

# Fortschritte bei Urtikaria und Angioödem

## Neue pathophysiologische Erkenntnisse und Therapieoptionen

Den Quaddeln selbst sieht man in der Regel nicht an, ob sie tatsächlich Ausdruck einer chronischen spontanen Urtikaria sind oder ob vielleicht eine andere, seltenere Krankheit dahintersteckt, etwa ein Schnitzler-Syndrom. Kenntnisse der zugrunde liegenden Pathophysiologie sind bei Urtikaria und Angioödem für die Diagnostik und die Therapiewahl zentral. Darüber sprachen Experten an der Tagung DDG KOMPAKT 2012 in Berlin.

### ALFRED LIENHARD

Die Nesselsucht (Urtikaria) äussert sich entweder durch Quaddeln oder durch Angioödeme oder oft durch beides zugleich. Auslöser sind die aus Hautmastzellen freigesetzten Mediatoren. Mastzellen sind die Schlüsselzellen, ohne die es keine Urtikaria gibt. Bis anhin sei aber noch unzureichend untersucht, welche Signale die Mastzellen aktivieren, sagte Prof. Dr. Marcus Maurer, Allergie-Centrum, Charité-Universitätsmedizin, Berlin.

Gut untersucht ist dagegen, wie nach der Degranulation von Hautmastzellen Quaddeln und Angioödeme entstehen. Quaddeln sind im Grunde genommen kleine, oberflächliche Angioödeme, die nach Aktivierung subepidermal gelegener Mastzellen entstehen. Die Aktivierung von Mastzellen in der Subkutis bewirkt dagegen subkutane Angioödeme. Die reichlich in der Haut vorhandenen Mastzellen tragen viele verschiedene Rezeptoren, die alle zur Mastzellaktivierung führen können. Aus aktivierten Mastzellen freigesetzte Mediatoren (z.B. Histamin, Interleukine, Proteasen, andere proinflammatorische Mediatoren) wirken auf sensorische Hautnerven ein

und verursachen dadurch Juckreiz. Die Einwirkung auf Gefässe bewirkt eine Weitstellung mit Rötung der Haut und eine Extravasation mit ödematöser Schwellung.

Bei chronischer Quaddelbildung kommen zwei Gruppen von Differenzialdiagnosen in Betracht, die pathophysiologisch unterschiedlich sind (*Tabelle*):

- ❖ Histamin-vermittelte Formen (einerseits die spontane chronische Urtikaria mit den Hauptursachen Autoaktivität, Infekte und Intoleranzreaktionen; andererseits die physikalisch oder auf andere Weise induzierte chronische Urtikaria).
- ❖ Viel seltenere Interleukin-1-vermittelte Formen (bei Kindern CAPS, bei Erwachsenen das Schnitzler-Syndrom, das 1972 erstmals von der französischen Dermatologin Liliane Schnitzler beschrieben wurde).

Auch die Interleukin-1-Freisetzung erfolgt aus Mastzellen. Von CAPS oder Schnitzler-Syndrom betroffene Patienten sind aufgrund zusätzlicher systemischer Symptome schwer krank. Die Quaddeln stehen bei ihnen weniger im Vordergrund. Die Messung von Interleukin-1 im Blut ist wenig aussagekräftig, weil die Interleukin-1-Freisetzung nicht unbedingt zu hohen Blutspiegeln führt.

### Angioödem – mit oder ohne Quaddeln?

Bei 60 Prozent der Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria sind neben Quaddeln auch Angioödeme vorhanden. Nur wenige Patienten mit Mastzellmediator-vermitteltem Angioödem weisen keine Quaddeln auf. Bei rezidivierendem Angioödem gilt es, auch an Bradykinin-vermittelte Angioödemformen zu denken. Aber nur in Ausnahmefällen kommen bei Patienten mit rezidivierenden, Bradykinin-vermittelten Angioödemformen auch Quaddeln vor. Auf Mastzellen ausgerichtete Behandlungen sind bei diesen Angioödemformen unwirksam. In der Praxis sind weit über 90 Prozent der Angioödeme Histamin-vermittelt. Dramatische, lebensbedrohliche, durch Bradykinin vermittelte Angioödeme kommen selten vor:

- ❖ Hereditäre Angioödeme
  - vom Typ 1 mit stark erniedrigter C1-Inhibitor-Konzentration
  - vom Typ 2 mit stark erniedrigter C1-Inhibitor-Aktivität
  - vom Typ 3 mit Faktor-XII-Mutation.
- ❖ Nicht hereditäre Angioödeme
  - bei erworbenem C1-Inhibitor-Mangel
  - medikamenteninduziertes Angioödem (z.B. induziert durch ACE-Hemmer, die den Bradykininabbau blockieren)
  - idiopathisches Angioödem.

## Merksätze

- ❖ Bei chronischer Urtikaria sollten stets Infekte (v.a. *H. pylori*) und Entzündungen aufgespürt und behandelt werden.
- ❖ Die Labordiagnostik bei Angioödem umfasst Plasmakonzentrationsbestimmung und Aktivitätsmessung von C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH).
- ❖ Therapeutisch stehen C1-INH sowie der Bradykininantagonist Icatibant zur intravenösen Injektion zur Verfügung.

Tabelle:

## Quaddeln

### Mastzellmediator-vermittelt

Chronische spontane Urtikaria

- ❖ autoreaktiv
- ❖ infektbedingt
- ❖ intoleranzbedingt
- ❖ andere Ursachen

Physikalische Urtikaria

Andere Urtikaria

Interleukin-1-vermittelt<sup>1</sup>

Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS)

- ❖ familiäres autoinflammatorisches Kältesyndrom (FCAS)
- ❖ Muckle-Wells-Syndrom (MWS)
- ❖ Neonatal-Onset-Multisystem Inflammatory Disorder (NOMID/CINCA)

Schnitzler-Syndrom

<sup>1</sup> IL-1 kann auch von Mastzellen freigesetzt werden

Bei diesen Angioödemformen spielen Mastzellen keine Rolle. Die Bradykininrezeptorblockade ist zur symptomatischen Behandlung hochwirksam.

### Infektbehandlung bei chronischer spontaner Urtikaria nützlich?

Komplette Beschwerdefreiheit bei Patienten mit Urtikaria zu erreichen, ist oft gar nicht einfach. Mit Standarddosen eines H1-Antihistaminikums wird nur ein Bruchteil der Patienten mit chronischer Urtikaria symptomfrei. Dass das Management verbessert werden kann, wenn chronisch persistierende Infekte gesucht und behandelt werden, erläuterte Prof. Dr. Bettina Wedi, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule, Hannover.

Definitionsgemäss hat jede chronische spontane Urtikaria als akute Form begonnen. Es besteht kein Zweifel, dass Infekte wichtige Triggerfaktoren der akuten spontanen Urtikaria darstellen. Akut bedeutet, dass die Urtikaria in der Regel nach 2 bis 4 Wochen (definitionsgemäss innerhalb von 6 Wochen) wieder verschwunden ist. Bei mehr als der Hälfte der Patienten wird die akute spontane Urtikaria durch akute virale Infekte des oberen Respirationstraktes getriggert. Obschon Patienten häufig vermuten, dass Nahrungsmittelallergene die Urtikaria auslösen, spielen diese als Triggerfaktoren nur eine sehr geringe Rolle. Dass eine akute Urtikaria durch eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie ausgelöst wird, komme nur sehr selten vor, sagte Bettina Wedi.

Bei der chronischen spontanen Urtikaria ist die Evidenzlage für die Triggerfunktion von Infekten eher schwach. Insgesamt kommen Infekte bei Patienten mit chronischer Urtikaria nicht häufiger vor als in der altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung. Doch auch in der aktuellen deutschsprachigen Version der internationalen S3-Leitlinie zur Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria wird bei chronischer spontaner Urtikaria zusätzlich zur Routine-Labordiagnostik (Differenzialblutbild, BSG oder CRP) im erweiterten Dia-

gnostikprogramm die gezielte Suche nach infektiösen Erkrankungen und entzündlichen Prozessen empfohlen (1). Explizit erwähnt wird dabei die Helicobacter-pylori-Infektion. Zur Helicobacter-Suche empfahl Bettina Wedi einen monoklonalen Stuhl-Antigen-Test.

### Kann Helicobactereradikation die chronische Urtikaria stoppen?

Bei jedem Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria und Helicobacterbesiedelung sollte nach Ansicht der Referentin eradiziert werden. Im Vergleich zu Patienten ohne Helicobacterbehandlung verdoppelt die Eradikation die Remissionschancen. Wenn publizierte Studien zu dieser Fragestellung zusammengefasst werden, ergibt sich ohne Eradikation in 33 Prozent eine komplette oder partielle Remission der Urtikaria, mit Eradikation dagegen in 61 Prozent (2). Schwierigkeiten bereitet der zunehmende Wirkungsverlust der Tripeltherapie, besonderes bei höherem BMI und bei Rauchern. Hauptsächlich gegenüber Clarithromycin kommen immer häufiger Resistenzen vor. Es ist deshalb wichtig, den Eradikationserfolg 4 bis 6 Wochen nach der Behandlung zu überprüfen. Nur nach erfolgreicher Eradikation ist zu erwarten, dass die chronische Urtikaria mit einer Verzögerung von 8 bis 12 Wochen (Ausheilungszeit der chronischen Gastritis) verschwindet, vorausgesetzt natürlich, dass nicht noch ein zusätzlicher Triggerfaktor im Spiel ist.

Aufgrund von Fallbeschreibungen und Studien kommen als weitere infektiöse Triggerfaktoren in Betracht: Streptokokken, Staphylokokken, persistierende Yersinien-Infekte, Virusinfekte (z.B. Hepatitis C), Parasiten (in der Schweiz z.B. Blastocystis hominis) und nicht genauer spezifizierte Infekte (Tonsillitis, chronische Sinusitis, Dentalfokus, Harnwegsinfekte). Zum Triggerfaktor Dentalfokus gibt es eindrückliche Fallberichte, die schildern, wie sogar eine Antihistaminika-resistente chronische Urtikaria nach konsequenter Zahnsanierung verschwinden kann. Auch bei rund 12 Prozent ihrer eigenen Fälle stiess die Referentin auf Auffälligkeiten im Bereich der Zähne. Sie stützt sich konsequent auf Streptokokkenserologien (Anti-Streptolysin, Anti-DNase), um persistierende Streptokokkeninfekte zu erkennen. Im Kindesalter steckt hinter den sehr seltenen Fällen von chronischer Urtikaria oft ein persistierender Streptokokkeninfekt. Bei zwei Dritteln kann durch konsequente antibiotische Infektsanierung eine komplette Remission der chronischen Urtikaria erreicht werden. Hingegen lohnt es sich nicht, im Stuhl nach einer intestinalen Kolonisation mit Candida spp. zu suchen, denn erfahrungsgemäss verschwindet die chronische Urtikaria nach konsequenter Candidasanieung nicht. Von der Helicobactereradikation profitieren nicht nur Patienten mit Histamin-vermittelter Urtikaria, sondern auch Patienten mit Bradykinin-vermitteltem Angioödem. Durch Helicobactereradikation kann eine signifikante Verminderung der Attacken bei hereditärem Angioödem mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel erreicht werden. Auch bei diesen Patienten sollte also Helicobacter gesucht werden, so die Referentin.

In Einzelfallbeschreibungen wird darauf hingewiesen, dass bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria Helicobacter-spezifische IgE-Antikörper vorkommen können. Zurzeit laufen klinische Studien mit dem Anti-IgE-Antikörper

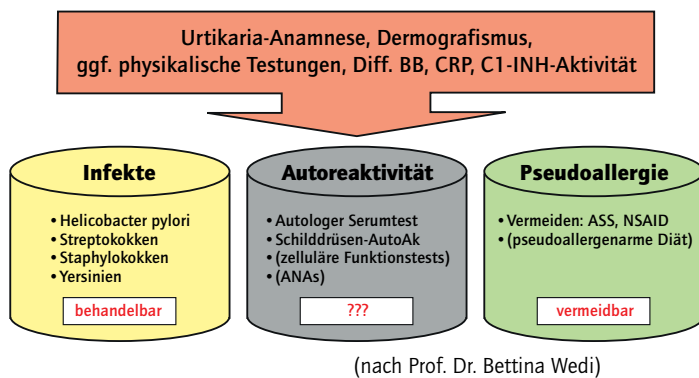


Abbildung: Diagnostik bei chronischer spontaner Urtikaria

Omalizumab, dessen Wirksamkeit bei schwer behandelbaren Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria aufgrund vieler Fallbeschreibungen vielversprechend ist.

**Wie sind Todesfälle durch rezidivierende Angioödeme vermeidbar?**

Jedes Jahr kommt es in Deutschland zu einem Todesfall durch Angioödeme, berichtete Prof. Dr. Konrad Bork, Universitäts-Hautklinik, Mainz. Am häufigsten sind Patienten mit hereditärem Angioödem betroffen. Wenn das Ödem die oberen Luftwege verschliesst, kommt es innerhalb von Stunden zum plötzlichen Erstickungstod. Die Bezeichnung Quincke-Ödem wird nicht mehr verwendet. Angioödeme rezidivieren in unregelmässigen Abständen, dauern jeweils 1 bis 7 Tage und betreffen die Haut, die Zunge, die Glottis und den Larynx sowie den Magen-Darm-Trakt. Es gibt erworbene und hereditäre Angioödeme. Besonders gut erforscht ist das hereditäre Angioödem durch C1-Esterase-Inhibitor-Mangel (HAE-C1-INH). Von dieser Diagnose sind in Deutschland rund 1200 Personen betroffen, je zur Hälfte Frauen und Männer. Neuerdings wurde ein zweites hereditäres Angioödem bekannt, bei dem der C1-Inhibitor normal, jedoch das Faktor-XII-Gen mutiert ist (3). Das HAE-C1-INH wird autosomal dominant vererbt. Die Genstörung ist auf dem langen Arm des Chromosoms 11 lokalisiert. Fast jede betroffene Familie weist ihre eigene Mutation auf, wobei die Ursachen für die vielen verschiedenen Mutationen nicht bekannt sind.

Patienten mit HAE-C1-INH leiden rezidivierend an Magen-Darm-Attacken (schmerzhafte Bauchkrämpfe, Durchfall, Erbrechen), weil Darmschlingen durch ein Wandödem verschlossen werden und es zum passageren Ileus kommt. Durch Flüssigkeitsaustritt in den freien Bauchraum entsteht zudem während der Attacke ein Aszites, der innerhalb von 2 Tagen wieder resorbiert wird. Passagere Hautschwellungen treten während jeweils 1 bis 2 Tagen an den Extremitäten, im Gesicht oder am Genitale auf. Lebensgefährlich ist das Larynx-ödem. Gemäss einer vor 20 Jahren publizierten Untersuchungsserie erleiden 30 Prozent der Betroffenen mehr als 12 Attacken pro Jahr und 70 Prozent 12 oder weniger Attacken (3).

Bei der Labordiagnostik ist neben der Konzentrationsbestimmung von C1-INH im Plasma immer auch eine Aktivitätsmessung von C1-INH erforderlich. C1-INH bindet sich an

verschiedene Proteasen und inhibiert sie. Man weiss heute, dass nicht die fehlende Inhibition der ersten Komplementkomponente (C1), sondern die ungenügende Hemmung des Kallikrein-Kinin-Systems für die Pathogenese des HAE-C1-INH entscheidend ist (3). Wenn die Kallikrein-Kinin-Kaskade fast ungehemmt ablaufen kann, entsteht zu viel Bradykinin, das als Hauptmediator die Ödeme des HAE-C1-INH auslöst.

**Ist Selbsttherapie bei akuten Attacken möglich?**

Während geringfügige Schwellungen an Händen und Füssen in der Regel keiner Behandlung bedürfen, wird bei akuten Gesichtsschwellungen oder stark schmerzhaften abdominalen Attacken die frühzeitige intravenöse Injektion von C1-INH-Konzentrat empfohlen (C1-Esterase-Inhibitor aus Humanplasma: Beriner<sup>®</sup> P und als Humanarzneimittel mit Orphan-Drug-Status: Cinryze<sup>®</sup> 500 U). Nach entsprechender Schulung injizieren sich viele Patienten das Präparat selbst oder lassen es sich von Angehörigen spritzen. Der dem Referenten bekannte jüngste Patient mit hereditärem Angioödem, der die intravenöse Injektion zu Hause selbst durchführt, ist ein Kind von 6 Jahren. Conestat alfa (Rucnest<sup>®</sup> mit Orphan-Drug-Status) ist eine rekombinante Kopie des C1-Esterase-Inhibitor-Proteins. Vor der Extraktion gilt es, «Kaninchen zu melken», so der Referent. Kaninchen, denen das für den humanen C1-IHN verantwortliche Gen eingesetzt wurde, bilden in der Milch Conestat alfa. Das Präparat, das langsam intravenös injiziert wird, ist klinisch sehr wirksam. Es darf aber nicht bei Patienten mit Kaninchenepithelallergie und nicht zur Heimtherapie (Selbstinjektion) verwendet werden. Bei besonders schweren Fällen kann C1-INH-Konzentrat 2-mal pro Woche als Langzeitprophylaxe verwendet werden (Cinryze<sup>®</sup> von EMEA zur Langzeitprophylaxe zugelassen).

Auf einem ganz anderen Wirkprinzip beruht Icatibant (Firazyr<sup>®</sup>), das bei HAE sehr wirksam ist und von den Patienten selbst subkutan injiziert werden kann. Es handelt sich um ein synthetisches Dekapeptid mit Bradykinin-ähnlicher Struktur, das als selektiver kompetitiver Antagonist an den Bradykininrezeptoren auf den Endothelzellen die Wirkung von Bradykinin verhindert. Weil die Symptome nach wenigen Stunden wieder auftreten können, benötigen etwa 10 Prozent der Patienten eine zweite subkutane Injektion. In den USA wird auch der synthetische Kallikrein-Inhibitor Ecallantide eingesetzt, der sich in mehreren klinischen Studien bei akuten HAE-Attacken als hochwirksam erwiesen hat. Nicht wirksam sind dagegen Kortikosteroide, Antihistaminika oder Adrenalin (3). ❖

Alfred Lienhard

Referenzen:

1. Zuberbier T et al. Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. Allergo J 2011; 20: 249–258.
2. Wedi B et al. Urticaria and infections. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2009; 5: 10.
3. Bork K. Rezidivierende Angioödeme mit potenzieller Erstickungsgefahr. Deutsches Ärzteblatt 2010; 107: 408–414.