intravenøs immunglobulin (IVIG) (3, 4).

Omalizumab er et forholdsvis nyt behandlingstilbud til patienter med kronisk urticaria. Det er et kunstigt fremstillet antistof, som binder sig til IgE og herved dæmper symptomerne ved kronisk urticaria. Omalizumab bindes til IgE og forhindrer binding af IgE til høj-affinitets IgE-receptoren FcεRI ved at binde til en epitop på IgE, der overlapper med det site, til hvilken FcεRI binder, hvorved mængden af frit IgE, som kan udløse den allergiske kaskade, reduceres (14, 15). Behandlingen gives som sc indsprøjtninger. Injektionerne gives initialt hver 2. uge til hver 4. uge og med relativ hurtig effekt inden for uger, hvorefter intervallet kan øges til fx hver 6. uge.

Figur 9 / Forslag til behandlingsalgoritme ved kronisk urticaria.



Prednisolonbehandling bør så vidt muligt undgås. Kun i enkelte tilfælde kan det blive nødvendigt med kortere varende højdosering prednisolonkur (fx 20-30 mg dagligt i op til 10 dage uden udtrapning) (4, 5).

Ved enhver behandling tilrådes det ved symptomfrihed at tjekke for eventuel helbredelse og midlertidigt afbryde behandlingen, så der ikke gives unødigt medicin.

Økonomiske interessekonflikter: Carsten Sauer Mikkelsen sidder i advisory board for Novartis.

1. Ghosh S, Kanwar AJ, Kaur S. Urticaria in children. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 107-10.
2. Sørensen HT, Christensen B, Kjærulf E. A two-year follow up of children with urticaria in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1987; 5: 24-6.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Kapp A, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FER, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M. Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014 Apr 30. [Epub ahead of print]
4. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *JDDG* 2013; 971-7.
5. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2len task force report. *Allergy* 2011; 66: 317-330.
6. Volcheck GW, Li JT. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 140-7.
7. Wolthers, OD. Bilastin - et non-sedende oralt antihistamin. *Lægemedisinet* nr. 1, februar 2013, s. 22-27.
8. Wan KS. Efficacy of leukotriene receptor antagonist with an anti-H1 receptor antagonist for treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 194-7.
9. Sanada S, Tanaka T, Kameyoshi Y, Hide M. The effectiveness of montelukast for the treatment of anti-histamine-resistant chronic urticaria. *Arch Dermatol Res* 2005; 297:134-8.
10. 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.
11. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010; 65: 1478-82.
12. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-72.
13. Vena G.A, Cassano N, Colombo D et al. Neo-I-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 705-9.
14. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *New Engl J Med* 2013; 368: 924-35.
15. Saini S, Rosen KE, Hsieh H J et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 567-73.