

# Einteilung und Management der chronischen Urtikaria Zwischen Ursache und Auslösern unterscheiden

**Zur Einteilung der verschiedenen Formen von chronischer Urtikaria gibt es einen neuen europäischen Konsens. Bei den Entzündungsmediatoren steht Histamin vor Bradykinin und Interleukin-1 an erster Stelle. In gewissen Fällen ist der Nachweis einer autoimmunen Genese hilfreich. Dies schlägt sich auch in den Behandlungsempfehlungen nieder.**

Beim Krankheitsbild der Urtikaria bestehen viele verschiedene Klassifikationen nebeneinander, stellte Prof. Dr. Clive Grattan, St John's Institute of Dermatology, London, und Norfolk and Norwich University Hospital, Norfolk/UK, fest. Neben der Dichotomie akut/chronisch werden Fälle von Nesselfieber nach ihrer Ätiologie unterschieden in allergisch, autoimmun, in Zusammenhang mit einer Infektion oder Unverträglichkeit gegen Nahrungsbestandteile beziehungsweise Medikamente stehend sowie schliesslich idiopathisch. Ein neuer Konsens teilt die chronischen Formen ein in chronisch spontane Urtikaria (CSU) und chronisch induzierbare Urtikaria (CINDU). Bei den CSU-Fällen kann die Ursache bekannt oder unbekannt sein, unter CINDU sind viele Phänotypen zusammengefasst (Kasten).

### Konsensempfehlungen bei chronischer Urtikaria

«Wichtig ist es, zwischen Ursache und aggravierenden Faktoren zu unterscheiden», betonte Grattan. Als Ursachen nannte er Allergie, Autoimmungeschehen, Pseudoallergie (Nahrungs- und Medikamentenintoleranz) sowie Infektion, als aggravierende Faktoren Wärme, enge Kleider,

Stress, aber auch Nahrungs- und Medikamentenunverträglichkeit. Entsprechend ist bei den Ursachen im engeren Sinn nach Allergenen (inkl. Medikamenten und Nahrungsmittel-Pseudoallergenen), funktionellen Autoantikörpern wie anti-IgE oder anti-FcεRI sowie nach Infektionen (Fokussuche, Helicobacter u.a.) zu fahnden.

Bei spontaner und induzierbarer Urtikaria sowie bei urtikarieller Vaskulitis steht Histamin als Mediator im Vordergrund, bei hereditärem Angioödem Bradykinin und bei autoinflammatorischen Syndromen Interleukin-1. Die Forschung hat aber eine ganze Reihe weiterer Faktoren ins Spiel gebracht, zum Beispiel Neuropeptide wie Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und Substanz-P (SP) oder Zytokine wie IL-1, -6, -8, die bei manchen Urtikariaformen beteiligt sein können.

Der autologe Serumhauttest ist ein Marker für Autoreaktivität. Vor allem ein negatives Resultat hat einen hohen negativen prädiktiven Wert. «Immunoassays auf IgE und auf FcεRI können nicht zwischen funktionellen und nicht funktionellen Autoantikörpern unterscheiden», gab Grattan zu bedenken.

Die europäischen Konsensempfehlungen setzen nicht sedierende H<sub>1</sub>-Antihistaminika an die erste Stelle und

raten zu einer Dosissteigerung bis zum Vierfachen, wenn die Behandlung nach 2 Wochen nicht ausreicht (Abbildung). Zum Wechsel des Antihistaminikums gibt es keine klare Evidenz. Allerdings unterscheiden sich die verschiedenen Vertreter auch in ihren Nebenwirkungsprofilen. Ein formelles Verbot zur Kombination von Antihistaminika kennen die Empfehlungen nicht. «Das Gebot lautet zwar «nicht mischen», aber versuchen kann man es in Einzelfällen allenfalls doch», meinte Grattan. Im Allgemeinen bringt eine Dosissteigerung über das Vierfache bei H<sub>1</sub>-Antihistaminika nichts.

Kasten:

### **Konsensklassifikation der chronischen Urtikaria**

Chronische <i>spontane</i> Urtikaria (CSU)	Chronische <i>induzierbare</i> Urtikaria (CINDU)
CSU bei unbekannter Ursache	physikalische Urtikaria:
CSU bei bekannter Ursache	- symptomatischer Dermografismus
	- Kälteurtikaria
	- verzögerte Druckurtikaria
	- Sonnenurtikaria
	- Hitzeurtikaria
	- vibratorisches Angioödem
	cholinerge Urtikaria
	Kontakturtikaria
	aquagene Urtikaria

### Konsensempfehlungen zum Management bei Urtikaria

1. Zweitgeneration-H<sub>1</sub>-Antihistaminika als First-Line-Therapie der Urtikaria einsetzen (Empfehlung).
2. Aufdosierung des H<sub>1</sub>-Antihistaminikums bis zum 4-Fachen, aber nicht höher (Empfehlung).
3. Aufdosierung eines Antihistaminikums ist gegenüber dem Mischen zweier Antihistaminika vorzuziehen.
4. Als Add-on zum H<sub>1</sub>- kann ein H<sub>2</sub>-Antihistaminikum gegeben werden (Vorschlag).
5. Als Add-on kann Montelukast gegeben werden. (Empfehlung)
6. Eine Empfehlung zu Dapson ist nicht möglich.
7. Bei Kindern kann derselbe Behandlungsalgorithmus zum Einsatz kommen (Vorschlag).
8. Bei schwangeren und bei stillenden Frauen kann derselbe Behandlungsalgorithmus zum Einsatz kommen (Vorschlag).

Bei gegen Antihistaminika resistenter Urtikaria können auf einer nächsten Ebene bei dokumentierten Autoimmunvorgängen Ciclosporin A, Montelukast und – neu – auch Omalizumab zum Einsatz kommen.

#### Unterschiede zwischen den Antihistaminika

Zwischen den H<sub>1</sub>-Antihistaminika gibt es fassbare und praktisch bedeutsame Unterschiede. Grattan erwähnte eine Studie bei Patienten mit schwer zu behandelnder Urtikaria, welche bei einer Dosissteigerung auf das Vierfache dessen, was die Empfehlungen vorsehen, einen deutlichen Wirkungsanstieg bei Levocetirizin (Xyzal® oder Generika) belegt, jedoch eine nur unwesentliche Zunahme der ansprechenden Patienten unter Desloratadin (Aerius® oder Generika). Demgegenüber ist der Wert der Dosissteigerung bei Bilastin (Bilaxten®) dokumentiert und vor allem auch – unter praktischen Bedingungen wichtig – hinsichtlich einer unerwünschten zentralnervösen Wirkung unbedenklich. Bei Kälte-Kontakturtikaria konnte in einer experimentellen Studie eine dosisabhängige Reduktion der Temperaturschwelle zur Auslösung eines Urtikariaphänomens nachgewiesen werden. In einer anderen Studie wurde die tatsächliche Fahrleistung in einem

Fahrsimulator aufgezeichnet, und es zeigte sich hinsichtlich der Spurhaltegenauigkeit zwischen Bilasten 20 mg und 40 mg nach einer Woche kein Unterschied zu Plazebo, während die Probanden unter dem Erstgenerations-Antihistaminikum Hydroxyzin (Atarax®) eine deutliche Beeinträchtigung erkennen liessen.

Als Zweitlinientherapien, die sich gegen bekannte auslösende Faktoren richten, nannte Grattan Kortikosteroide bei schweren Urtikariaexazerbationen, Dapson bei verzögerter Druckurtikaria und urtikarieller Vaskulitis, ferner Montelukast bei aspirinsensitiver und Druckurtikaria, Sulphasalazin bei verzögerter Druckurtikaria sowie Tranexamsäure (Cyklokapron®) beim nicht durch Histamine verursachten Angioödem. Ausserdem kann Doxepin (Siquan®) bei ängstlicher Unruhe helfen.

Hinsichtlich immunmodulatorischer Third-Line-Therapien ist die Datenlage noch wenig konsistent, und es bleibt offen, welche Patienten profitieren. Am ehesten sind solche Therapien hilfreich bei Patienten mit schwerer, auf Antihistaminika nicht ansprechender Urtikaria und Hinweis auf eine autoimmune Verursachung. In der Stufentherapie der chronischen spontanen Urtikaria steht heute Omalizumab an letzter Stelle, Basis bilden immer H<sub>1</sub>-Antihistaminika (Abbildung 2).

#### Neue Perspektiven dank BAT?

Bei der Erfassung der autoimmunen Aspekte urtikarieller Erkrankungen sind der Nachweis und die funktionelle Beurteilung von Autoantikörpern wichtig. Anti-IgE und anti-FcεRI lassen sich mittels autologen Serumhauttests (ASST) oder Basophilen-Aktivierungs-Tests (BAT) erfassen. Der ASST hat in der Praxis etliche Nachteile, erklärte

Dr. Oliver Hausmann, Universitätsklinik für Rheumatologie, klinische Immunologie und Allergologie (RIA), Bern. Seine Ergebnisse hängen stark von Begleitfaktoren wie Dermografismus und Antihistaminikamedikation ab. Demgegenüber kann der BAT aus einer venösen Blutprobe erfolgen, setzt aber entsprechende Laborerfahrungen voraus. Beim BAT werden Spenderbasophile mit dem

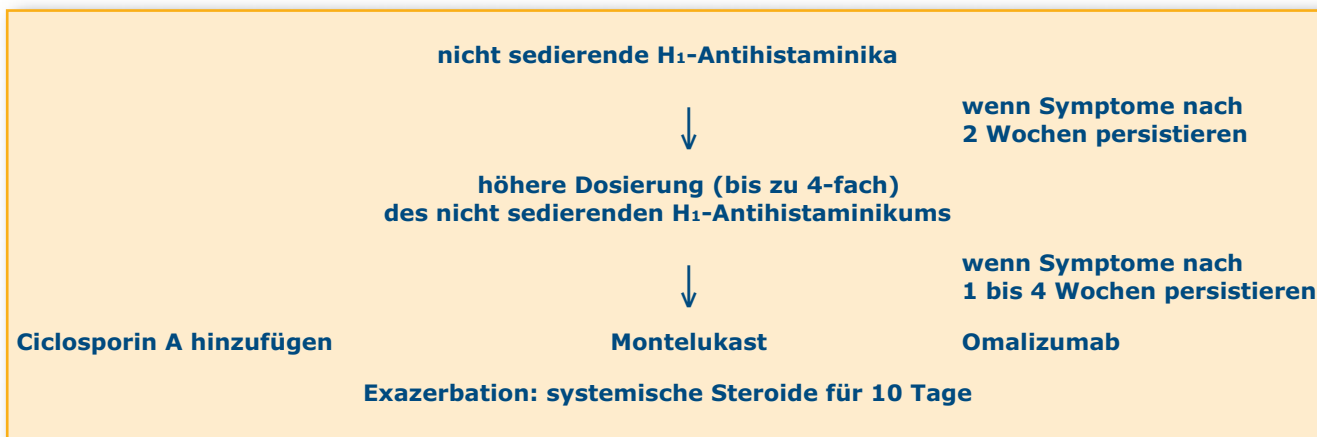


Abbildung 1: Europäische Konsensempfehlungen zum Management der chronischen Urtikaria

Patientenserum inkubiert und das Vorliegen einer Degranulation der Basophilen dokumentiert. Gegenüber dem blossen Nachweis von Autoantikörpern im Patientenserum bietet der BAT somit eine Information in Bezug auf deren Funktionalität in der Auslösung einer Mediatorfreisetzung. Mittels BAT ist auch eine Unterscheidung der auslösenden Degranulationsmechanismen hinsichtlich IgE, IgG sowie von Nicht-IgG-Faktoren wie Komplementspaltprodukten (z.B. C5a) oder Zytokinen möglich. Der BAT, welcher nicht überall erhältlich ist und vorderhand durch die Krankenkassen nicht erstattet wird, kann in der Differenzialtherapie der Urtikaria den Weg weisen, erklärte Hausmann. Bei negativem BAT ist die Indikation für Antihistaminika gegeben, bei positivem BAT und Nachweis einer Verursachung durch Antikörper erscheint zusätzlich eine Immunmodulation angezeigt, bei BAT-positiven Patienten ohne Anhalt für eine Antikörperverursachung muss nach Infektionen (Fokus) und anderen Mechanismen gesucht werden. Noch bleibt ein solches perfektes Zusammenspiel von Symptomen, Laborbefunden inklusive BAT und Therapie ein Wunsch für die Zukunft.

**Halid Bas**

#### Literatur:

1. Maurer M et al. Chronic idiopathic urticaria (CIU) is no longer idiopathic: time for an update. *Br J Dermatol.* 2013; 168(2): 455–456. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11171.x.
2. Grattan CE et al. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol.* 2007; 157(6): 1116–1123.

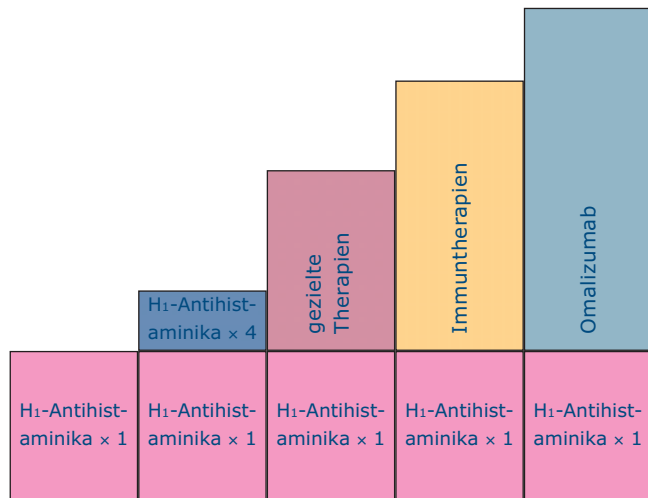


Abbildung 2: Stufentherapie der chronisch spontanen Urtikaria

3. Zuberbier T et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2009; 64(10): 1417–1426. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02179.x.
4. Staevska 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: 676–682.
5. Conen S et al. Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2010; 25: 1517–1523.

Quelle: «Urticaria». Satellitensymposium der Firma Menarini AG im Rahmen der gemeinsamen Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie (SGP) am 19. April 2013 in Bern.

Quelle: Grattan C, SGAI-Kongress 2013