

# Krooninen indusoituva urtikaria

Helen Kihn

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos / Ihotaudit

Maaliskuu 2024

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

Kihn, Helen: Krooninen indusoituva urtikaria

Opinnäytetutkielma, 24 sivua

Ohjaajat: Erl Hanna Siiskonen, Erl Tiina Lipitsä

Maaliskuu 2024

**Asiasanat:** Urtikaria, nokkosihottuma, nokkosrokko

Tämä syventävä opinnäytetyö on kirjallisuuskatsaus kroonisesta indusoituvasta urtikariasta. Työssä käsitellään taudin etiologiaa, patologiaa, oireita, diagnosointia sekä hoitoa. Krooninen indusoituva urtikaria on yli 6 viikkoa kestävä ihotauti, joka aiheuttaa kantajalleen nokkosihottumaa eli urtikariaa ja voimakasta kutinaa sekä joskus myös angioödeemaa. Alle 6 viikkoa kestävää urtikariaa kutsutaan kroonisen sijaan akuutiksi. Lyhyt tai pitkäkestoinen urtikaria on verrattain yleinen vaiva, jonka maailmanlaajuinen elinikäinen esiintyvyys on jopa 20 % väestöstä.

Kroonisen indusoituvan urtikarian etiologia ja patologia ovat toistaiseksi jokseenkin tuntemattomia. Harvoissa tapauksissa taustalla on esimerkiksi infektio, mutta tyypillisesti syy jää määrittämättömäksi. Oireilla on kuitenkin jokin indusoiva eli laukaiseva tekijä, jonka perusteella urtikaria voidaan jaotella yhdeksään alatyyppiin: dermografismiin, kolinergetiseen urtikariaan, kylmä-, paine-, valo-, kuuma-, värinä-, vesi- sekä kontaktiurtikariaan, joista viimeistä ei tässä työssä käsitellä.

Kroonisen indusoituvan urtikarian ensisijainen hoitomenetelmä on antihistamiinien säännöllinen käyttö. Antihistamiiniannosta voidaan nostaa nelinkertaiseksi, mutta jos antihistamiinilla ei saada yksinään riittävää hoitovastetta, voidaan sen rinnalle lisätä biologinen lääke omalizumabi. Uusia biologisia lääkkeitä taudin hoitoon on kehitteillä, ja useita jo olemassa olevia biologisia lääkkeitä käytetäänkin off-label kroonisen indusoituvan urtikarian hoitoon. Tauti päättyy

spontaanisti yleensä muutamassa vuodessa, mutta joskus tauti kestää huomattavasti pidempään tai palaa tauon jälkeen uudelleen.

University of Eastern Finland, Faculty of Health Science

School of Medicine

Medicine

Kihn, Helen: Chronic Inducible Urticaria

Thesis, 24 pages

Tutors: Hanna Siiskonen, MD, Tiina Lipitsä, MD

March 2024

**Keywords:** Urticaria, hives, nettle-rash

This thesis is a literature review on chronic inducible urticaria. This review covers the etiology, pathology, symptoms, diagnosis and treatment of the disease. Chronic inducible urticaria is a dermatological disease lasting more than 6 weeks. Symptoms include hives, i.e. urticaria, intense itching and sometimes also angioedema. Urticaria lasting less than 6 weeks is called acute rather than chronic. Urticaria of short or long duration is a relatively common condition with a worldwide lifetime prevalence of up to 20% of the population.

The etiology and pathology of chronic inducible urticaria is still largely unknown. In rare cases, there is for example an infection causing it, but typically the cause remains undetermined. However, the symptoms have an inducing or triggering factor, based on which urticaria can be divided into nine subtypes: dermographism, cholinergic, cold, pressure, light, heat, vibration, water and contact urticaria, the last of which is not discussed in this work.

The primary treatment method for chronic inducible urticaria is the regular use of antihistamines. The antihistamine dose can be quadrupled, but if the antihistamine alone does not provide a sufficient treatment response, the biological drug omalizumab can be added alongside it. New biological drugs are being developed to treat the disease, and several existing biological drugs are used off-label to treat chronic inducible urticaria. The disease ends spontaneously typically after some years, but sometimes it lasts significantly longer or comes back again after a break.

# Sisällysluettelo

<b>1 JOHDANTO .....</b>	<b>2</b>
<b>2 URTIKARIAN ALATYYPIT .....</b>	<b>3</b>
2.1 AKUUTTI URTIKARIA* .....	3
2.2 KROONINEN SPONTAANI URTIKARIA* .....	3
2.3 KROONINEN INDUSOITUVA URTIKARIA.....	3
TAULUKKO 1 .....	4
<b>3 EPIDEMIOLOGIA .....</b>	<b>6</b>
<b>4 TAUDIN SYNTYMEKANISMI JA HISTOPATOLOGIA .....</b>	<b>7</b>
4.1 MAST-SOLU = SYÖTTÖSOLU.....	7
4.2 HISTOPATOLOGIA.....	8
<b>5 OIREET JA DIAGNOOSI .....</b>	<b>10</b>
<b>6 HOITOMENETELMÄT .....</b>	<b>11</b>
TAULUKKO 2 .....	12
<b>7 LÄÄKEHOITO.....</b>	<b>13</b>
7.1 SUOSITELTU LÄÄKEHOITO.....	14
7.2 POTENTIAALISIA LÄÄKEAINEITA TAUDIN HOITOA VARTEN .....	15
7.3 LÄÄKEAINEITA, JOTKA TARVITSEVAT VIELÄ SATUNNAISTETUN KONTROLLIKOKEEN.....	15
<b>8 TIIVISTELMÄ.....</b>	<b>17</b>
TAULUKKO 3 .....	17
<b>9 LÄHTEET .....</b>	<b>19</b>

# 1 Johdanto

Tässä kirjallisuuskatsauksessa perehdytään kroonisen indusoituvan urtikarian oireisiin, tautimekanismeihin, sekä sen hoitoon. Erityisesti keskitytään fysikaalisiin urtikarioihin.

Krooninen indusoituva urtikaria on krooninen inflammatorinen ihotauti, joka voi vaivata potilasta kuukausista vuosiin. Krooninen indusoituva urtikaria on melko yleinen vaiva, väestöstä noin 2–5 % kärsii dermatografisesta urtikariasta (1). Urtikarian elinaikainen esiintyvyys on maailmanlaajuisesti jopa 20 %. Noin 40 %:lla akuutti urtikaria kroonistuu. Krooninen urtikaria yleensä kestää useampia vuosia ennen spontaania remissiota (6).

Urtikarian eli nokkosihottuman oireena ovat kutisevat paukamet iholla. Siihen voi liittyä myös angioödeemaa eli ihon ja limakalvojen turvotusta. Urtikariaa pidetään kroonisena, kun sen kesto ylittää kuusi viikkoa. Kehon ulkopuolinen tekijä aiheuttaa indusoituvassa nokkosihottumassa paukamointia iholla. Tämä syventävien opintojen kirjallisuuskatsaus keskittyy fysikaalisiin urtikarioihin ja kontaktiurtikariat on rajattu työn ulkopuolelle. Nokkosihottumaa indusoivia fysikaalisia ärsykeitä ovat raapaisu (dermatografismus), paine, kylmä, kuumuus, hikoilu, vesi, valo ja tärinä (8).

Krooninen urtikaria on merkittävä kuormitus potilaalle ja yhteiskunnalle. Potilaat kokevat univaikeuksia ja usein fyysinen ja psykososiaalinen hyvinvointi sekä toimintakyky opinnoissa ja töissä ovat alentuneet. Noin kolmannes kroonista urtikariaa sairastavista ei saa hyötyä nykyisistä lääkehoidoista. Hoitamaton tauti huonontaa elämänlaatua ja voi viedä työkyvyn (6).

## 2 Urtikarian alatyypit

### 2.1 Akuutti urtikaria\*

Akuutin urtikarian oireilu kestää alle kuusi viikkoa. Laukaisijana on yleensä infektio, mutta aiheuttajana voi myös olla lääkeaine tai allergia lääkeaineelle, ruoka-aineelle tai pistäisen myrkylle (1).

### 2.2 Krooninen spontaani urtikaria\*

Oireilu kestää yli kuusi viikkoa. Oireita ilmenee ilman selvää laukaisevaa tekijää. Spontaanin urtikarian kanssa esiintyy usein samanaikaisesti indusoituvia urtikarioita (1).

### 2.3 Krooninen Indusoituva urtikaria

Urticaria factitia eli dermografinen urtikaria eli dermografismi eli piirtopaukamointi

Kylmäurtikaria

Paineurtikaria

Valourtikaria eli solaariurtikaria

Kuumaurtikaria

Tärinäurtikaria

Kolinerginen urtikaria eli hikiurtikaria

Kontakti urtikaria\*

Oireilun aiheuttaa allergeeni. Paukamia ilmaantuu suoraan allergeenin kanssa kosketuksessa olleille ihoalueille.

Vesiurtikaria

Dermografinen urtikaria on yleisin fyysistä urtikarioista, ja kattaa noin puolet tapauksista. Dermografista urtikariaa esiintyy noin 5 %:lla koko väestöstä jossakin elämän vaiheessa (1).

\*Ei käsitellä.

**Taulukko 1** (2, 4)

	Laukaiseva tekijä	Perusselvitykset	Provokaatiokoe	Lisäselvittely
Dermografinen urtikaria	Kitka, hankaaminen, raapiminen, paine	Provosoi dermatografismi, kynnsarvon selvitys	Lievällä paineella raapaisu iholle tylpällä esineellä, esim. kynällä	Valkosoluarvot, ESR tai CRP
Kylmäurtikaria	Ihon altistus kylmälle ilmalle, esineelle tai nesteelle	Kylmä provokaatio ja kynnsarvon selvitys	Jääpalakoe 5min käsivarrella tai Temptest. Temptest on laite, joka mittaa kynnsälämpötilan.	Valkosoluarvot, ESR tai CRP, poissulje muut taudit, erityisesti tulehdus
Valourtikaria	Ihon altistus tietylle valon aallonpituudelle	UV ja näkyvän valon eri aallonpituuksien testaus ja kynnsarvon selvitys	Ihon altistus UV A, UV B tai näkyvälle valolle	Poissulje muut valosta indusoituvat dermatoosit
Kuumaurtikaria	Lämmin esine koskettaa ihoa	Kuumalla provokaatio ja kynnsarvon selvitys	Altistus koeputkelle jossa 45°C vettä tai Temptest.	
Kolinerginen urtikaria	Ruumiin lämpötilan nousu: liikunta,	Hiki Provokaatio	Kuntopyörällä pyöräily hikoilun alettua vielä 15min.	



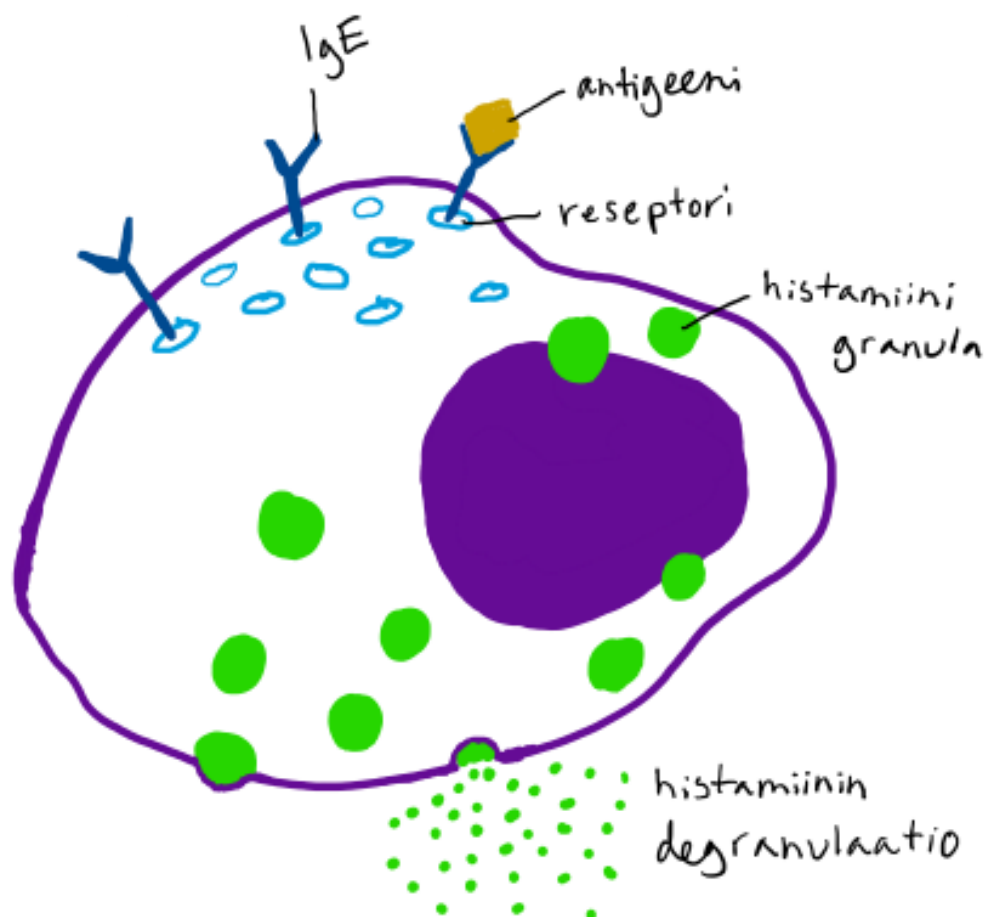
	kuuma vesi, voimakas tunne tai tulinen ruoka		Passiivinen käden lämmittäminen 42°C vedellä ->Todiste hikoilun aiheuttamasta reaktiosta	
Paineurtikaria	Paine	Painetesti ja kynnysarvon selvitys	Olkahihna 15min ja 7 kg painoa, potilas kirjaa oireita yli 24 h	
Tärinäurtikaria	Ruohon leikkaaminen, pyöräily, altistus tärisevälle koneelle.	Tärinällä provokaatio	Vortex tasoa pidetään ihoa vasten 10min	
Vesiurtikaria	Ihon altistus vedelle	Vesi Provokaatio	35°C vesihaude 30min	

### 3 Epidemiologia

Tyypillinen kroonista spontaania urtikariaa sairastava potilas on 20–40-vuotias, taudin alku on usein 20–35-vuotiaana. Kaikki alatyypit paitsi kolinerginen urtikaria ovat naisilla yleisempiä. Kolinerginen urtikaria on yleisempi miehillä ja pojilla. Yleisimmät alatyypit ovat dermografismi, kolinerginen urtikaria ja kylmäurtikaria. Vesiurtikaria, kuumaurtikaria, valourtikaria ja värinäurtikaria aiheuttavat alle 2–3 % kaikista kroonisen urtikarian tapauksista. Paineurtikariaa tavataan yleensä kroonisen spontaanin urtikarian yhteydessä (9).

## 4 Taudin syntymekanismi ja histopatologia

### 4.1 Mast-solu = syöttösolu



Syöttösoluja sijaitsee ihossa ja limakalvoilla, eli ihmisen ja ympäristön rajapinnoilla. Syöttösolut aktivoituvat ja vapauttavat histamiinia eli degranuloivat, kun antigeeni sitoutuu IgE-reseptoriin. Syy miksi ja miten syöttösolut aktivoituvat yksittäisestä fysikaalisesta tekijästä, on yhä epäselvä (1).

Kit-reseptori on solukalvon tyrosiinikinaasi. Tyrosiinikinaasilla on kyky vaikuttaa muiden proteiinien aktiivisuuteen fosforyloimalla toisten proteiinien tyrosiineja. Kantasolukasvutekijä (SCF) on Kit-reseptorin ligandi ja tärkeä syöttösolujen kehitykselle, vaellukselle ja aktivaatiolle.

Syöttösolut voidaan luokitella MCTC-, MCT- ja MCC- tyyppihin erittämiensä entsyymien perusteella. Lähes kaikki ihon syöttösoluista ovat MCTC- tyyppiä. Nämä syöttösolut sisältävät tryptaasia, kymaasia, karboksipeptidaasia, katepsiini G:n kaltaista proteinaasia ja histamiinia (9).

Intradermaalisten syöttösolujen (MCTC) määrä kasvaa kroonisessa ihon inflammaatiossa. Kemotaktiset aineet, joita tuotetaan ihon inflammaatiossa, sekä syöttösolujen tuottamat kemokiinireseptorit, saavat aikaan syöttösolujen akkumulaation halutulle alueelle. Tärkeitä tekijöitä syöttösolujen kehittymisen ja selviytymisen kannalta ovat SCF, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, trombopoietiini, hermokasvutekijä (NGF) ja endoteelisolut (9).

Syöttösolut voivat ilmaista liukoisia tekijöitä, solun pintamolekyylejä ja yhteisstimulatorisia molekyylejä, mitkä voivat aktivoida erilaisia osajoukkoja T-soluja. Syöttösolujen T-solujen stimuloiva vaikutus perustuu TNF- $\alpha$ :n ja välittömään solujen väliseen interaktioon. Syöttösolut ovat TNF- $\alpha$ :n pääasiallinen tuottaja normaalissa ihossa. Syöttösolut ovat myös osallisena toleranssin kehittymiselle. Syöttösolut voivat rekrytoida T-soluja, neutrofiilejä ja eosinofiilejä ihon inflammatoriselle alueelle. Ne voivat myös stimuloida solujen kypsymistä, Langerhansin soluja, dendriittisoluja, ja stimuloida niiden migraatiota imusolmukkeisiin. Syöttösolut pystyvät vaeltamaan imusolmukkeisiin, ja aktivoimaan lymfosyyttejä siellä. Ne myös suojelevat infektiota ja toksiineja vastaan.

Syöttösolut sijaitsevat alueilla, jossa ulkoinen antigeeni, allergeeni, toksiini tai mikrobi kohdataan. Näitä alueita ovat dermis, hengitystiet ja suolen limakalvo. Syöttösoluilla tiedetään olevan tärkeä rooli ihon suojelussa vaarallisia bakteereita, parasiitteja ja myrkyllisiä puremia kohtaan, sekä ihon trauman ja infektion paranemisen säätelyssä (9).

## 4.2 Histopatologia

Urtikaria syntyy, kun syöttösolu aktivoituu ja degranuloituu. Tästä seuraa histamiinin ja muiden välittäjäaineiden vapautuminen, josta seuraa aistihermojen aktivaatio, vasodilataatio, plasman ekstravasaatio eli plasmaa siirtyä suonista sidekudokseen ja tulehdussolujen kertyminen kyseiselle alueelle. Tämä prosessi aikaansaa taudille tyypilliset oireet: kutiava nokkosihottuma ja jossain tapauksissa angioödeema (6).

Joillakin ihmisillä sairaan henkilön seerumin injisointi ihoon aikaansaa nokkosihottumaa. Tämä viittaa siihen, että seerumiin on vapautunut syöttösolujen aktivoitumista aiheuttavaa tekijää (7).

Urtikarian taustalla oleva syy voi olla bakteeri-, sieni-, parasiitti- tai virusinfektio. Esimerkiksi *Helicobacter pylori*, streptokokki, stafylokokki, *Yersinia*, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumoniae*, hepatiitti-virukset, norovirus, parvovirus B19, *Anisakis simplex*, *Entamoeba* spp, *Blastocystis* spp (2).

Koska anti-IgE eli omalitsumabi on tehokas lääkeaine monille potilaille, tämä viittaa siihen, että IgE aiheuttaisi syöttösolujen degranulaatiota. Hypoteesi on, että erilaiset fyysiset tekijät aiheuttavat de novo autoantigeenin ilmenemisen. Autoantigeeni sitoutuu IgE:hen, joka on sitoutunut ihon syöttösolun FcRI:hin. FcRI on reseptori, joka purkaa antigeenin ja IgE:n välisen viestin, indusoiden degranulaation. Tätä hypoteesia tukee se, että potilaat, joilla on krooninen indusoituva urtikaria, on kohonnut seerumin IgE. Dermografismin, kylmäurtikarian ja valourtikarian voi passiivisesti siirtää henkilöltä toiselle seerumin siirrolla. Epäillään että IgE on merkittävä tekijä siirrossa (5).

## 5 Oireet ja Diagnoosi

Urtikarian oireita ovat urtikaria eli nokkosihottuma, johon liittyy voimakas kutina, sekä joissakin alalajeissa angioödeema eli turvotus. Vakavammissa tapauksissa oireena voi olla anafylaksia. Eri alalajien oireet on lueteltu taulukossa 3 (2).

Diagnostisen testin avulla pyritään provosoimaan urtikaria esille. Suositeltavaa on myös selvittää kynnyks, jolla ärsyke aiheuttaa urtikariaa. Laajoja verikokeita ei suositella, mutta perusverenkuva, CRP ja/tai lasko tulisi selvittää kylmä- sekä dermografisessa urtikariassa infektion poissulkuun (10.) Lisätutkimuksia tehdään esitietojen ja perustutkimuksen perusteella, mikäli herää epäily esimerkiksi maligniteetista tai infektiosta (2).

Urtikarian aktiivisuutta voidaan määrittää pyytämällä potilasta täyttämään UAS7- lomaketta. Siinä potilas arvioi viimeisen 24 h ajalta urtikariapaukamien määrää ja kutinan voimakkuutta. UAS7 on viikon arvojen summa ja sillä voidaan seurata taudin aktiivisuutta sekä hoitovastetta. Kroonisessa indusoituvassa urtikariassa taudin aktiivisuutta ja hoitovastetta tulee seurata kynnyksarvojen avulla. Kynnyksarvolla tarkoitetaan herkkyyttä millä urtikaria saadaan indusoitua esille. Urticaria control test (UCT) lomakkeella voidaan määrittää taudin hallintaa, tämä auttaa tekemään päätöksiä hoitosuunnitelmaa varten. Kroonista urtikariaa sairastavien potilaiden elämänlaatua voidaan määrittää ja seurata CU-QoL-lomakkeen avulla (2).

Diagnosointi lapsilla on samanlaista kuin aikuisilla, mutta isoin ero on poissulkea harvinaisia sairauksia, kuten esimerkiksi CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome) -tauti, joka on lapsuudessa alkava ja muistuttaa iho-oireiltaan urtikariaa (2).

Potilailla, joilla esiintyy angioödeemaa on pidettävä erotusdiagnostisesti mielessä hereditaarinen angioödeema (HAE) ja ACE:en liittyvä angioödeema. Näitä sairauksia ei rutiinisti poissuljeta potilailta, vain jos herää epäily anamneesin perusteella. (10.)

## 6 Hoitomenetelmät

Tavoitteena on hoitaa tautia, kunnes tauti häviää. Urtikarian spontaani remissio voi tapahtua koska tahansa. Tavoitteena on saavuttaa täysi hallinta oireista, ottaen huomioon yksilön elämänlaatu. Tarkka diagnoosi on perusedellytys, jotta voidaan poissulkea mahdollinen taustasyys, sekä hoitaa tautia tehokkaasti. Tarkka diagnoosi saadaan suorittamalla provokaatiokoe. Jokaiselle fysikaalisen urtikarian tyypille on oma provokaatiokoe. Jokaisen tyypin provokaatiokokeet ovat lueteltu taulukossa 1. (2.)

Fysikaalisen ärsykkeen välttely on tavoiteltavaa, mutta potilailla, joilla kynnyсарvo on matala, se on usein lähes mahdotonta. Esim. vaikeaa dermografismia saatetaan luulla spontaaniksi urtikariaksi, koska urtikarian synty esim. löysistä vaatteista tai tahattomasta raapimisesta, saattaa näyttää urtikarian spontaanilta synnyltä. Esimerkkejä fysikaalisen ärsykkeen välttelystä jokaiselle alalajille on taulukossa 2 (4).

Valo-, kylmä- ja kolinergisessa urtikariassa toleranssin aiheuttaminen voi olla hyödyllistä, mutta toleranssi kestää vain pari päivää, ja täten päivittäinen altistuminen stimulukselle kynnyсарvossa vaaditaan. Toleranssin aiheuttaminen ja ylläpito on usein potilaalle epämiellyttävää ja vastentahtoista (4).

**Taulukko 2** Oireiden välttely fyysikaalisen urtikarian alatyypeissä (2.)

	Mitä vältettävä ja esimerkkejä
Dermografinen urtikaria	Hankauksen ja raapimisen välttely
Kylmäurtikaria	Kylmän välttely ja suojaaminen kylmältä, esim. kylmän tuulen huomioiminen
Valourtikaria	Indusoivien aallonpituuksien välttely, esim. aurinkorasva, tai lamppu, jossa UV-A suodatin
Kuumaurtikaria	Kuumun välttely, esim. suihkussa ja saunan välttäminen
Kolinerginen urtikaria	Hikoilun välttely esim. välttämällä raskasta liikuntaa ja pitämällä stressitasot alhaisina
Paineurtikaria	Paineen vähentäminen vähentämällä painoa (esim. vähentämällä repun sisältöä) tai lisäämällä pinta-alaa (reppu, jossa leveämmät olkahihnat)
Tärinäurtikaria	Tärinän välttely, esim. ruohonleikkurin tai sähkövatkaimen käytön välttely
Vesiurtikaria	Veden välttely



## 7 Lääkehoito

Syöttösolujen vapauttama histamiini aiheuttaa monia urtikarian oireita sitoutumalla endoteelin ja sensoristen hermojen H1-reseptoreihin, täten jatkuva lääkehoito H1-antihistamiineilla on ensisijaista. Joissakin kroonisen indusoituvan urtikarian alalajeissa kuten kylmäurtikariassa, antihistamiini tarvittaessa ennakoon voi olla riittävä, esim. ennen uimaan menoa järveen (kylmä vesi). Suositellaan toisen sukupolven H1-antihistamiinien käyttöä, koska ne ovat turvallisempia kuin ensimmäisen polven antihistamiinit. Toisen polven antihistamiinit eivät läpäise veriaivoestettä ja eivät väsytä tai väsyttävät hyvin vähän ja ne eivät aiheuta antikolinergisia sivuoireita. Toisen polven antihistamiineja ovat esim. setiritsiini, desloratadiini ja levosetiritsiini. Ensisijaisesti antihistamiinin annostus on suositusannos eli yksi tabletti kerran vuorokaudessa. Potilaat, joilla suositusannos ei saa aikaan haluttua vastetta, hyötyvät usein antihistamiinin nelinkertaisesta annoksesta (2).

Omalitsumabi on anti-IgE eli vasta-aine, joka sitoutuu IgE:hen ja estää IgE:n sitoutumisen reseptoriinsa. Omalitsumabin on raportoitu olevan tehokas kylmä-, kuuma- ja valourtikarian sekä dermografismin hoidossa. Se parantaa elämänlaatua ja sopii pitkäaikaiseen hoitoon. Suomessa omalitsumabilla on virallinen käyttöindikaatio ja Kelan korvattavuus vain kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon. Omalitsumabia käytetään vaikeiden fysikaalisten urtikarioiden hoidossa vain off-label. Omalitsumabi on tehokas 150–300 mg annoksella neljän viikon välein. Suositeltu annos on 300 mg neljän viikon välein (2).

Siklosporiini A hillitsee syöttösoluja vapauttamasta välittäjäaineita. Yhdessä toisen polven H1-antihistamiinien kanssa se on toimiva hoito urtikariaa vastaan, mutta sitä ei tavallisesti suositella sen suuren sivuvaikutusriskin vuoksi. Siklosporiini A:ta suositellaan käytettäväksi vain potilailla, joilla nelinkertainen annos H1-antihistamiinia yhdessä omalitsumabin kanssa ei tuota haluttua hoitovastetta (3).

Sekä omalitsumabin, että siklosporiini A:n käyttö kroonisen indusoituvan urtikarian hoidossa on "off-label" käyttöä, vaikka molemmat ovat tehokkaita sen hoidossa. Omalitsumabin käyttö alle 12-vuotiaissa potilaissa on näytetty olevan turvallista kroonisen spontaanin urtikarian hoidossa ja

omalitsumabi on käyttöaihe astman hoidossa alle 6-vuotiailla lapsilla. Kroonisen indusoituvan urtikarian hoidossa kannattaa siis harkita omalitsumabin käyttöä myös alle 12-vuotiailla potilailla, joilla ei ole saatu riittävää vastetta antihistamiinilla (3).

Paikallinen kortikosteroidi voi olla hyödyllinen paineurtikariassa, mutta muissa alalajeissa siitä ei ole hyötyä. Lyhytaikaisesta kuurista (enimmillään 10 päivää) kortikosteroideista peroraalista voi olla hetkellistä helpotusta, mutta sitä ei suositella pitkäaikaisesti sen haittavaikutusten vuoksi. Lyhytaikaista prednisolonikuuria voidaan harkita potilaille, joilla on äkillinen paheneminen oireissa (2).

## 7.1 Suositeltu lääkehoito

1. Toisen sukupolven H1-antihistamiinia suositeltu annos
2. Toisen sukupolven H1-antihistamiinia nelinkertainen annos
3. Omalitsumabi
4. Siklosporiini A

(7)

Nämä lääkeaineet hoitavat oireita. Taudin syntymekanismia tulee tutkia lisää, jotta voidaan löytää parantava hoito (7).

Lääkehoidolla menee 1–4 viikkoa ennen kuin nähdään lääkkeen teho, joten tulisi odottaa 1–4 viikkoa ennen lääkehoidon muuttamista. Omalitsumabilla voi kuitenkin mennä useampi kuukausi ennen kuin lääke saavuttaa täyden tehon. Urtikarian oireiden vakavuus voi vaihdella ja jopa spontaanisti loppua koska vain, tämän vuoksi suositellaan uudelleenarvioida lääkkeiden tarvetta 3–6 kuukauden välein, poikkeuksena omalitsumabi ja siklosporiini A, joilla on omat Kelan määrittämät rajoituksensa (2).

Viimeisenä lääkevaihtoehtona paineurtikarialle on anti-TNF-alfa. (2.)

Dermografiseen urtikariaan voidaan käyttää hoitona UV-B, UV-A ja PUVA hoitoa 1–3 kuukautta yhdessä antihistamiinin kanssa (2).

Lapsien kroonisen indusoituvan urtikarian lääkehoitoon ei enää suositella ensimmäisen polven H1-antihistamiineja, vaan suositellaan myös lapsille toisen polven H1-antihistamiineja. Antihistamiinin valinnassa tulee ottaa huomioon lapsen ikä, paino ja lääkkeen antomuoto (nestemäinen) (2).

Raskaana olevalle tai imettävälle suositellaan ensisijaisesti loratadiini antihistamiinina, voidaan harkita myös desloratadiini tai setiritsiini. Kaikkia H1-antihistamiineja erittyy pienissä määrin äidinmaitoon. Suurentunutta antihistamiiniannosta tulee harkita varoen raskauden aikana, sillä sen turvallisuutta ei olla määritetty. Omalitsumabin käytön raskauden aikana on todettu olevan turvallista. Toisaalta siklosporiini on eläinkokeissa embryotoksinen, ja ihmisissä se on yhdistetty alhaiseen syntymäpainoon ja ennenaikaiseen synnytykseen. Siklosporiinin käyttöä raskauden aikana tulee harkita yksilöittäin (2).

## 7.2 Potentiaalisia lääkkeitä taudin hoitoa varten

Reslizumabi ja mepolizumabi ovat monoklonaalisia antagonisteja interleukiini (IL)-5:ttä vastaan. Benralizumabi on anti-IL-5 reseptorin antagonisti. Nämä kolme lääkettä vaikuttavat eosinofiileihin, jotka osallistuvat kroonisen urtikarian patogeneesiin. Näitä lääkkeitä on menestyksekkäästi käytetty kroonisen indusoituvan urtikarian hoitoon, mutta kyseisten lääkkeiden tehokkuutta tutkitaan yhä (3).

## 7.3 Lääkkeitä, jotka tarvitsevat vielä satunnaistetun kontrollikokeen

- TNF-alfa inhibiittorit: adalimumabi, etanersepti ja infliksimabi
  - o Aktivoidut syöttösolut erittävät TNF-alfaa, jonka vuoksi TNF-alfa inhibiittori voi olla hyödyllinen. TNF-alfa inhibiittoreita on kokeiltu kroonista urtikariaa sairastavilla potilailla, ja lähes kaikki potilaat saivat täyden vasteen lääkkeelle, useimmissa tapauksissa vaste kesti useita vuosia.
- Paine- ja kylmäurtikariaan IL-1 vaikuttavat anakinra, canakinumab ja rilocept

- Paine- ja kylmäurtikarian oireita näyttää helpottavan. Pari satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta (RCT) on tehty, mutta niiden tuloksia ei olla vielä julkaistu.
- Anti-IL-4/12 mAb: dupilumab
  - Case series, ja RCT meneillään kroonisen indusoituvan urtikarian mahdollista hoitoa varten (3).

Uusien hoitojen tavoitteena on vaikuttaa välittäjäaineisiin, viestinvälitysketjuihin ja reseptoreihin syöttösoluissa ja muissa immuunijärjestelmän soluissa. Tulevan tutkimuksen tulisi keskittyä taudin endotyypin eli taudin biologisiin mekanismeihin, sekä biomarkkereiden tunnistamiseen, etsien uusia kohteita mihin lääkeaineet voisivat vaikuttaa, täten kehittäen taudin hoitoa (6).

## 8 Tiivistelmä

Taulukossa 3 esitetään tiivistetysti jokaisen kroonisen indusoituvan urtikarian alalajin esiintyvyys, indusoija, oireiden esiintymisen kesto, kliininen kuva, sekä provokaatiokoe.

### Taulukko 3

Kroonisen indusoituvan urtikarian luokittelu (6).

CIndU tyyppi	CIndU prevalenssi (%)		Indusoija	Aika altistumisesta oireisiin	Kliininen kuva	Esimerkki provokaatiokoe laitteesta	
	Väestö	Potilaat joilla CU					
		CIndU					CIndU ja CSU
Dermografinen urtikaria	0,12	3–27	0–35	Raapiminen tai hankaaminen	5–10 min	Urtikariaa	FricTest
Kylmäurtikaria	0,019	1–9	0–2	Ihon viileneminen ja lämpeneminen; altistus kylmälle ilmalle, nesteelle tai kiinteälle esineelle	5–10 min	Urtikariaa, vakavissa tapauksissa anafylaksia	TempTest, jään sulattaminen muovipussissa
Paineurtikaria	Ei tietoa	0–3	0.3–36	Pitkäkestoinen paine	6–8 h	Angioödeema, punoitus	FricTest, painon ripustaminen hartialle
Valourtikaria	0,0031	0,3–3	0.2	Auringonvalo	5–10 min	Urtikariaa	UVA ja UVB säteilytys
Kuumaurtikaria	Ei tietoa	0,4–0,5	Harvinaista	Ihon lämpeneminen	5–10 min	Urtikariaa	TempTest, lämmönlähde
Tärinäurtikaria	Ei tietoa	Todella harvinaista	Harvinaista	Vibraatio	5–10 min	Angioödeema	Vortex vibrator

Kolinerginen urtikaria	0,023 (eliniän aikana 0,1)	1-7	0-7	Aktiivinen, esim. liikunta, ja passiivinen, esim. lämmin kylpy	5-10 min	Pieniä urtikaria-paukautuksia; anafylaksia vakavissa tapauksissa	Kuntoilulaite, kuuma kylpy
Vesiurtikaria	Ei tietoa	0,1-1	Harvinaista	Vesi	5-10 min	Urtikariaa	Haude tai pyyhe jossa 35-37 °C vettä

CIndU =Krooninen indusoituva urtikaria

CU =Krooninen urtikaria

CSU =Krooninen spontaani urtikaria

## 9 Lähteet

1. Mäkelä, M., Harvima, I., Kauppi, P., Ralli, P., Savolainen, J., & Aalto-Korte, K. (2020). Allergiset sairaudet ja astma . Kustannus Oy Duodecim.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73:1393-1414.
3. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Jan;124(1):2-12. doi: 10.1016/j.anai.2019.08.014. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31446134.
4. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, Ballmer-Weber B, Bangert C, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brockow K, Brzoza Z, Chong Neto HJ, Church MK, Criado PR, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Fonacier L, Gaskins M, Gáspár K, Gelincik A, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Grosber M, Hamelmann E, Hébert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Kessel A, Kocatürk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Lauerma A, Leslie TA, Magerl M, Makris M, Meshkova RY, Metz M, Micallef D, Mortz CG, Nast A, Oude-Elberink H, Pawankar R, Pigatto PD, Ratti Sisa H, Rojo Gutiérrez MI, Saini SS, Schmid-Grendelmeier P, Sekerel BE, Siebenhaar F, Siiskonen H, Soria A, Staubach-Renz P, Stingeni L, Sussman G, Szegedi A, Thomsen SF, Vadasz Z, Vestergaard C, Wedi B, Zhao Z, Maurer M. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022 Mar;77(3):734-766. doi: 10.1111/all.15090. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34536239.
5. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug;6(4):1119-1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007. PMID: 30033913.
6. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Sep 15;8(1):61. doi: 10.1038/s41572-022-00389-z. PMID: 36109590.
7. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Feb;34(1):73-88. doi: 10.1016/j.iac.2013.09.010. Epub 2013 Oct 28. Erratum in: *Immunol Allergy Clin North Am*.

2014 May;34(2):xix. Zuberbier, H C Torsten [corrected to Zuberbier, Torsten]. PMID: 24262690.

8. <https://www.terveyskyla.fi/ihotautitalo/ihotaudit/urtikaria-eli-nokkosihottuma/mik%C3%A4-on-urtikaria> (20.2.2024)
9. Harvima IT, Nilsson G. Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity. *Acta Derm Venereol.* 2011 Oct;91(6):644-50. doi: 10.2340/00015555-1197. PMID: 21879235.