

Az urticaria diagnosztikája, klasszifikációja és kezelése

Bőr- és nemibetegségek Szakmai Kollégiuma

1. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási, érvényességi területe
Bőrgyógyászat, házi orvostan

2. Az irányelv kiadásának indoklása

Az alábbi összefoglalás az urticaria (csalánkiütés) diagnosztikájának, osztályozásának és kezelésének korszerű ajánlásait mutatja be, mely az *Urticaria 2008* konszenzus konferencia eredményein és az ebből készült közleményeken alapul^{1,2}. Az említett összeállítások az EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology), GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network), EDF (European Dermatology Forum) és WAO (World Allergy Organization) tagjaiból álló szakemberek közös munkái. A félreértések, félrediagnosztizálások, téves terápiás beavatkozások elkerülése végett tanácsolják a fenti találkozón meghatározott diagnosztikai, klasszifikációs és terápiás konszenzusok követését. Javasolják továbbá az urticaria aktivitási pontrendszer (UAS), és a betegség-specifikus életminőség kérdőív (CU-QoL) használatát.

3. Az urticaria osztályozása

Az urticaria igen gyakori betegség (prevalenciája 20%), mely nagymértékben csökkenti az életminőséget, munkahelyi és iskolai teljesítményt, továbbá magas direkt és indirekt egészségügyi kiadással jár, így hatékony kezelés felállítását teszi szükségessé.

Az urticaria egy heterogén betegségcsoport, melyet hirtelen kialakuló csalánkiütés és/vagy angioedema jellemez. A csalánkiütést klinikailag kifejezetten viszkető, rövid ideig megjelenő, centrális ödémával járó léziók jellemzik a bőrön, míg az angioedema hirtelen, legtöbbször nyálkahártyák alatt kialakuló kifejezett, ritkán fájdalommal kísért, lassan felszívódó oedema formájában jelenik meg. Szövettanilag mindkét formában a felső- és a középső dermális régió ödémája és vazodilatáció látható, perivascularis gyulladással és szórványosan hízósejt szaporulattal. Az urticaria differenciál diagnózisát az 1. ábra mutatja.

Az urticaria klasszifikációja a tünetek időbeni fennállása, frekvenciája és a kiváltó okok szerint történik (1. táblázat). Egy betegen akár két-három külön urticaria altípus is előfordulhat. A továbbiakban a klasszikus urticariától eltérő patomechanizmusuk miatt nem tekintünk az urticaria altípusának néhány, korábban ide sorolt betegséget (urticaria pigmentosa, urticaria vasculitis, familiáris hideg urticaria, C1-eszteráz inhibitor deficiencia). A spontán urticaria csoportban a betegség kiváltó okai változatosak az egyes altípusokra nézve. Ilyenek lehetnek az akut, vagy krónikus fertőzések, gyulladások, allergiás vagy nem allergiás alapú, ételre és gyógyszerre adott hiperszenzitivitási reakciók (pseudoallergiák), és az IgE-receptor elleni autoantitestek megjelenésével járó autoimmunitás. Ebből is látható, hogy az urticariáknak csak kis részét okozza valódi allergiás reakció. A fizikális és egyéb urticaria csoportban a bőrt érő külső fizikai, kémiai ingerek, testhőmérséklet emelkedés stb. okoznak csalánkiütést pontosan nem tisztázott mechanizmusok útján.

4. Az urticaria diagnosztikája

Az urticaria diagnózisának felállításakor legfontosabb a részletes, mindenre kiterjedő kórtörténet felvétele. Ennek tartalmaznia kell az alábbi információkat: betegség kezdete, frekvenciája, kiütések időbeni megjelenése, diurnális variációja, alakja, mérete, eloszlása, angioedema vagy szubjektív tünetek jelenléte, korábbi, vagy jelen allergiák, fertőzések, gyulladások, stressz, pszichiátriai betegségek jelenléte, sebészeti beavatkozások, implantációk, gyomor-bélpanaszok, fizikai anyagok, vagy munkavégzés jelenléte, gyógyszerhasználat, tünetek ételfogyasztáshoz való viszonya, dohányzás, menstruáció, munka, hobbi, emocionális hatások, korábbi gyógyszeres kezelések.

Emellett a pontos diagnózishoz el kell végezni néhány alapvető laboratóriumi vizsgálatot (vérkép, We, CRP, AST), gyanú esetén specifikus provokációs tesztek (például pseudoallergén gazdag diéta teszt), góckutatást (fertőzések, gyulladások keresése), anti-IgE receptor elleni autoantitest kimutatást autológ szérumbőrteszttel, provokációs tesztek fizikai urticáriákban, allergia gyanú esetén bőrteszteket.³

A HRQL (Health Related Quality of Life) kérdőívek egyre gyakoribb alkalmazásával a krónikus nem halálos betegségben szenvedők életminősége meghatározható. Ennek ellenére kevés tanulmány található ezek feldolgozására, értékelésre krónikus urticariában. Az elérhető, általános (nem betegség specifikus) HRQL kérdőívet használó adatok azt mutatják, hogy az urticaria mind a beteg objektív, mind a szubjektív életminőségét jelentősen rontja. Például O'Donnell és munkatársai bemutatták, hogy krónikus urticáriában szenvedő betegek egészségi státusza hasonló a koronária betegségben szenvedő betegekéhez.⁴ Nemrégiben krónikus urticariára kifejlesztett betegség specifikus kérdőívet is létrehoztak és validáltak, mellyel érzékeny és egyszerű eszközt hoztak létre az urticariás betegek életminőségének rögzítésére.⁵

5. Az urticaria kezelése

A kezelések célja minden esetben a teljes tünetmentesség elérése. Az urticaria kezelésében két alapvető megközelítés létezik. Egyrészt a háttérben lévő okok tisztázása és megszüntetése, másrészt a megfelelő tünetmentes állapotot biztosító terápia kiválasztása. A kiváltó ok megszüntetése lenne az elsődleges szempont, de a legtöbb beteg esetében ez nem lehetséges, különösen az idiopátiás krónikus urticariában. A következő fontos szempont a kiváltó stimulus kerülése, például fizikális urticariában. Késői nyomási urticaria esetén a nehéz táskák fogantyújának kiszélesítése, urticaria factitia esetén a ruharáncok előfordulásának kiküszöbölése segíthet a tünetek kialakulásának megelőzésében. Hideg urticariában gondolni kell a hideg szélre, illetve szoláris urticaria esetén megfelelő UV-A szűrővel rendelkező izzót kell választani. Fertőzések, gyulladások oki szerepe is ismert, ezeket szanálni kell (pl. gasztrointesztinális traktus *Helicobacter pylori*, vagy az orr-garat régió bakteriális fertőzése). Bélparaziták jelenléte szintén okozója lehet krónikus urticariának. Krónikus gyulladásos betegségek is állhatnak az urticaria háttérben (pl. reflux oesophagitis, gastritis, epehólyag-gyulladás), valamint a stressz is fontos trigger tényező lehet. Krónikus urticaria háttérben ritkán fedezhető fel IgE-mediált ételallergia, mely esetében a tünetek a kiváltó anyagok kihagyása után 24-48 órával eltűnnek. Emellett sokkal gyakrabban pseudoallergiás (nem IgE-mediált hiperszenzitivitás) reakciók (ételkiegészítőkre és adalékanyagokra) szerepelhetnek kiváltó okként. A tünetmentesség eléréséhez ilyen esetekben gyakran 3 hét is szükséges, és annak fenntartásához a diéta 3-6 hónapig szükséges lehet. Az oki terápia mellett, vagy ennek hiányában is minden esetben fontos a tüneti kezelés. A krónikus urticaria kezelési algoritmusát a 2. ábra mutatja. A legjelentősebb a hízósejt mediátorok hatásainak csökkentése által létrehozott tüneti kezelés. Az urticaria számos tünete elsősorban a hisztamin endotélsejtek és szenzoros idegek H1-receptorain keresztül hatásával

magyarázható. Ezért a *H1-antihisztaminok* alapvető fontosságúak az urticaria kezelésében. Az antihisztaminok az ötvenes évektől használatosak urticaria terápiájában. Kezdetben első generációs, kifejezett anticholinerg és szedatív hatású antihisztaminok voltak forgalomban. Ezen készítmények központi idegrendszeri hatása 12 óránál hosszabb, míg viszketés csillapító hatásuk csupán 4-6 óra. A szedatív első generációs antihisztaminok számos interakcióiról számol be az irodalom, alkohollal, egyéb központi idegrendszerre ható készítményekkel (analgeticumok, hypnoticumok, sedativumok, antidepresszánsok), MAO inhibitorok együttes alkalmazása, az anticholinerg hatás fokozását eredményezi. Befolyásolhatják az alvás REM fázisát, csökkentik a tanulási képességet és teljesítményt. Manapság már nem ajánlott az urticaria kezelésében elsődlegesen választott szerként alkalmazni. A hydroxyzine alkalmazása azonban még megpróbálható (4x25-50 mg/nap) a potenciálisan toxikusabb anyagok használata előtt, a beteg mellékhatásokról történő gondos felvilágosítása után. A második generációs antihisztaminok kifejlesztése vezetett a minimálisan szedatív hatású és anticholinerg hatástól mentes kezeléshez. Ilyen antihisztaminok a cetirizine, desloratadine és fexofenadine, illetve levocetirizine, acrivastine, ebastine, mizolastin. Ezen antihisztaminok a jó biztonságossági profiljuk miatt az urticaria tüneti kezelésének elsőként választandó szereik. Újabb adatok néhány antihisztamin szer anti-inflammatorikus hatásait is igazolták, melynek hátterében a hisztamin pro-inflammatorikus hatásának gátlása állhat. Mindemellett a mai napig csak kevés klinikai vizsgálat készült az egyes második generációs, nem szedatív H1-antihisztaminok (nsAH) krónikus urticariában történő alkalmazásának összehasonlításáról. Egyes vizsgálatok az antihisztaminok (levocetirizine, desloratadine, rupatadine) nagyobb dózisban történő használatának előnyeit bizonyítják, ugyanakkor további kutatások szükségesek ezzel kapcsolatban az egyes urticaria alosztályok kezelésének tekintetében.

További terápiás lehetőségek alkalmazása csak szakorvosi felügyelettel javasolt. Ilyen például a *kortikoszteroidok* alkalmazása, melyeknek rövid ideig tartó használata akut urticaria, vagy krónikus urticaria akut fellángolása esetén hatásosan csökkentheti a betegség idejét és a tüneteket is. A *cyclosporine* T sejtekre kifejtett hatása mellett direkt hatással bír a hízósejtekből történő mediátorok felszabadulására, és a basophil leukociták hisztamin felszabadulását is gátolja, továbbá a nsAH-kal történő együttes adagolásáról is biztató eredményekről számolnak be. Alkalmazását súlyos autoimmun formában hatásosnak írja le az irodalom. A *fényterápia* csökkenti a hízósejtek számát a dermis felső rétegében. Mastocitózisban és terápia rezisztens urticariás betegekben is hatékony az UV-A és UV-B terápia az antihisztamin kezelés kiegészítéseként. Az anti-IgE (omalizumab), anti-TNF α és intravénás immunglobulin *biológiai választ módosító terápia* drámai hatékonyságáról számos esetbemutató született krónikus urticariákban, mindemellett további jól megtervezett klinikai tanulmányok szükségesek a szóba kerülő alternatív terápiás alkalmazások ajánlása céljából. Egyes autoimmun formákban fontos a funkcionális autoantitestek szintjének csökkentése. Magas költsége miatt kevés tapasztalatunk van a funkcionális antitestek direkt eltávolítását célzó plazmaferézis, vagy egyéb immunmodulátor terápiák (intravénás immunglobulin, metotrexát, azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, tacrolimus, omalizumab) alkalmazásával kapcsolatban.

6. Az urticaria kezelésének speciális kérdései

Speciális betegpopulációkat vizsgálva megállapítják, hogy manapság is gyakran használnak első generációs szedatív H1-antihisztamin terápiát gyerekeknél abból a megfontolásból, hogy ezek biztonságossági profilja jobban ismert, illetve a nsAH szerek nem engedélyezettek hat hónapos kor alatt. Ugyanakkor a konszenzust létrehozó szakemberek szerint, gyerekek esetében sem ajánlott az első generációs, szedatív antihisztaminok

alkalmazása, a felnőttekhez hasonló kezelési eljárást támogatják, természetesen a testsúlykilogrammhoz igazított dózisban. Terhes, illetve szoptató nők esetében is hasonló megfontolásokat követnek. Bár általánosságban kerülni kell terhes nők szisztémás kezelését kiváltóképp az első trimeszterben, ugyanakkor a terhes nőknek is joga van a legjobb elérhető terápiára. Fontos tudnunk, hogy nemcsak a szisztémás terápia biztonságosságát nem tanulmányozták urticariás terhesekben, hanem az emelkedett hisztamin-szint lehetséges káros hatásait sem. Mostanáig azonban egy esetet sem írtak le, ahol születési rendellenesség jelentkezett volna nsAH-nal kezelt terhes nőkben. Továbbá mivel számos nsAH recept nélkül hozzáférhető, feltételeznünk kell, hogy sok nő használhatta azt akár a várandósság elején is, amikor az még nem volt bizonyítva. Mindezek ellenére mivel kötelező a legnagyobb biztonsággal eljárni terhességben, ezért csak loratadine, vagy desloratadine ajánlható, mert csak ezek alkalmazásáról létezik meta-analízis tanulmány. Dózisemelés csak óvatossággal végezhető, mert vizsgálatok erre nézve nem történtek.

Az urticaria kezelése során tisztában kell lenni azzal a ténnyel, hogy a betegség súlyossága hullámzó lefolyást mutat, és spontán remisszió is előfordulhat, ezért ajánlott 3-6 havonta az alkalmazott terápia újraértékelése.

7. Összefoglalás

Az urticariában szenvedő betegek életminősége jelentősen csökken, ezért a betegség mihamarabbi pontos kezelést igényel. A kezelés célja, hogy teljes tünetmentes állapotot érjünk el. A betegség súlyosságának nagyfokú variabilitása miatt betegre szabott egyéni terápiás megközelítés szükséges. Első lépésként a kiváltó faktorokat kell felismerni és eliminálni. Emellett szükséges a tüneti terápia alkalmazása az európai szakemberek által összeállított konszenzus vezérfonalát és ajánlásait követő módon. Az első vonalban ajánlott kezelés az új generációs, nem szedatív hatású antihisztaminok használata. A terápia rezisztens esetekben második vonalban alkalmazott egyéb terápiás beavatkozásokkal történő kiegészítés szakorvos által megkísérelhető. Emellett az urticaria fluktuáló lefolyása miatt a terápia újraértékelése 3-6 havonta ajánlott.

□Az itt közölt információk, az EAACI/GA2LEN/EDF/WAO nemzetközi konszenzus konferencia ajánlása. A megemlített termékek használatakor, a Magyarországon érvényes alkalmazási előírás az iránymutató, különös tekintettel a pontos indikációkra. (a szerz.)

<http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/>

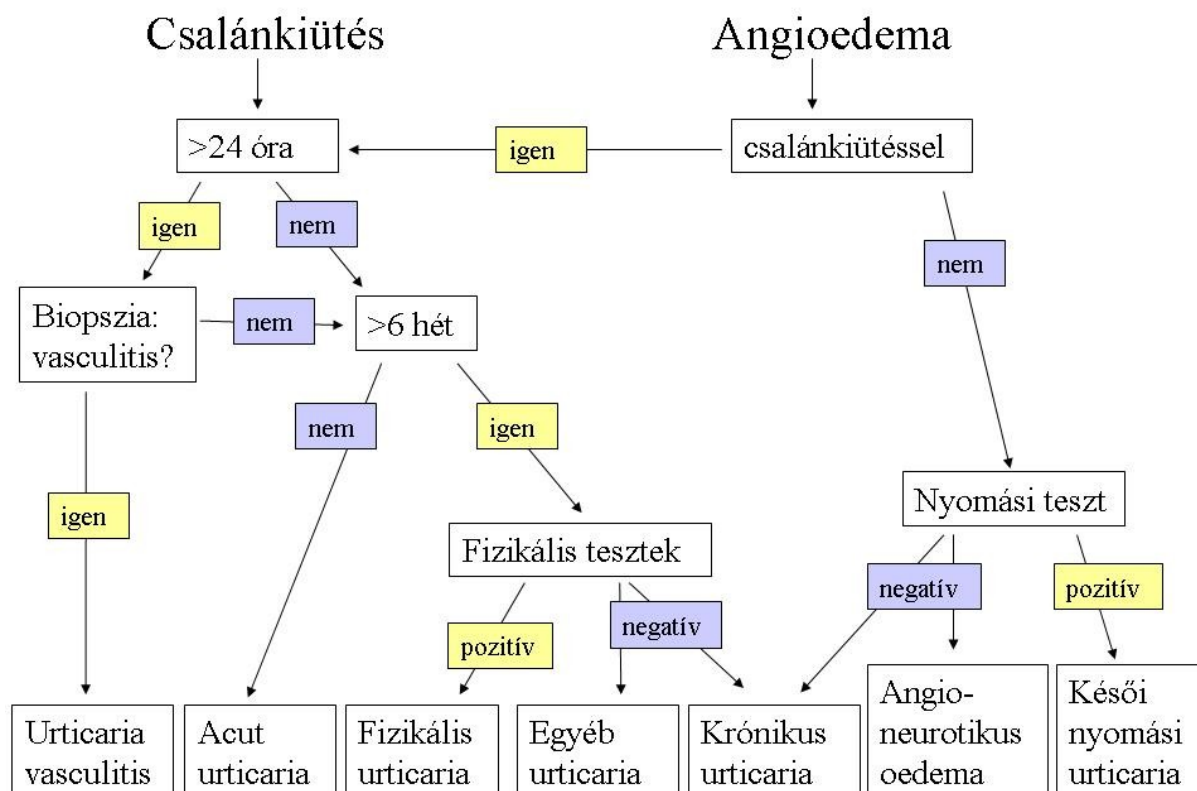
Irodalomjegyzék

1. Zuberbier T. et al. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1427-1443.
2. Zuberbier T. et al. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1417-1426.
3. Szegedi A, Irinyi B, Hunyadi J.: A krónikus urticaria. *Bőrgyógy. Ven. Sz.* 2002; 78:3.101-106.
4. O'Donnell BF et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136:197-201.
5. Baiardini I. et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005; 60:1073-1078.

Készítette: Dr. Szegedi Andrea, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinika, Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék

Ábrák, táblázatok

1. ábra. Az urticariák differenciál diagnóza

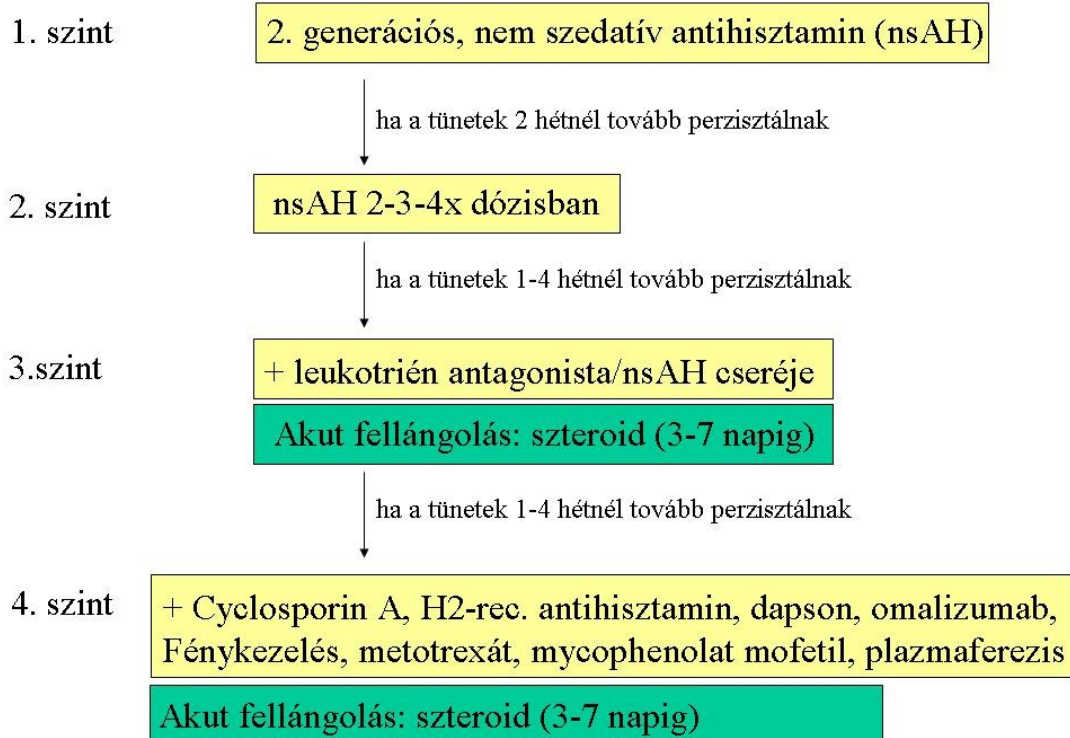


1. táblázat. Az urticaria altípusok klasszifikációja

	Altípus	Meghatározás
Spontán urticaria	Akut urticaria	urtica/oedema <6 hét
	Krónikus urticaria	urtica/oedema > 6 hét
Fizikális urticaria	Hideg urticaria	hideg levegő/víz/étel/szél
	Késői nyomási urticaria	vertikális nyomás
	Meleg urticaria	lokális meleg
	Szoláris urticaria	UV/látható fény
	Urticaria factitia	mechanikai inger
Egyéb urticaria	Vibrációs urticaria	vibrációs erő
	Víz-urticaria	víz
	Cholinerg urticaria	testhő emelkedés
	Kontakt urticaria	bőrrel érintkező anyag
	Fizikai aktivitás indukálta urticaria	fizikai aktivitás

Zuberbier T. et al. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2009

2. ábra. Krónikus urticaria kezelési algoritmus a Zuberbier és mtsai. által ★



Zuberbier et al.: EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. Allergy, 2009