



# Urtikaria: Klassifikation, Pathophysiologie und Therapie

Brunello Wüthrich

## Urtikaria: Klassifikation, Pathophysiologie und Therapie

### Quintessenz

- Pathognomonische Effloreszenzen aller Urtikaria-Formen sind die Quaddeln, die in der Regel innerhalb von 24 Stunden ohne Hautverfärbung abklingen (Ausnahme: Urtikariavaskulitis).
- Die Urtikaria kann mit oder ohne Quincke-Ödem auftreten.
- Die Urtikaria ist ein heterogenes Krankheitsbild: verschiedene Ursachen – verschiedene, zum Teil unbekannte Pathomechanismen.
- Eine akute Urtikaria dauert meistens nur Stunden bis Tage. Sie wird häufig durch Allergene (IgE-vermittelt), Medikamente (pseudoallergisch) oder Infekte ausgelöst. Die chronische Urtikaria (CU) (Dauer über 6 Wochen) ist keine allergische Krankheit: Sie ist entweder unbekannter Genese (idiopathisch) oder eine Autoimmunkrankheit (Autoantikörper gegen IgE-Fcε1-Rezeptoren auf den Mastzellen).
- Ein minimales Laborprogramm soll bei CU die wichtigsten assoziierten Erkrankungen (*H. pylori*-Infektion, Autoimmunthyreoiditis, Virushepatitis, Kollagenose, Infekt, Parasitosen) ausschliessen.
- Therapie der Wahl bei allen Urtikaria-Formen ist eine hochdosierte, regelmässige Therapie (Compliance-Probleme) mit einem nicht-sedierenden Antihistaminikum. Eine Kortisonmedikation ist als Stosstherapie nur bei schweren Urtikaria-Schüben (mit Quincke-Ödem) indiziert.
- Antihistaminika unterdrücken in der Regel sehr gut den Juckreiz und die Ödembildung, nicht aber das Erythem, welches durch Neuropeptide induziert wird.
- Bei ungenügendem Ansprechen auf Antihistaminika kommt der additive Einsatz von H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Doxepin, Dapson oder Chloroquin u.a. in Frage. Bei Versagen aller Therapien bleibt eine Ciclosporin-Therapie als Ultima ratio übrig.

## Urticaire: classification, pathophysiologie et thérapie

### Quintessence

- *Les efflorescences pathognomoniques de toutes les formes d'urticaire sont des papules disparaissant la plupart du temps en l'espace de 24 heures sans dyscoloration cutanée (exception: vasculite urticarienne).*
- *L'urticaire peut s'accompagner ou non d'un œdème de Quincke.*
- *L'urticaire est un tableau clinique hétérogène: plusieurs étiologies, plusieurs pathomécanismes en partie inconnus.*
- *Une urticaire aiguë dure généralement quelques heures à jours. Elle est souvent déclenchée par des allergènes (IgE), médicaments (pseudoallergique) ou infections. L'urticaire chronique (UC, durée de plus 6 semaines) n'est pas une maladie allergique: elle est soit d'étiologie inconnue (idiopathique) soit une maladie auto-immune (auto-anticorps contre les récepteurs IgE-Fcε1 des mastocytes).*
- *Un programme de laboratoire minimal exclura les maladies les plus fréquemment associées à l'UC (infection à *H. pylori*, thyroïdite auto-immune, hépatite virale, collagénose, infection, parasitose).*
- *Le traitement de choix de toutes les formes d'urticaire est un antihistaminique non sédatif à hautes doses et régulièrement (problèmes de compliance). Une corticothérapie comme traitement d'attaque n'est indiquée que dans les poussées sévères d'urticaire (avec œdème de Quincke).*
- *Les antihistaminiques atténuent généralement très bien le prurit et l'œdème, mais pas l'érythème induit par les neuropeptides.*
- *Si la réponse aux antihistaminiques n'est pas suffisante, il est possible de leur ajouter un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>, antagoniste des leucotriènes, doxépine, dapson ou chloroquine, etc. En cas d'échec de tous ces traitements, il reste encore et en tout dernier recours la ciclosporine.*

Traduction Dr G.-A. Berger

## Urticaria: classification, pathophysiology and therapy

### Summary

- Pathognomonic efflorescences of all urticaria forms are wheals, which usually subside within 24 hours without skin discoloration (exception: urticarial vasculitis).
- Urticaria may or may not be associated with angiooedema.
- Urticaria is a heterogeneous clinical entity with varied causes and varied, sometimes unknown, pathological mechanisms.
- Acute urticaria generally lasts only hours to days. It is often triggered by allergens (IgE-mediated), drugs (pseudoallergic) or infections. Chronic urticaria (CU) (more than 6 weeks' duration) is not an allergic disease: it is either of unknown origin (idiopathic) or an autoimmune disease (autoantibodies against IgE-Fcε1-receptors on mast cells).
- In CU a minimum laboratory programme is needed to rule out the most important associated diseases (*H. pylori* infection, autoimmune thyroiditis, viral hepatitis, collagenosis, infection, parasitoses).
- Therapy of choice in all forms of urticaria is high-dose regular treatment (compliance problems) with a non-sedating antihistamine. Cortisone is indicated as massive-dose therapy only in severe urticarial reactions (with angiooedema).
- As a rule antihistamines effectively suppress itching and oedema formation, but not neuropeptide-induced erythema.
- Where the response to antihistamines is inadequate the additional use of H<sub>2</sub>-receptor antagonists, leukotriene antagonists, doxepin, dapson or chloroquine, inter alia, may be considered. Should all remedies prove unavailing, cyclosporine therapy remains a possibility as ultima ratio.

Translation R. Turnill, MA

## Einleitung

Die Urtikaria, auch Nesselsucht oder Nesselfieber genannt, ist eine häufige Erkrankung [1–3]. Etwa 25% der Bevölkerung erleiden im Laufe ihres Lebens mindestens eine Episode mit Urtikaria. Erwachsene sind häufiger betroffen als Kinder, Frauen doppelt so häufig wie Männer. Die Urtikaria präsentiert sich als typische Hautreaktion, charakterisiert durch umschriebene, verschieden grosse rote Hautschwellungen (Quaddeln mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern bis zu Handtellergrösse), die durch Ödeme und Vasodilatation in der oberen Dermis bedingt sind (Abb. 1 [📷]).

Subjektiv verspürt der Patient lästigen Juckreiz. Die Quaddeln sind flüchtig und verschwinden nach wenigen Stunden spurlos. Nur bei der speziellen, eher seltenen Form der Urtikariavaskulitis persistieren die einzelnen, eher randbetonten Quaddeln (Abb. 2 [📷]) über 24 Stunden und lassen nach der Abheilung häufig am Rand eine diskrete Purpura (Erythrozyten-Extravasate) zurück.

Die Urtikaria kann fakultativ mit umschriebenen Schwellungen der Augenlider, Lippen und anderen Körperpartien (Quincke- oder Angioödem) auftreten (Abb. 3 [📷]).

Ein Quincke-Ödem kann auch isoliert, ohne urtikarielle Effloreszenzen, vorkommen. In diesem Falle muss differentialdiagnostisch ein hereditäres Angioödem (HAO) aufgrund eines C<sub>1</sub>-Inhibitor-Mangels in Betracht gezogen werden [4] (Abb. 4 [📷]).



**Abbildung 1.**  
Akutes urtikarielles Exanthem mit konfluierenden Quaddeln und Urticaria-factitia-Komponente. Typische urtikarielle Quaddeln, z.T. konfluierend.



**Abbildung 2.**  
Urtikariavaskulitis an den Unterschenkeln, purpurisch imponierend. Urtikariavaskulitis-Effloreszenzen, mehr als 24 Std. persistierend, randbetont.



**Abbildung 3.**  
Akutes Quincke-Ödem der Lippen.

**Abbildung 4.**  
Akuter Schub eines hereditären Angioödems (HAO) des Gesichtes. Aus [4].

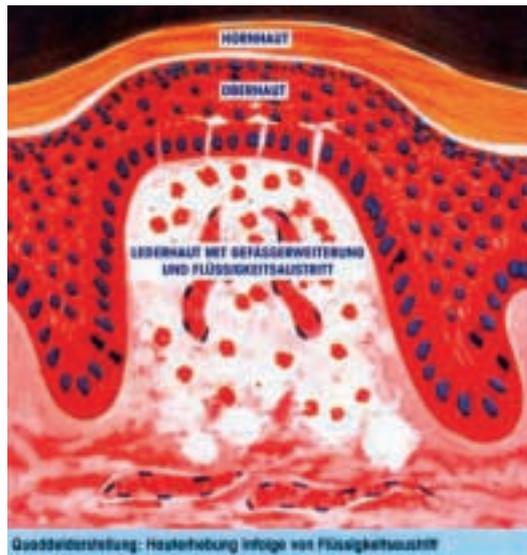
## Einteilung

Die Urtikaria, eine «réaction cutanée» im engeren Sinne, ist sowohl aufgrund des Verlaufes als auch der Ätiopathogenese ein heterogenes Krankheitsbild. Nach einem internationalen Konsens [1–3] werden die verschiedenen Formen der Urtikaria in vier Hauptgruppen unterteilt: In die akute, die chronische und die physikalische Urtikaria sowie in eine Gruppe mit anderen, nicht in dieses Schema passenden Urtikariaformen (Tab. 1 [📷]).

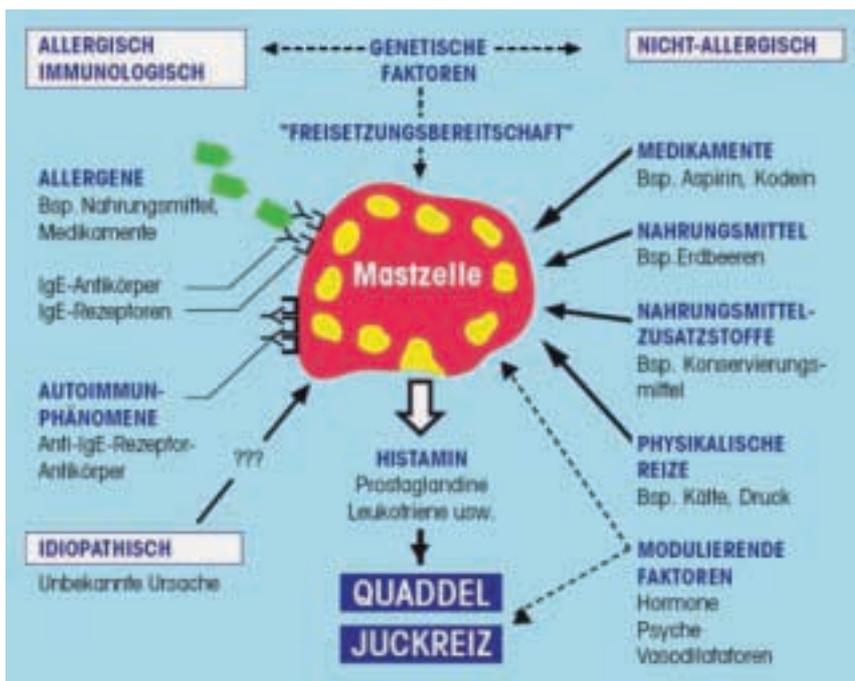
**Tabelle 1. Klassifikation der Urtikaria (nach [2–4]).**

Akute Urtikaria
Chronische Urtikaria
Chronisch-rezidivierende Urtikaria (hier wird auch die früher als chronisch-intermittierende Form subsumiert)
Chronisch-kontinuierliche Urtikaria
Physikalische Urtikaria
Urticaria factitia (dermographische Urtikaria)
Verzögerte Druckurtikaria
Kälteurtikaria
Wärmeurtikaria
Lichturtikaria
Vibrationsurtikaria/-angioödem
Andere Formen der Urtikaria
Cholinergische Urtikaria
Adrenergische Urtikaria
Nichtphysikalische Kontakturtikaria
Aquagene Urtikaria

Aufgrund des Verlaufes unterscheidet man eine *kurzdauernde, akute Form*, die meist nicht länger als wenige Tage dauert, von einer *chronischen Form* mit einer Dauer von über 6 Wochen. Die chronische Urtikaria wird weiterhin in eine *chronisch-rezidivierende Form* mit symptomfreien Intervallen von mehreren Tagen bis zu mehreren Wochen und in eine *chronisch-kontinuierliche Form* mit täglichen Schüben unterteilt.



**Abbildung 5.** Schematische Darstellung einer Urtikaria-Quaddel: Heberhebung infolge Serumaustritt in der Dermis und Hyperämie.



**Abbildung 6.** Pathogenese und auslösende Faktoren bei Urtikaria. Im Zentrum steht die kutane Mastzelle und die Freisetzung von Mediatoren (Histamin, Prostaglandine, Leukotriene usw.) durch immunologische und nicht immunologische Mechanismen.

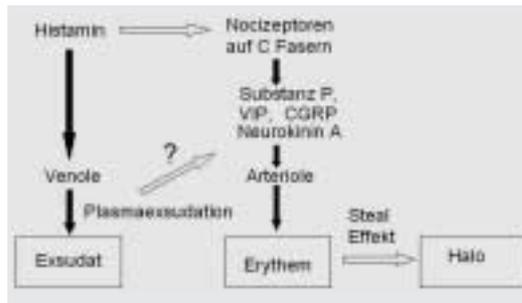
Bei der *physikalischen Urtikaria* werden die Quaddeln eindeutig durch exogene physikalische Faktoren (Druck, Kälte, Wärme, Licht, Vibration) verursacht. Zum Teil wurde die chronische und die physikalische Urtikaria früher der gleichen Gruppe zugeordnet, wobei häufig zwei oder mehrere Urtikaria-Formen nebeneinander bestehen können; z.B. ist die Urticaria factitia oder eine Druckurtikaria oft mit einer chronischen Urtikaria assoziiert. In die vierte Gruppe werden *verschiedene Sonderformen der Urtikaria* untergebracht, die nicht der akuten, chronischen oder physikalischen Urtikaria zugeordnet werden können. Darunter werden, nebst der sehr seltenen adrenergischen Form und der nichtphysikalischen Kontakturtikaria, etwas überraschend auch die cholinergische Urtikaria (früher als Anstrengungs- oder Schwitzurtikaria bezeichnet) und die aquagene Urtikaria gezählt. Diese speziellen Formen von Urtikaria werden in einem späteren Fortbildungsartikel im Swiss Medical Forum besprochen werden. Eine Reihe von Erkrankungen, z.B. die Urticaria pigmentosa oder Mastozytose, die Urtikariavaskulitis, die familiäre Kälteurtikaria und hereditäre oder erworbene Angioödeme bei C<sub>1</sub>-Inhibitor-Mangel, die in früheren Klassifikationen z.T. noch zur Urtikaria gezählt wurden, werden jetzt klar davon abgegrenzt. Diese Krankheitsbilder werden auch nicht in dieser Übersichtsarbeit besprochen [5, 6].

## Ätiopathogenese

Zu Unrecht wird die Urtikaria immer noch von Patienten und Ärzten als eine allergische Krankheit angesehen und vor allem bei chronischer Urtikaria grosse Hoffnung in eine breite allergologische Abklärung mit der Suche vermeintlicher ingestiver Allergene gesetzt. In der Tat ist die Ätiopathogenese der Urtikaria mannigfaltig und bei der chronischen Form oft unbekannt (chronisch-idiopathische Urtikaria).

Die Urtikaria ist eine Form von Hautreaktion auf die Freisetzung verschiedener Mediatorsubstanzen, darunter Histamin, aus den Mastzellen. Durch Gefässerweiterung und Permeabilitäts-erhöhung (Serumaustritt) kommen die charakteristischen Quaddeln mit umgebendem Erythem zustande (Abb. 5 und 6 [6]).

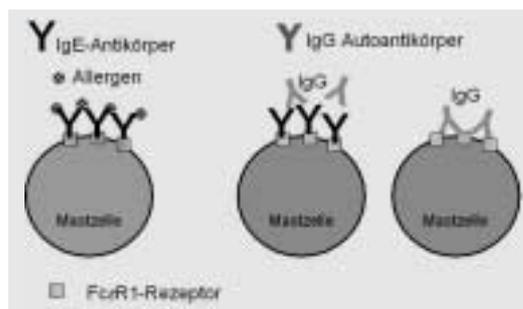
Das Histamin jedoch wirkt nicht nur durch Bindung an H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Histamin-Rezeptoren an Gefässendothelien und glatten Muskelfasern der präkapillären Arteriolen gefässerweiternd, sondern setzt durch direkte Reizung der freien Nervenendigungen (Nozizeptoren auf C-Fasern) sogenannte Neuropeptide (Substanz P, «calcitonin gene related peptide» [CGRP], vasoaktive intestinale Neuropeptide [VIP], Neurokinin Y) frei, die ihrerseits auf die Arteriolen einwirkend das Erythem (Halo) verstärken (Abb. 7 [6]).



**Abbildung 7.**  
Urtikaria-Amplifikation durch Neuropeptide.

Die Mediatorenfreisetzung aus Mastzellen kann durch vielfältige Mechanismen und Faktoren ausgelöst werden. Bei der allergischen, IgE-vermittelten Pathogenese kommt es zur klassischen Überbrückung zweier an die Mastzellmembran (Fcε1-Rezeptoren) gebundenen IgE-Antikörper durch das Allergen (Epitop) (Abb. 6 und 8 [6]). Als Allergene sind vor allem Nahrungsmittel (Sellerie, Krustazoen, Nüsse usw.), gewisse Medikamente (Penicilline, Sulfonamide), Insektenstiche, selten Inhalations- (z.B. Pollen, Mehlstaub) oder Kontaktallergene (z.B. Latex) im Spiel. Diese Pathogenese kommt vor allem bei der akuten Urtikaria vor, wo die Anamnese bereits konkrete Hinweise auf die auslösenden Faktoren gibt.

Die Mechanismen der nichtallergischen Mediatorenfreisetzung sind noch nicht im einzelnen bekannt. Pseudoallergische Reaktionen sind dadurch gekennzeichnet, dass sie Allergien imitieren, immunologische Mechanismen jedoch nicht beteiligt sind. Bei gewissen Medikamenten (Kodein, Opiate, Thiamin, Röntgenkontrastmittel u.a.) oder Nahrungsmitteln (Erdbeeren) kommt es zu einer unspezifischen direkten Histaminliberation (d.h. ohne Vermittlung von IgE). Vor allem pflanzliche Nahrungsmittel, z.B. die vorher erwähnten Erdbeeren, enthalten grossmolekulare Lektine, die zu einem Crosslinking der IgE-Rezeptoren auf den Mastzellen führen kön-



**Abbildung 8.**  
Mediatorenfreisetzung aus Mastzellen via zellgebundene IgE-Antikörper und Allergene (Sofort-Typ-Reaktion) oder durch Autoimmunphänomene: IgG-Antikörper gegen IgE oder gegen hochaffine IgE-Rezeptoren auf Mastzellen.

nen. Gewisse Additiva (Tartrazin, Benzoesäure) führen unter experimentellen Bedingungen zu einer Ausschüttung pharmakologisch aktiver Substanzen durch undefinierte Mechanismen [7]. Bei der Acetylsalicylsäure- bzw. Antirheumatika-Intoleranz – möglicherweise auch bei manchen Unverträglichkeitsreaktionen von Nahrungsmitteladditiva – scheint die Interferenz mit dem Arachidonsäure-Metabolismus eine zentrale Rolle zu spielen. Durch die Blockade der Cyclooxygenase und genetisch bedingte Erhöhung der Leukotrien-C4-Synthase werden vermehrt Leukotriene freigesetzt. Die Mediatorenausschüttung wird noch durch modulierende Faktoren, wie Hormone, Psyche, Vasodilatoren, usw. und genetische Faktoren (vermehrte «releaseability») beeinflusst, wobei die Mechanismen bis heute weitgehend ungeklärt sind.

Auch Infekte können eine Urtikaria triggern: Bei gewissen Infekten (z.B. Virushepatitis, Streptokokken) können Immunkomplexe entstehen, welche durch klassische Komplementaktivierung eine Allergie-Typ-III-Reaktion auslösen: die aus der Komplementkaskade entstandenen Anaphylatoxine sind potente Histaminliberatoren aus Blutbasophilen und Mastzellen. Die Bedeutung einer mit *Helicobacter pylori* (HP) assoziierten Gastritis als Ursache einer Urtikaria wird kontrovers beurteilt [8, 9]. Bakos und Mitarbeiter [10] fanden kürzlich eine hohe Prävalenz von IgG- und zum Teil auch von IgA-Antikörpern gegen das HP-assoziierte Lipoprotein, Ipp20, bei Patienten mit chronischer Urtikaria und HP-Infektion im Vergleich zu einer HP-infizierten Kontrollgruppe. Wieso aber einzelne Patienten infolge von akuten oder chronischen Infekten mit Urtikaria reagieren, ist bisher weitgehend ungeklärt. In einer ausführlichen, aktuellen Übersichtsarbeit vertritt Kaplan [9] die Meinung, dass viele in der Literatur als Ursache von Urtikaria mitgeteilte Faktoren (psychologische Reaktionen, Mykosen, id-Reaktionen und Infekte, bis auf die HP-Infektion) sich als Mythen oder fehlerhafte Assoziationen erwiesen haben. Bei der HP-Infektion sei die Assoziation eher ein Zufall als eine echte Ursache-Folge-Relation. Es gibt heute jedoch einen Konsens, dass besonders bei einem Teil der Patienten mit chronischer Urtikaria Autoimmunphänomene im Spiel sind. Auf diese neuen Erkenntnisse wird in der Folge eingegangen.

## Autoimmunurtikaria

Schon seit langem ist bekannt, dass sich besonders bei Frauen über 40 Jahren mit chronischer Urtikaria eine erhöhte Inzidenz von Schilddrüsenautoantikörpern und Autoimmunthyreoiditis finden kann. Seit den Neunzigerjahren haben mehrere Autoren gezeigt, dass sich bei 30–60% der Patienten mit chronischer Urtikaria (CU) mit-

tels Intrakutantests mit autologem Serum eine Quaddelbildung induzieren lässt [11–14]. Es konnte weiter nachgewiesen werden, dass das Ausmass der Hautreaktion mit der Krankheitsaktivität der chronischen Urtikaria korreliert und mit der Aktivierung kutaner Mastzellen und Blutbasophilen einhergeht. Dieses – allerdings nicht standardisierte – Verfahren wird als autologer Serumtest (ASST = Autologous Serum Skin Test) bezeichnet und dient zur Identifizierung einer Subgruppe von «autoreaktiven» CU-Patienten. Darüber hinaus konnten bei 25–50% dieser Patienten IgG-Antikörper gegen IgE oder gegen hochaffine IgE-Rezeptoren (FcεR1), und zwar gegen die α-Kette von FcεR1, gefunden werden (Abb. 8). Kürzlich haben eine italienische und eine dänische Gruppe aufgrund von positivem ASST und positivem Histaminfreisetzungstest aus Blutbasophilen mit autologem Serum auch bei Kindern mit chronischer Urtikaria eine hohe Prävalenz von Autoimmunurtikaria von 45–52% gefunden [15]. Aufgrund dieser Befunde wird nun vorgeschlagen, die Gruppe von chronischer Urtikaria (CU) in zwei Subgruppen aufzuteilen: 40–50% mit chronischer Autoimmunurtikaria und der Rest mit chronisch-idiopathischer Urtikaria [9]. Allerdings aktivieren nicht alle Anti-IgE- und Anti-FcεR1-Autoantikörper Mastzellen oder Blutbasophile, so dass die Anwesenheit dieser Antikörper alleine, die ohnehin nicht routinemässig bestimmt werden können, die Pathogenese der Urtikaria nicht erklärt. Für die Diagnosestellung einer Autoimmunurtikaria wird – nebst einem positiven ASST – ein Zellaktivierungsassay mit Messung der von FcεR1-exprimierenden Zellen freigesetzten Mediatoren (wie z.B. Histamin und Leukotriene) oder durch andere funktionelle Assays, wie Basophilen-CD63-Expression, gefordert [14]. Die IgG-Subklassen, welche auch durch Komplementaktivierung zu einer Histaminfreisetzung führen, und somit pathogen sind, scheinen IgG1 und IgG3 zu sein, weniger IgG4, und nicht IgG2 [9]. Alle diese Untersuchungen, welche je nach Autoren auch unterschiedliche Ergebnisse liefern und nicht standardisiert sind, bleiben spezialisierten Zentren vorbehalten. Therapeutisch haben diese neuen Erkenntnisse noch zu keinem wesentlichen Durchbruch verholfen (siehe unten). Die Aufklärung der Betroffenen, dass möglicherweise bei ihnen eine Autoimmunurtikaria (eine «Allergie gegen eigene Hautzellstrukturen») vorliegt, ist psychologisch von grosser Bedeutung, weil diese Patienten mit CU oft von Laien und behandelnden Ärzten als reine Psychosomatiker «gestempelt» werden. Psychische und Stressfaktoren spielen insofern eine Rolle, dass sie den Ausprägungsgrad der Erkrankung bzw. der «Freisetzungsfreudigkeit» der Mastzellen («releaseability») modulieren können (Abb. 6).

## Abklärungen und Diagnose

### Akute Urtikaria

Bei der akuten Urtikaria (mit oder ohne Quincke-Ödem) kann nach einer kursorischen Anamnese und einem Allgemeinzustand zunächst auf Laboruntersuchungen verzichtet werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn der Patient sich in einem guten Allgemeinzustand befindet (kein Fieber, Gliederschmerzen, keine Hinweise auf Infekte usw.). Ergeben sich aus der Anamnese Anhaltspunkte für spezielle Auslöser wie Nahrungsmittel, Medikamente (Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale Antirheumatika, Antibiotika), Insektenstiche, Latexexposition usw., dann soll gezielt eine fachärztliche allergologische Abklärung erfolgen. Besonders wenn schon früher akute Urtikarienschübe aufgetreten sind, soll die verdächtige Ursache bestätigt oder ausgeschlossen werden, damit – falls eine Elimination möglich ist – zukünftige Rückfälle vermieden werden können. Besonders bei einem Atopiker mit Pollinose oder Neurodermitis besteht bei akuter Urtikaria eine grosse Chance, das Allergen oder die Allergene zu ermitteln (Kreuzreaktivität Birken-/Beifusspollen mit Obst/Gemüse/Nüsse im Sinne eines Birken-Beifuss-Apfel-Sellerie-Gewürz-Syndroms oder eines Latex-Frucht-Syndroms) [16].

Akute Manifestationen und regelmässige Rezidive, die unmittelbar im Zusammenhang mit bestimmten Nahrungsmitteln bzw. Nahrungsmittelkonstellationen auftreten, sind sehr auf eine Nahrungsmittelallergie verdächtig. Im Falle akuter Rezidive können Aufzeichnungen über die eingenommene Mahlzeit und die Begleitumstände (z.B. Anstrengung) für eine gezielte ergänzende allergologische Untersuchung sehr nützlich sein. Auch empfiehlt es sich, falls möglich, Reste der eingenommenen Mahlzeit tiefgefroren aufzubewahren, Fertigmahlzeiten aus Dosen oder anderen Konserven oder den Snack wieder zu kaufen und zur späteren Testung dem Allergologen zu übergeben.

Auch nach einer Reaktion mit Acetylsalicylsäure oder einem anderen nicht-steroidalen Antirheumatikum (Diclofenac, Mefenaminsäure, usw.) soll der Allergiespezialist beigezogen werden, da es sich dabei häufig nicht um eine echte Allergie, sondern oft um eine breite, nichtallergische Intoleranzreaktion handelt, bei der es nicht genügt, ein einzelnes verdächtiges Arzneimittel in Zukunft zu vermeiden. Hier muss mittels oraler Provokation unter kontrollierten Bedingungen ein Ersatzpräparat ermittelt werden.

### Chronische Urtikaria

Jede chronische Urtikaria beginnt zunächst akut; erst nach Persistieren der Quaddelbildung kommt, in der Regel vom Patienten aus, die Frage nach der/den Ursache(n). Bei der Suche nach möglichen Triggern soll wiederum eine

sorgfältige Anamnese – auch aufgrund der Beobachtungen des Patienten, evtl. von Tagebuchaufzeichnungen – erhoben werden, mit anschließender sorgfältiger internistischer Untersuchung (Fokussuche, mögliche assoziierte Erkrankungen, wie Thyreoiditis, Reflux-Ösophagitis, Gastritis usw.) inkl. Prüfung des Dermographismus (Urticaria-factitia-Komponente) am Rücken infraskapulär (Abb. 9 ).



**Abbildung 9.**  
Urticaria factitia: Auflösung einer strichförmigen Quaddelbildung durch einen stumpfen Gegenstand, z.B. Rand eines Holzspatels.

Je nach Schwere von Symptomatik, unbefriedigendem Verlauf unter Therapie und Leidensdruck sind Laboruntersuchungen unumgänglich (Tab. 2 ). Nebst dem Ausschluss eines infektiösen Geschehens (bakterielle und virale Infekte), schwerer systemischer Erkrankungen (Kollagenosen), Virushepatitis, *H. pylori*-Infektion, Parasitosen (bei Bluteosinophilie zusätzlich Suche nach Wurmeiern im Stuhl) geht es dabei darum, den oft ängstlichen Patienten zu beruhigen. Dies ist möglich, wenn sich alle Blutwerte im Normbereich befinden und die bis anhin ungenügende symptomatische Therapie optimiert werden

kann (siehe unten). In dieser Phase glaubt der Patient häufig, dass er an einer Lebensmittelallergie oder einer Lebensmittelzusatzstoffintoleranz («E-Nummern-Intoleranz») leidet. Eine solche lässt sich in der Praxis sehr gut mit einer einwöchigen Kartoffel-Reis-Wasser-Diät [17] mit anschließender einwöchiger additivfreier Diät [17] ausschliessen, falls der Patient unter solchen Diäten nicht asymptomatisch wird. Um ein IgE-vermitteltes allergisches Geschehen weiter unwahrscheinlich zu machen, können serologische Untersuchungen (CAP) mit Total-Serum-IgE-, Sx1/Phadiatop (Inhalations-Screen) und Fx5 (Nahrungsmittel-Screen)-Bestimmungen erfolgen. Negative Screenshottests lassen ein IgE-vermitteltes Geschehen ausschliessen, ergibt sich nicht aus der Anamnese ein angemessener Verdacht auf ein anderes, nicht in den Screenshottests erfasst auslösendes Allergen. Ein mässig erhöhter Wert der Gesamt-IgE ist bei chronischer Urtikaria relativ häufig, ohne dass sich jedoch eine spezifische IgE-Sensibilisierung nachweisen liesse (IgE-IgG-Komplexe bei Autoimmunurtikaria können eine IgE-Erhöhung vortäuschen). Bei einem weiteren unbefriedigenden Verlauf kommt dann von seiten des Patienten zwangsläufig die Frage nach einer «eingehenden allergologischen Abklärung» beim Spezialisten, verbunden mit der Hoffnung auf eine effizientere Therapie. Diesem Wunsch des Patienten sollte entsprochen werden, da sonst in dieser Phase häufig nach nicht-rationalen, nicht-überprüften alternativen Diagnose- und Behandlungsmethoden gesucht wird. So wird dann mittels «Bioresonanz», «Elektroakupunktur», «Food Allergy Profile» (IgE- und IgG-Bestimmungen auf ein Panel von 100–300 Nahrungsmitteln und Additiven), zytotoxischen Bluttesten, Haarwurzelanalyse usw. [18] die vom Patienten vermutete Nahrungsmittel- oder Lebensmittelzusatzstoff (E-Nr.-)Allergie/Intoleranz oder auch eine sog. Amalgamallergie «diagnostiziert». Das Irrationale zeigt sich in den Diättempfehlungen, denn als Ersatz für Kuhmilch und Kuhmilchkäse wird Ziegen- oder Stutenmilch bzw. Ziegenkäse und für Weizenprodukte solche auf Dinkelbasis empfohlen. Weizen und Dinkel enthalten jedoch die gleichen Allergene, und wenn man auf Kaseine in der Kuhmilch allergisch ist, verträgt man auch nicht Ziegen-, Schaf- oder Stutenmilch bzw. -Käse. Beliebte «alternative» Allergiediagnosen sind weiter «Hefeallergie» (Hefen sind ubiquitär!), «Candidaallergie» (sog. «Candida-Hypersensitivitätssyndrom») und die erwähnte E-Nummern-Allergie (die dem Kausalitätsbedürfnis des Patienten entspricht, in der «Chemie» der Nahrung die Ursachen seiner Urtikaria zu suchen!). Die konsiliarische Überweisung zum allergologischen Facharzt mit ausführlichem Bericht über die bereits durchgeführten Abklärungen (Kopien mitgeben, um unnötige kostspielige Wiederholungen zu vermeiden) und

**Tabelle 2. Laboruntersuchungen bei chronischer Urtikaria (modifiziert nach [3, 8]).**

– Anamnese, körperliche Untersuchung, Dermographismus
– Differentialblutbild (Eosinophilie? Ausschluss von Parasitose)
– CRP oder BSG (zum Ausschluss schwerer systemischer Erkrankung)
– Eventuell: <i>H. pylori</i> -Serologie (bei positivem Befund: Gastroskopie),
– Hepatitis-Serologie, Antistreptolysin-Titer (Ausschluss von Infekten)
– Antinukleäre Antikörper, Schilddrüsenantikörper (Ausschluss von Autoimmunkrankheit)
– Eventuell: Total-Serum-IgE, spezifische IgE-Screen auf Inhalations- (SX1/Phadiatop) und Nahrungsmittelallergene (Fx5) (Ausschluss einer Allergie)

Therapien soll nicht mit dem Ziel erfolgen, nun die Ursache zu finden! Der Patient muss von vorneherein orientiert werden, dass die chronische Urtikaria häufig «idiopathisch» ist oder eine quoad vitam harmlose Autoimmunkrankheit sein könnte. Der Allergologe in der Praxis wird kaum Hautteste und auch keinen autologen Serumtest (ASST) durchführen können, da der Patient meist unter einer Antihistaminika-Medikation steht. Es geht vor allem darum, durch eine ausführliche Anamnese allfällige noch nicht beachtete Kofaktoren (Druckurtikaria von verzögertem Typ, cholinergische Urtikaria, unspezifische Intoleranzen usw.) zu eruieren, den Patienten umfassend aufzuklären (die chronische Urtikaria heilt in der Regel innerhalb der ersten zwei Jahre spontan ab, danach aber bleiben 10% noch symptomatisch «chronic intractable urticaria»), neue Therapieschemata aufzustellen und experimentelle Therapien (Ciclosporin oder Tacrolimus peroral bzw. Gamma-Globuline i.v. – siehe unten) anzusprechen. Ein Teil der Patienten profitiert auch, möglicherweise vor allem wegen des Umfeldwechsels und der intensiven Betreuung, von einem stationären Aufenthalt in einer dermatologischen Klinik, wo in der Regel eine additivafreie (pseudoallergenarme) Diät über 2–3 Wochen und orale Provokationsteste durchgeführt werden.

## Therapie

*Bei akut aufgetretener generalisierter Urtikaria mit Zeichen eines Quincke-Ödems und/oder riesigen Quaddeln soll ein Antihistaminikum (z.B. Clemastin<sup>a</sup>: Ampulle 2 ml = 2 mg mit 8 ml Kochsalzlösung verdünnen und mit einer 10-ml-Spritze langsam intravenös injizieren) und ein wasserlösliches Kortikosteroid (z.B. 125 mg Methylprednisolon, 80 mg Triamcinolonacetonid i.v.) verabreicht werden. Ergänzend kann per os noch ein nicht-sedierendes, langwirkendes Antihistaminikum (siehe unten) und Prednison/Prednisolon (50 mg) gegeben werden.*

In leichteren Fällen erfolgt die Notfalltherapie mit einem schnell wirkenden Antihistaminikum (z.B. 2 Kapseln Acrivastin<sup>b</sup>) und Prednison/Prednisolon 50–100 mg per os. Das Antihistaminikum

soll noch für ein paar Tage, bis zum vollständigen Abklingen der Urtikaria, eingenommen werden, und zwar in 1½- bis 2mal höherer Dosierung als für die Rhinitis-Behandlung empfohlen. Stellt sich anamnestisch ein eindeutiger Auslöser dar (Medikament, Nahrungsmittel usw.), so soll diese Substanz vermieden werden und evtl. 3–4 Wochen später eine Allergieabklärung erfolgen. Da die meisten Fälle von akuter Urtikaria jedoch im Zusammenhang mit einem Infekt auftreten, soll auf entsprechende Zeichen geachtet werden. Klingt die Urtikaria innerhalb einer Woche nicht ab, kann eine beschränkte Laborabklärung (Blutbild, CRP, BSG, Urinstatus) durchgeführt werden.

Die therapeutischen Empfehlungen bei chronischer Urtikaria beruhen weitgehend auf klinischen Erfahrungen. Nachdem mögliche Trigger und assoziierte Erkrankungen ausgeschlossen wurden (siehe oben) – besteht die Behandlung in der Verschreibung eines nicht-sedierenden Antihistaminikums der zweiten Generation (Cetirizin, Levocetirizin, Loratadin, Desloratadin, Fexofenadin, Mizolastin)<sup>c</sup> in einer genügend hohen Dosis (1½- bis 2fache Dosis als z.B. bei Heuschnupfen). Der Patient muss eingehend darüber informiert werden, diese höhere Dosierung strikte einzuhalten (Compliance-Probleme), und dass mit einem Antihistaminikum allein hauptsächlich der Juckreiz und die Ödembildung, kaum aber das Erythem beeinflusst wird, welches vor allem durch Neuropeptide (Abb. 7) ausgelöst wird. Bei einer Langzeitbehandlung mit den neueren Antihistaminika, welche auch eine entzündungshemmende Wirkung besitzen (Hemmung der Expression der Adhäsionsmoleküle auf Endothelzellen, dadurch Hemmung der Einwanderung von Leukozyten/Eosinophilen und Hemmung der Zytokinfreisetzung aus Mastzellen), kommt es allmählich auch zum Rückgang der Entzündung [19]. In Zusammenhang mit einer Antihistaminika-Medikation muss man noch darauf hinweisen, dass einige davon (Azelastin, Desloratadin, Loratadin) Substrate der Zytochrome CYP2D6 und CYP3A4 sind und somit auf potentielle Interaktionen geachtet werden muss. Wenn ein Patient ein «poor metabolizer» bezüglich CYP2D6 ist (immerhin gegen 10% der Bevölkerung), muss man bei der gleichzeitigen Verabreichung von anderen Medikamenten, die eines dieser Zytochrome hemmen (z.B. Cimetidin, Antidepressiva), vorsichtig sein. CYP3A4-Hemmer, z.B. viele Makrolide, Azole oder bestimmte HIV-Medikamente, erhöhen die Spiegel von Loratadin und möglicherweise auch diejenigen von Mizolastin. Es gibt einzelne Berichte von schwereren Komplikationen bei-

**Tabelle 3. Vereinfachte Einteilung der Angioödem.**

Vererbte Formen (selten)
C <sub>1</sub> -Inhibitor-Mangel (HAE Typ I und II)
Östrogenabhängig (HAE Typ III)
Erworbene Formen (häufig)
Allergisch (z.B. Nahrungsmittel-, Insektengift-, Medikamenten- oder Latexallergie)
Nicht-allergisch (z.B. Schmerzmittel: «Aspirin-Unverträglichkeit»)
ACE-Hemmer
Erworbenener C <sub>1</sub> -Inhibitor-Mangel (z.B. bei Lymphom)
Idiopathisch
Andere Ursachen

<sup>a</sup> Tavegyl®

<sup>b</sup> Semprex®

<sup>c</sup> Cetirizin: Zyrtec®; Desloratadin: Aeriус®; Fexofenadin: Telfast®; Levocetirizin: Xyzal®; Loratadin: Claritine®; Mizolastin: Mizollen®

spielsweise unter der Kombination Loratadin und Fluconazol (Diflucan®). Die Verfügbarkeit von Fexofenadin wird von Azolen und Erythromycin erhöht. Für Acrivastin und Cetirizin sind keine pharmakokinetischen Interaktionen bekannt.

Bei ungenügendem Ansprechen auf eine Antihistaminikum-Monotherapie, z.B. bei Schlafstörung, kann zusätzlich abends ein sedierendes Antihistaminikum der ersten Generation (Hydroxyzin<sup>d</sup> oder Dimetinden<sup>e</sup>) gegeben werden. In dieser Phase kann auch versucht werden, zwei langwirkende Antihistaminika zu kombinieren oder akute Zwischenschübe mit einem rasch wirkenden Antihistaminikum (Acrivastin) zu kuppieren [20].

Ist der Patient ungeduldig, weil die Urtikaria nicht verschwindet, so empfiehlt sich eine einwöchige Kartoffel-Reis-Wasser-Diät und anschliessend eine 3- bis 4wöchige additivfreie Diät, sofern dies mit den Tagesaktivitäten vereinbar ist. Die Antihistaminika-Therapie wird beibehalten. Wie oben erwähnt, liegen für dieses pragmatische Vorgehen keine «evidence-based» Berichte vor; es basiert auf dermatologischen Erfahrungen.

Führt die Antihistaminika-Therapie allein nicht zu einer ausreichenden Besserung, gibt es die Möglichkeit der Zusatztherapie, z.B. mit einem Leukotrienantagonisten (Montelukast<sup>f</sup>), für eine Zeitspanne von 3–4 Wochen. Die damit erreichbaren Ergebnisse werden allerdings kontrovers beurteilt [19–22]. Leukotrienantagonisten alleine sind jedenfalls nicht sinnvoll. Auch eine Kombinationsbehandlung mit einem H<sub>1</sub>- und einem H<sub>2</sub>-Histamin-Antagonist, z.B. Cimetidin oder Ranitidin, hat keinen gesicherten Nutzen. Es liegen Fallberichte über die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie eines Antihistaminikums mit Doxepin, einem trizyklischen Antidepressivum mit H<sub>1</sub>-antagonistischer Wirkung, mit Nifedipin, einem Kalziumantagonisten mit Dapson oder mit oralen Antikoagulantien vor [19, 20]. Dermatologisch kann auch eine PUVA-Therapie (UVA-Bestrahlung mit Psoralen) von Nutzen sein.

In der Verzweigung, bei Therapieversagen, werden in der Praxis häufig systemische Kortikosteroide verabreicht; ihre Wirkung ist allerdings unsicher und oft nur bei höherer Dosierung genügend. Beim Ausschleichen oder Absetzen kommt es bald zu Rückfällen, was ein Sistieren der Therapie verunmöglicht, mit entsprechenden Langzeitnebenwirkungen. Steroidstösse (50–100 mg Prednison/Prednisolon über 3 Tage) sollten nur bei schweren Schüben und ausgeprägten Angioödemem im Gesicht/Pharynx-Bereich verabreicht werden.

d Atarax®  
e Fenistil®  
f Singulair®

Bei Diagnose (oder Verdachtsdiagnose) auf Autoimmunurtikaria kommt zunächst ein Therapieversuch mit Dapson oder mit Chloroquin in Frage. Für diese Substanzen wurde in vitro eine Hemmung der Histaminfreisetzung, der Leukotriensynthese und der CD63-Expression auf Blutbasophilen nachgewiesen [23]. Dapson, ein Sulfonyldianilin, ist bei Patienten mit Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-(G6PD)-Mangel kontraindiziert. Vor Therapiebeginn muss deshalb ein G6PD-Mangel ausgeschlossen und zur Therapiekontrolle das Blutbild, inkl. Retikulozyten, die Nieren- und Leberwerte überprüft werden. Es sollte auch keine gleichzeitige Einnahme von DDI, Antazida und H<sub>2</sub>-Blockern erfolgen. Unter Dapsontherapie, welche über mindestens 3 Monate durchgeführt werden sollte, sind regelmässig Blutbild und Met-Hb zu kontrollieren. Auch die Chloroquin-Therapie benötigt eine Zeitspanne von 12 bis 18 Monaten, und entsprechend sind die blutchemischen Werte und der Augenhintergrund zu kontrollieren.

Die bei Autoimmunurtikaria wirksame, jedoch nebenwirkungsreiche immunosuppressive Therapie mit Ciclosporin in niedriger Dosierung bleibt Patienten mit schwerer chronischer und therapieresistenter Verlaufsform, grossem Leidensdruck (und normaler Nieren- und Leberfunktion) vorbehalten [24]. Die Ciclosporin-Dosis beträgt in der Regel 2,5–3 mg/kg KG/d mit allmählicher Reduzierung der Dosis auf 1 mg/kg/d für maximal 3 Monate, unter regelmässiger Kontrolle von Blutdruck, Blutbild und Blutchemie. Eine höhere Dosierung mit 6 mg/kg/d ist zwar wirksamer, jedoch mit einem höheren Nebenwirkungsrisiko verbunden [25]. Eine Ciclosporin-Behandlung wird meist zunächst in einer dermatologischen Universitätsklinik eingeleitet, wo auch experimentelle Therapien mit hochdosierten Gamma-Globulinen und Plasmapherese durchgeführt werden können [26]. Kürzlich wurde auch über eine positive Pilotstudie mit oralem Tacrolimus (FK506), in der Dosierung von 0,05 bis 0,07 mg/kg KG 2mal täglich über 4 Wochen mit allmählichem Abbau der Dosis über 12 Wochen berichtet [27].

#### Fazit für die Praxis

Die Therapie der akuten und der chronischen Urtikaria besteht in erster Linie in der Gabe von Antihistaminika der zweiten Generation in hoher Dosierung. Es bleibt eine Gruppe von Patienten mit chronischer idiopathischer Urtikaria oder Autoimmunurtikaria zurück, die auf eine Antihistaminika-Therapie ungenügend ansprechen. Bei diesen Patienten kommt eine ganze Palette von Zusatztherapien in Betracht, welche im Einzelfall erfolgreich sind. Ein Trost für die übrigen therapieresistenten Patienten ist, dass die Urtikaria doch eines schönen Tages wieder

spontan verschwinden wird. In dieser Zeit benötigen die Patienten die einfühlsame Führung ihres Hausarztes in Zusammenarbeit mit dem Spezialisten.

*Ich möchte Frau Dr. med. Myriam Wyss, Fachärztin für Dermatologie und Venerologie, Allergologie und klinische Immunologie FMH, Meilen, und Dr. med. Etzel Gysling, Facharzt FMH Innere Medizin, Wül, für die gründliche Durchsicht des Manuskriptes und ihre wertvollen Anregungen ganz herzlich danken.*

#### Literatur

- Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L et al: Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:123–7.
- Hartmann K. Urtikaria. Klassifikation und Diagnose. *Hautarzt* 2004;55:340–3.
- Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Neues zur Urtikaria. *Allergologie* 2004;27:435–43.
- Wüthrich B, Späth PJ, Devay J: Hereditäres und erworbenes Angioödem durch funktionellen Mangel von C1-Inhibitor – ein immer noch zu wenig bekanntes Krankheitsbild. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1999; 129:285–91.
- Bucher C, Simic P, Furrer J, Wüthrich B. Mastozytose: eine wichtige Differentialdiagnose bei anaphylaktischer Reaktion auf Hymenopterenstiche. Ein Fallbericht und eine Übersicht über Klinik, Diagnostik und aktuelle Therapie der Mastozytose. *Schweiz Rundschau Med (Praxis)* 2000; 89: 411–8.
- Guha B, Youngberg G, Krishnaswamy G. Urticaria and urticarial vasculitis. *Compr Ther* 2003;29:146–56.
- Murdoch RD, Pollock I, Naeem S. Food additive-induced urticaria: studies of mediator release during provocation tests. *R Coll Physicians London* 7;21:262–266 (1987).
- Schnyder B, Helbling A, Pichler WJ. Chronic idiopathic urticaria: natural cause and association with *H. pylori* infection. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:60–3.
- Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:765–74.
- Bakos N, Fekete B, Prohaska Z et al.: High prevalence of IgG and IgA antibodies to 19 kDa *Helicobacter pylori*-associated lipoprotein in chronic urticaria. *Allergy* 2003;58:663–7.
- Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Barr RM, Winkelmann RK, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria: new evidence suggests an autoimmune basis and implication for treatment. *Clin Exp Allergy* 1994;24:624–7.
- Fiebiger E, Maurer D, Kinet JP, Stingl G. Serum IgG autoantibodies directed against the  $\alpha$ -chain of Fc $\epsilon$ R1: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients. *J Clin Invest* 1995;96:2606–12.
- Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996;106:1001–6.
- Maurer M, Metz M, Magerl F, Siebhaar F, Staubach P. Autoreaktive Urtikaria und Autoimmunurtikaria. *Hautarzt* 2004;55:235–6.
- Brunetti L, Francavilla RT, Miniello VL, Platzer H, Rizzi D, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114: 922–7.
- Ballmer-Weber BK, Scheurer R, Vieths S. Update: Kreuzreaktivität zwischen Allergenen in Nahrungsmitteln und Birkenpollen. *Allergologie* 2003;26:463–73.
- Wüthrich B, Ballmer-Weber BK. Diagnostik; Tab. 7.8 und 7.9. In: L. Jäger, B. Wüthrich. *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen*. Urban & Fischer, München Jena, 2. Überarbeitete Auflage. 2004, S. 69–92.
- Wüthrich B. Unproven techniques in allergy diagnosis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005 (im Druck).
- Raap U, Liekenbröcker T, Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Neue Therapieformen der Urtikaria und ihrer Subtypen. *Hautarzt* 2004;55:361–6.
- Humphreys F. Urticaria and angioedema. In: MG Lebowitz, WR Heymann, J Berth-Jones, I Coulson (eds). *Treatment of skin disease*. Mosby, London Edinburgh New York Philadelphia St Louis Sydney Toronto 2002; pp 642–4.
- Ellis MH. Successful treatment of chronic urticaria with leukotriene antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:876–7.
- Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Pelliteri ME, Lo Bianco C, Ditta V, Martinelli N, Rini GB. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:61925.
- Wedi B, Novacovic V, Koerner M, Kapp A. Chronic urticaria serum induces histamin release, leukotriene production, and basophil CD63 surface expression – inhibitory effects of anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:552–60.
- Toubi E, Blant A, Kessel A, Gordon TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997;52:312–6.
- Fradin MS, Ellis CN, Goldfarb MT, Voorhees JJ. Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:19065–7.
- Kaplan AP. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346:175–9.
- Kessel A, Bamberger E, Toubi E. Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: An open-label prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:145–8.

#### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Brunello Wüthrich  
Spital Zollikerberg  
Trichtenhauserstrasse 20  
CH-8125 Zollikerberg  
[brunello.wuethrich@spitalzollikerberg.ch](mailto:brunello.wuethrich@spitalzollikerberg.ch)