

DIAGNOSE UND THERAPIE DER CHRONISCHEN URTIKARIA

Prof. Dr. Marcus Maurer

Charité – Universitätsmedizin Berlin

VNR: 2760909011912820012 | Gültigkeit: 25.05.2022 – 25.05.2023

1 EINLEITUNG

Juckende Quaddeln, Angioödeme oder beides zusammen definieren das Erscheinungsbild der Urtikaria [Zuberbier et al. 2018]. In den meisten Fällen tritt die Urtikaria akut auf und verschwindet in der Regel nach kurzer Zeit wieder. Wenn die Symptome jedoch länger als sechs Wochen auftreten, spricht man von einer chronischen Urtikaria, die eine Lebenszeitprävalenz von ca. 2 % aufweist. Die Lebenszeitprävalenz für alle Formen liegt bei ca. 9 % [Zuberbier et al. 2010]. Man unterscheidet bei der chronischen Urtikaria zwischen zwei Formen: Bei der spontanen Urtikaria treten die Symptome spontan, also ohne spezifische Auslöser, auf [Maurer et al. 2011]. Bei der induzierbaren Form sind Wärme, Kälte, Licht, Druck, mechanische Irritation oder die Erhöhung der Körpertemperatur spezifische Auslöser für Urtikaria-Symptome. Gleich ist allen Formen, dass es sich um eine systemische Erkrankung handelt, die in ihrer Ganzheitlichkeit behandelt werden muss.

Auch wenn die Triggerfaktoren sehr vielfältig sind, zeigt sich die Urtikaria mit typischen Symptomen wie geröteter Haut, juckenden Quaddeln und teilweise großflächigen Haut- und Schleimhautschwellungen. Müdigkeit, eine Veränderung des optischen Erscheinungsbildes, Angst, Depression sowie eine Beeinträchtigung der individuellen Leistungsfähigkeit in Beruf und Alltag wirken sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus [Maurer et al.

2017a, Maurer et al. 2016, Maurer et al. 2017d]. Da die Urtikaria im Vergleich zu anderen dermatologischen Erkrankungen zur Gruppe der Hauterkrankungen zählt, welche die Lebensqualität am stärksten einschränken [Lewis und Finlay 2004, Sanclemente et al. 2017], ist es Ziel der Behandlung, eine vollständige Beschwerdefreiheit zu erreichen. Ein schnellstmöglicher Behandlungsbeginn sollte daher im Fokus stehen.

Die meisten Patienten mit Urtikaria werden bei ihrem Allgemeinmediziner behandelt, nur etwa 12 % der Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria sind beim niedergelassenen Dermatologen in Behandlung [Schielein et al. 2019]. Unabhängig vom zuständigen Arzt ist jedoch knapp die Hälfte der Patienten nicht zufrieden mit ihrer Behandlung [Wagner et al. 2019]. Auch die Versorgungsstudie AWARE zeigte, dass trotz Therapie etwa ein Drittel der Patienten auch nach zwei Jahren keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht [Maurer et al. 2019a]. Zudem entspricht die medikamentöse Versorgung im klinischen Alltag häufig nicht den Leitlinien [Maurer et al. 2019b]. Es besteht demnach großer Handlungsbedarf, um die Versorgungssituation und Patientenzufriedenheit zu verbessern.

Die vorliegende zertifizierte Fortbildung stellt die aktuellen Definitionen und Klassifikationen der Urtikaria

vor. Weiterhin werden die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie auf Basis der aktuellen EAACI/GA²LEN/EDF/WAO-Leitlinie für Urtikaria bzw. der 6. Konsensus-Konferenz zur Aktualisierung und Revision dieser

internationalen Leitlinie, die am 03. Dezember 2020 in Berlin stattfand, erläutert [Zuberbier et al. 2018, EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2020].

2 KLINISCHES BILD UND PATHOGENESE DER URTIKARIA

Das plötzliche Auftreten von Quaddeln, Angioödemem oder beiden Symptomen ist typisch für eine Urtikaria (Tabelle 1). Im Zuge einer Immunreaktion weiten sich die Blutgefäße der Haut und werden durchlässiger, sodass sich die Haut rötet und vermehrt Flüssigkeit ins Gewebe übertritt. Gleichzeitig werden sensorische Nervenenden in der Dermis stimuliert und führen zu Jucken [Radonjic-Hoesli et al. 2017]. Während die Schwellungen bei Quaddeln oberflächlich und flüchtig sind, zeigt sich die Schwellung bei Angioödemem in der tieferliegenden Dermis und Subkutis und bleibt bis zu 72 Stunden bestehen. Eine Beteiligung der Schleimhäute der oberen Schluckstraße kann stark beeinträchtigend und beängstigend sein [Zuberbier et al. 2018]. Etwa die Hälfte aller Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria leiden an Angioödemem [Maurer et al. 2017b].

Die Entstehung der Urtikaria ist sehr komplex, die Grundlage ist das sogenannte zelluläre pathogenetische Konzept. Die Symptome der Urtikaria werden durch Histamin, Zytokine und Chemokine verursacht, welche von degranulierten Hautmastzellen freigesetzt werden. Die Aktivierung der Mastzellen erfolgt dabei durch das Zusammenwirken von zwei verschiedenen Typen von Signalen: Mastzelldegranulatoren und Mastzellmodulatoren. Mastzelldegranulatoren führen direkt zur Degranulation der Mastzellen, während Mastzellmodulatoren die Bereitschaft von Mastzellen verändern, auf Mastzelldegranulatoren anzusprechen [Maurer et

al. 2018]. Zwei unterschiedliche Klassen von Autoantikörpern lösen die Degranulation von Hautmastzellen bei der chronischen spontanen Urtikaria aus: Bei der Typ-I-Autoimmunität (Autoallergie) binden Immunglobulin-E-(IgE-)Autoantikörper gegen körpereigene Antigene (Autoallergene) an den Mastzellen und führen, wenn sie Autoallergene binden, zur Aktivierung und Degranulation von Mastzellen (Abbildung 1). Bei der Typ-IIb-Autoimmunität führt die Bindung von Autoantikörpern der Klassen IgG und IgM gegen körpereigenes IgE [Grattan et al. 1991] oder den hoch affinen IgE-Rezeptor [Altrichter et al. 2020] zur Degranulation der Mastzellen. Vermutlich ist eine Typ-I-Autoimmunität auch die Ursache für die chronische induzierbare Urtikaria, bei der dann Wärme, Kälte, Druck etc. zu einer Bildung von Autoallergenen und so über die beschriebene Kaskade zur Mastzellaktivierung führen [Maurer et al. 2017c].

In der von Quaddeln betroffenen Haut ist zusätzlich zu einer Hochregulierung von endothelialen Adhäsionsmolekülen, Neuropeptiden und Wachstumsfaktoren auch ein entzündlich perivaskuläres Infiltrat aus Lymphozyten, Eosinophilen, Basophilen und/oder Neutrophilen zu beobachten [Kaplan et al. 2017, Maurer et al. 2018]. Auch von einer Erhöhung der Mastzell-Zahl wurde berichtet [Haas et al. 2001]. Ebenfalls wurde bei einigen Unterformen in nicht betroffenen Hautarealen eine Veränderung der Adhäsionsmoleküle [Zuberbier et al. 1997] und Zytokinexpression [Kay et al. 2014b] beschrieben. In der aktuellen

Tabelle 1: Charakteristische Hautreaktionsmuster der Urtikaria; modifiziert nach [Zuberbier et al. 2018].

Quaddel	Angioödem
<ul style="list-style-type: none"> • Oberflächliche Rötung und Schwellung der Haut unterschiedlicher Größe, meist von einem Reflexerythem umgeben • Jucken, selten auch Brennen oder Schmerzen • Flüchtigkeit, Erscheinungsbild der Haut normalisiert sich innerhalb von 30 Minuten bis 24 Stunden 	<ul style="list-style-type: none"> • Plötzliche, ausgeprägte Schwellung der tieferen Dermis und Subkutis, meist hautfarben • Manchmal Schmerzen, oft kein Jucken, gelegentlich Beteiligung der Schleimhäute • Rückbildung dauert mit bis zu 72 Stunden deutlich länger als bei Quaddeln

Forschung wird auch die Interaktion und Kommunikation des Immunsystems mit dem Nervensystem untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass das Zusammenspiel der neuroimmunologischen kutanen Mediatoren durch erhöhte Stresslevel aus dem Gleichgewicht gebracht wird und so eine Verschlimmerung der Urtikaria triggern kann [Konstantinou und Konstantinou 2020]. Zudem wird durch die erhöhte Zirkulation von Histamin und anderen Mastzellmediatoren bei chronischer Urtikaria eine systemische Wirkung mit Einfluss auf Atemwege sowie das Herz-Kreislauf-, Magen-Darm-, Zentralnerven- und Muskel-Skelett-System vermutet [Kocatürk et al. 2019]. So scheint die Pathogenese der Urtikaria sehr komplex und von diversen Faktoren beeinflusst [Greaves 1995, Hermes et al. 1999, Kaplan 2002].

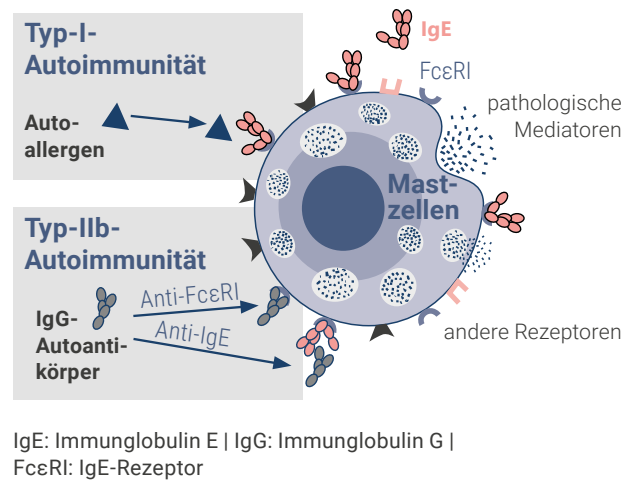


Abbildung 1: Mechanismen der Mastzell-Aktivierung bei chronischer spontaner Urtikaria.

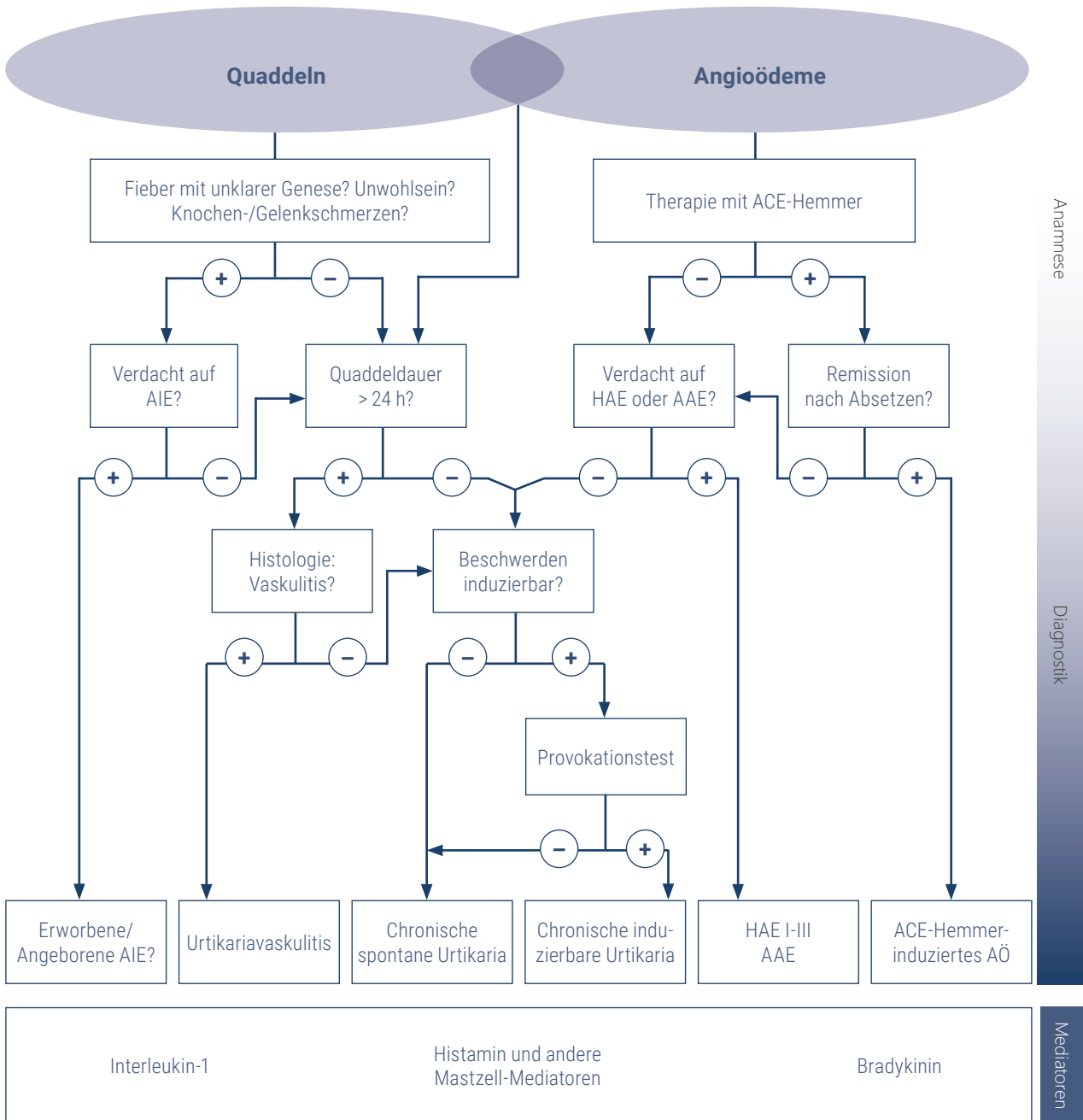
3 DIAGNOSE DER URTIKARIA

Die Diagnostik beginnt mit einer ausführlichen Anamnese, die jedoch zielweisend auf zentrale Informationen fokussiert sein sollte. Erfragt werden sollten die folgenden Punkte: Dauer der Symptome, Verlauf, Rezidivhäufigkeit, bisherige Therapie, Leidensdruck, Begleitsymptome und -erkrankungen sowie potenzielle Triggerfaktoren (Infekte, Medikamenteneinnahme). Im Anschluss sollten eine körperliche Untersuchung sowie eine laborchemische Abklärung erfolgen, um andere systemische Erkrankungen auszuschließen. Eine gute Differenzialdiagnose ist auch deshalb wichtig, weil die empfohlene Standardtherapie der Urtikaria mit H1-Antihistaminika bei anderen Erkrankungen, die ebenfalls Symptome wie Quaddeln oder Angioödem zeigen können, häufig wirkungslos ist. Zur sicheren Diagnosestellung sollte daher eine Orientierung an dem Diagnose-Algorithmus erfolgen, der auf der 6. Konsensuskonferenz überarbeitet wurde (Abbildung 2).

Treten neben Quaddeln auch Fieber, Unwohlsein, Knochen- oder Gelenkschmerzen auf, sollte an autoinflammatorische Erkrankungen gedacht werden, die nicht durch die Wirkung von Histamin und anderen Mastzellmediatoren entstehen, sondern Interleukin-1-vermittelt sind. Weiterhin gehört die Bestimmung von Entzündungswerten wie der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und des C-reaktiven Proteins (CRP) zu

den Routineverfahren und hilft bei der Differenzialdiagnostik. Treten Angioödem ohne Quaddeln auf, könnten Bradykinin-vermittelte Erkrankungen wie das hereditäre Angioödem, ein ACE-Hemmer-induziertes Angioödem oder ein erworbener C1-Inhibitor-mangel die Ursache sein [Maurer et al. 2013]. Durch eine gezielte Anamnese, das Absetzen verdächtiger Medikamente und die genannten einfachen Blutuntersuchungen können diese Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Neben der richtigen Diagnose und der zeitnahen Therapieeinleitung ist es wichtig, dass der Hausarzt die Patienten differenziert, die aufgrund unklarer Diagnose oder eines schweren, langwierigen oder therapieresistenten (Urtikariakontrolltest ergibt Werte unter 12) Verlaufs zu einem Dermatologen oder in ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden sollten. Eine Überweisung zum Facharzt ist darüber hinaus sinnvoll, wenn Angioödem trotz Absetzen von ACE-Hemmern weiter auftreten sowie mehrere, verschiedene Triggerfaktoren vorhanden sind. Eine weitere wichtige Rolle spielt das Patientengespräch, da viele Patienten häufig mehr als eine einfache Diagnose erwarten. Der behandelnde Arzt sollte sich deshalb Zeit für eine ausführliche Aufklärung nehmen und Patienten in Therapieentscheidungen miteinbeziehen.



AAE, Erworbenes Angioödem aufgrund eines C1-Inhibitormangels; ACE, *Angiotensin Converting Enzyme*; AIE, Autoinflammatorische Erkrankung (z. B. Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom oder Schnitzler-Syndrom); AÖ, Angioödem; HAE, Hereditäres Angioödem

Abbildung 2: Aktualisierter differenzialdiagnostischer Algorithmus der internationalen Leitlinie; modifiziert nach [Zuberbier et al. 2018, EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2020].

3.1 DIAGNOSE DER VERSCHIEDENEN URTIKARIAFORMEN

Anhand ihres Verlaufs unterteilt man die Urtikaria in eine akute und eine chronische Form. Die akute Form wird häufig durch Infekte, Nahrungsmittel oder

Medikamente ausgelöst, tritt aber oftmals auch ohne erkennbare Ursache auf und bildet sich vollständig zurück [Mathelier-Fusade 2006]. Eine weiterführende Diagnostik ist in diesem Fall nur bei Verdacht auf ein allergisches Geschehen sinnvoll, damit eine zukünftige Allergenexposition vermieden werden kann.

Bei der chronischen Urtikaria lassen sich zwei Subtypen unterscheiden: die chronische spontane Urtikaria, bei der Beschwerden spontan, d. h. ohne spezifische Auslöser, hervorgerufen werden, und die chronische induzierbare Urtikaria, bei der spezifische Auslöser relevant sind. Hier sind wiederum verschiedene Unterformen wie z. B. die Kälte- und Wärmeurtikaria, die cholinergische Urtikaria, die Kontakturtikaria oder die aquagene Urtikaria bekannt (Tabelle 2) [Zuberbier et al. 2018].

Liegt ein Verdacht auf eine chronische spontane Urtikaria vor, empfiehlt die internationale Urtikaria-Leitlinie ein zweistufiges Verfahren in Form von Basisdiagnostik und weiterführenden Untersuchungen (Tabelle 3) [Zuberbier et al. 2018]. Nach Ausschluss von entzündlichen Grunderkrankungen durch sorgfältige Anamnese und laborchemische Untersuchungen wie Differenzialblutbild, Bestimmung des C-reaktiven Proteins und/oder der Erythrozytensedimentationsrate (ESR) sollten mögliche symptomauslösende Medikamente (z. B. nicht steroidale Entzündungshemmer) abgesetzt werden. Bestehen die Symptome trotz Ersttherapie langanhaltend oder schwerwiegend, sollten weitere diagnostische Maßnahmen z. B. zu chronischen Infekten sowie einer Autoreaktivität erwogen werden. In spezialisierten Praxen oder Zentren ist die Bestimmung von IgE sowie IgG-Anti-Thyroperoxidase-(TPO-)Antikörpern und weiteren Biomarkern angemessen. Weitere ergänzende Untersuchungen sollten auf Basis der Patientenhistorie durchgeführt werden [Zuberbier et al. 2018, EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2020].

Bei der chronischen induzierbaren Urtikaria ist der Nachweis des auslösenden Triggers sowie die Bestimmung der Reizschwelle von größtem Interesse. Bei allen Unterformen wird die Diagnose mittels Provokationstest bestätigt [Zuberbier et al. 2018]. Dabei sollten alle auf der Anamnese basierenden infrage kommenden Auslöser berücksichtigt und getestet werden, weil viele Patienten auf mehrere Trigger reagieren. Da symptomatische Therapien einen solchen Provokationstest beeinflussen können, sollten die Medikamente (falls der Zustand des Patienten dies zulässt) kurzzeitig für mindestens drei bis sieben Tage pausiert werden. Andernfalls ist das Testergebnis unter Vorbehalt zu betrachten [Magerl et al. 2016].

Während der Behandlung ist die regelmäßige Durchführung von Provokationstests ebenfalls sinnvoll, um das Therapieansprechen zu bewerten und ggf. Anpassungen vornehmen zu können. Eine Refraktärphase der Haut kann nach einer Urtikaria-Reaktion nicht ausgeschlossen werden, daher sollte der erneute Test im zeitlichen Abstand und an anderer Stelle durchgeführt werden. Zur besseren Vergleichbarkeit wird empfohlen, den Test an bestimmten Hautbereichen, wie z. B. am volaren Unterarm bei der Kälte-/Wärmeurtikaria oder am Gesäß bei der Lichturtikaria, durchzuführen. Es ist zu beachten, dass eine positive Reaktion bei der verzögerten Druckurtikaria erst einige Stunden später zu erkennen ist; bei den anderen Formen zeigt sich die Reaktion meist innerhalb weniger Minuten [Magerl et al. 2016].

Tabelle 2: Klassifizierung der Unterformen der chronischen Urtikaria; modifiziert nach [Zuberbier et al. 2018].

Subtypen der chronischen Urtikaria	
Chronische spontane Urtikaria	Chronische induzierbare Urtikaria
Wiederkehrendes spontanes Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödemem für einen Zeitraum von > 6 Wochen aufgrund bekannter oder unbekannter Ursachen (mögliche Ursachen: autoimmune Mechanismen, Medikamente, Nahrungsmittel, Infektionen)	<ul style="list-style-type: none"> • Physikalische Urtikaria <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatischer Dermographismus (<i>Urticaria factitia</i> oder dermatographische Urtikaria) - Kälteurtikaria (Kältekontakturtikaria) - Druckurtikaria (verzögerte Druckurtikaria) - Lichturtikaria - Wärmeurtikaria (Hitzekontakturtikaria) - Vibrationsinduziertes Angioödem • Cholinergische Urtikaria • Kontakturtikaria • Aquagene Urtikaria

Tabelle 3: Empfohlene Diagnostik bei häufigen Unterformen der Urtikaria; modifiziert nach [Magerl et al. 2016, Zuberbier et al. 2018].

		Unterform	Routinediagnose	Erweiterte Diagnose (wenn indiziert)
Urtikariaform	Spontane Urtikaria	Akute spontane Urtikaria	Keine	Keine (außer bei Verdacht auf Allergie)
		Chronische spontane Urtikaria	Differenzialblutbild und BSG oder CRP	Untersuchung auf: Infektionskrankheiten Funktionelle Autoantikörper Schilddrüsenhormone und Autoantikörper Allergien (Hauttest und/oder Allergenvermeidungstests) Begleitende chronische induzierbare Urtikaria (siehe unten) Schwere systemische Erkrankungen Andere (z. B. Hautbiopsie einer Quaddel)
	Induzierbare Urtikaria	Kälteurtikaria	Kälteprovokationstest mit Bestimmung des Schwellenwerts ¹ ; z. B. TempTest®, Eiswürfel, kaltes Wasser	Differenzialblutbild und BSG oder CRP, Ausschluss anderer Erkrankungen, v. a. infektiöser Genese
		Verzögerte Druckurtikaria	Drucktest mit Bestimmung des Schwellenwerts ^{1,2}	Keine
		Wärmeurtikaria	Wärmeprovokationstest mit Bestimmung des Schwellenwerts ^{1,2}	Keine
		Lichturtikaria	UV- und sichtbares Licht verschiedener Wellenlängen und Bestimmung des Schwellenwerts ^{1,2}	Ausschluss anderer lichtinduzierter Dermatosen
		Symptomatischer Dermographismus/ Urticaria factitia	Bestimmung Dermographismus und Bestimmung des Schwellenwerts ^{1,2} ; (Dermographometer, z. B. FricTest®)	Differenzialblutbild und BSG oder CRP
		Vibrationsinduziertes Angioödem	Vibrationstest, z. B. mit Vortex ²	Keine
		Aquagene Urtikaria	Provokationstest ² , nasse körperwarme Kompresse für 40 Minuten oder bis der Patient eine Reaktion berichtet	Keine
		Cholinergische Urtikaria	Provokationstest mit Bestimmung des Schwellenwerts ² , z. B. körperliche Anstrengung oder ein heißes Bad	Keine
Kontakturtikaria	Provokationstest mit Bestimmung des Schwellenwerts ² , z. B. Prick-Test	Keine		

¹ Zur Bestimmung der Schwellenwerte werden alle Tests mit unterschiedlichen Leveln des möglichen Auslösers durchgeführt.

² Weitere Details zu den Provokationstests und zur Bestimmung der Schwellenwerte finden sich unter [Magerl et al. 2016].
 BSG, Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP, C-reaktives Protein

3.2 ERFASSUNG VON KRANKHEITSAKTIVITÄT UND KRANKHEITSKONTROLLE UND BEURTEILUNG DER LEBENSQUALITÄT

Vor der Einleitung, aber auch während der Therapie ist die Bestimmung der Krankheitsaktivität, der Krankheitskontrolle sowie der Lebensqualität wichtig, um eine Einschätzung zum Krankheitsverlauf und dem

Therapieerfolg zu erhalten. Nur so können Veränderungen erfasst werden und Therapieanpassungen erfolgen. Aufgrund der täglichen Schwankungen der Symptomintensität ist bei der Dokumentation eine gute und regelmäßige Mitarbeit des Patienten notwendig. Mittlerweile stehen verschiedene Scores zur Verfügung, mit deren Hilfe Krankheitsaktivität, die Krankheitskontrolle sowie der Einfluss auf die Lebensqualität erfasst werden können [Weller et al. 2017].

Zur Erfassung der Krankheitsaktivität empfehlen die aktuellen Leitlinien den Urtikaria-Aktivitätsscore (UAS) [Mathias et al. 2012, Mlynek et al. 2008] und den Angioödem-Aktivitätsscore (AAS) [Weller et al. 2013b]. Für die Erfassung der Lebensqualität stehen der *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU-Q2oL) [Mlynek et al. 2009] und der *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL) [Weller et al. 2012] zur Verfügung.

Seit 2014 ist der Urtikariakontrolltest (*Urticaria Control Test*, UCT; siehe Box 1) zur Erfassung der Krankheitskontrolle verfügbar. Dieser wird von den aktuellen Leitlinien bei allen Urtikariaformen empfohlen. Mit vier einfachen Fragen zur Krankheitsaktivität, Lebensqualität, Therapie und Krankheitskontrolle ermöglicht er eine schnelle und zuverlässige Einschätzung der Krankheitssituation in den letzten vier Wochen. Jede Frage wird dabei mit null bis vier Punkten bewertet und ein Cut-off-Wert hilft, Patienten mit schlecht kontrollierter Urtikaria von Patienten mit einer gut kontrollierten Erkrankung zu unterscheiden. Ab zwölf Punkten kann von einer

guten Krankheitskontrolle ausgegangen werden, bei geringerer Punktzahl empfiehlt sich eine Therapieanpassung [Weller et al. 2014]. Eine Änderung von drei Punkten wird als klinisch relevant erachtet (MID, *Minimal Important Difference*) [Ohanyan et al. 2017].

Zur Erfassung der Krankheitskontrolle bei Angioödem wurde kürzlich der Angioödemkontrolltest (*Angioedema Control Test*, AECT; siehe Box 2) entwickelt [Weller et al. 2019, Weller et al. 2020] und die Nutzung empfohlen [EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2020]. Mit vier Fragen und jeweils fünf Antwortmöglichkeiten werden die Häufigkeit von Angioödem, die Beeinträchtigung der Lebensqualität, die Unvorhersehbarkeit des Auftretens sowie die Krankheitskontrolle durch die derzeitige Behandlung erfragt. Rückwirkend wird dabei ein Zeitraum von drei Monaten betrachtet. Bei Patienten mit weniger als zehn Punkten gilt die Erkrankung als schlecht kontrolliert. Dieser Cut-off-Wert soll den Arzt bei der Therapieentscheidung unterstützen und zeigt, ob die bisherige Therapiestrategie wirksam ist oder angepasst werden sollte.

Box 1: Der Urtikariakontrolltest (UCT).

1. Wie sehr haben Sie in den vergangenen 4 Wochen unter den körperlichen Beschwerden der Urtikaria (Juckreiz, Quaddelbildung und/oder Schwellungen) gelitten?				
<input type="radio"/> sehr stark 0 Punkte	<input type="radio"/> stark 1 Punkt	<input type="radio"/> mittelmäßig 2 Punkte	<input type="radio"/> wenig 3 Punkte	<input type="radio"/> gar nicht 4 Punkte
2. Wie sehr war Ihre Lebensqualität in den vergangenen 4 Wochen wegen der Urtikaria beeinträchtigt?				
<input type="radio"/> sehr stark 0 Punkte	<input type="radio"/> stark 1 Punkt	<input type="radio"/> mittelmäßig 2 Punkte	<input type="radio"/> wenig 3 Punkte	<input type="radio"/> gar nicht 4 Punkte
3. Wie oft hat die Therapie für Ihre Urtikaria in den vergangenen Wochen nicht ausgereicht, um die Urtikariabeschwerden zu kontrollieren?				
<input type="radio"/> sehr oft 0 Punkte	<input type="radio"/> oft 1 Punkt	<input type="radio"/> gelegentlich 2 Punkte	<input type="radio"/> selten 3 Punkte	<input type="radio"/> gar nicht 4 Punkte
4. Wie gut hatten Sie Ihre Urtikaria in den vergangenen 4 Wochen insgesamt unter Kontrolle?				
<input type="radio"/> gar nicht 0 Punkte	<input type="radio"/> kaum 1 Punkt	<input type="radio"/> mittelmäßig 2 Punkte	<input type="radio"/> gut 3 Punkte	<input type="radio"/> vollständig 4 Punkte

Box 2: Der Angioödemkontrolltest (AECT).

1. Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten Angioödeme?				
<input type="radio"/> sehr oft 0 Punkte	<input type="radio"/> oft 1 Punkt	<input type="radio"/> gelegentlich 2 Punkte	<input type="radio"/> selten 3 Punkte	<input type="radio"/> gar nicht 4 Punkte
2. Wie sehr war Ihre Lebensqualität in den letzten 3 Monaten durch Angioödeme beeinträchtigt?				
<input type="radio"/> sehr stark 0 Punkte	<input type="radio"/> stark 1 Punkt	<input type="radio"/> mittelmäßig 2 Punkte	<input type="radio"/> kaum 3 Punkte	<input type="radio"/> gar nicht 4 Punkte
3. Wie sehr hat Sie die Unvorhersagbarkeit von Angioödemem in den letzten 3 Monaten belastet?				
<input type="radio"/> sehr stark 0 Punkte	<input type="radio"/> stark 1 Punkt	<input type="radio"/> mittelmäßig 2 Punkte	<input type="radio"/> kaum 3 Punkte	<input type="radio"/> gar nicht 4 Punkte
4. Wie gut waren Ihre Angioödeme in den letzten 3 Monaten durch Ihre Therapie unter Kontrolle?				
<input type="radio"/> gar nicht 0 Punkte	<input type="radio"/> kaum 1 Punkt	<input type="radio"/> mittelmäßig 2 Punkte	<input type="radio"/> gut 3 Punkte	<input type="radio"/> sehr gut 4 Punkte

Die beschriebenen Scores sind wertvolle Instrumente, die die ärztliche Therapieempfehlung unterstützen und mögliche Veränderungen schnell erkennbar machen.

Weiterhin sind sie meist für Patient und Arzt leicht anzuwenden bzw. auszuwerten und können zeit- und ressourcensparend sein [Weller et al. 2017].

Tabelle 4: Charakteristika des Urtikariakontrolltests und des Urtikaria-Aktivitätsscores; modifiziert nach [Weller et al. 2017].

	UCT	UAS (UAS7)
Anwendung	Überprüfung der Krankheitskontrolle	Messung der Krankheitsaktivität
Indikation	cU	csU mit Quaddeln
Anzahl der Fragen	4 (einmalig)	2 (täglich)
Beurteilung	retrospektiv	prospektiv
Beurteilter Zeitraum	4 Wochen	1 Tag (empfohlen: UAS7 = UAS-Summe über 7 Tage)
Spanne	0 – 16	UAS: 0 – 6 UAS7: 0 – 42
Minimal Important Difference (MID)	3 Punkte [Ohanyan et al. 2017]	UAS7: ca. 10 Punkte [Mathias et al. 2012]
Hohes Level an Patientenmitarbeit gefragt	-	+
Schnelle und einfache Auswertung	+	+

cU: chronische Urtikaria, csU: chronische spontane Urtikaria, MID: *Minimal Important Difference*, UAS: Urtikaria-Aktivitätsscore, UCT: *Urticaria Control Test*

4 THERAPIE

Das primäre und einheitliche Ziel der Behandlung aller Unterformen der Urtikaria ist das Erreichen einer vollständigen Beschwerdefreiheit [Zuberbier et al. 2018]. Der Therapieansatz besteht dabei aus zwei Punkten:

- Eliminierung und Vermeidung der möglichen Auslöser
- Symptomatische Therapie mit Medikamenten, die a) die Mastzellaktivierung inhibieren oder b) die von Mastzellen freigegebenen Mediatoren inaktivieren [Magerl et al. 2016].

4.1 IDENTIFIZIERUNG UND BESEITIGUNG DER MÖGLICHEN AUSLÖSER SOWIE AGGRAVIERENDER FAKTOREN

Wenn für den einzelnen Patienten relevante Auslöser von Quaddelschüben oder Angioödemem bekannt sind, sollten diese, wenn möglich, beseitigt oder gemieden werden.

Bei manchen Patienten können Medikamente eine bestehende chronische spontane Urtikaria verschlimmern [Kowalski et al. 2015, Mathelier-Fusade 2006] und sollten deshalb abgesetzt oder, falls notwendig, durch einen Vertreter einer anderen Substanzklasse ersetzt werden. Die Meidung führt meist nicht zu einer vollständigen Heilung, aber oft zu einer Symptomverbesserung.

Sind physikalische Reize die Auslöser des Auftretens von Urtikariabeschwerden, ist deren Meidung wünschenswert, aber in vielen Fällen aufgrund niedriger Reizschwellen nicht praktikabel bzw. ausreichend. Hier ist es wichtig, dass Patienten ausführliches Wissen über ihre Erkrankung vermittelt wird, um die entsprechenden Reize im Alltag zu erkennen und zu umgehen. So sollte beim symptomatischen Dermographismus (früher auch Urticaria factitia genannt) und bei der Druckurtikaria erklärt werden, dass bereits einfache Methoden wie z. B. die Verbreiterung des Gurtes einer

schweren Tasche helfen können, die Entstehung von Symptomen zu vermeiden. Bei der Lichturtikaria bietet sich die Bestimmung des auslösenden Wellenlängenbereichs an, um eine entsprechende Auswahl von Sonnenschutzmitteln zu ermöglichen [Zuberbier et al. 2018].

Entzündliche bzw. infektiöse Erkrankungen können den Verlauf einer chronischen spontanen Urtikaria negativ beeinflussen. Es handelt sich dabei um bakterielle Infektionen des Gastrointestinaltraktes mit *Helicobacter pylori* oder solche im Nasen-Rachen- oder Zahnraum [Shakouri et al. 2010, Wedi et al. 2009]. Aber auch Darmparasiten, chronische Entzündungen der Magenschleimhaut oder der Gallengänge und -blase sowie eine Refluxösophagitis können eine chronische spontane Urtikaria negativ beeinflussen und sollten entsprechend behandelt werden [Bruno et al. 1998].

IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien nehmen nur sehr selten Einfluss auf eine chronische spontane Urtikaria. Pseudoallergische, nicht IgE-vermittelte Reaktionen wie z. B. Hypersensitivitätsreaktionen auf verschiedene Lebensmittelinhaltsstoffe und Zusatzstoffe können einen negativen Einfluss haben [Bunselmeyer et al. 2009, Juhlin 1981, Zuberbier et al. 1995, Zuberbier et al. 2002]. In beiden Fällen wird das Vermeiden des spezifischen Nahrungsmittels empfohlen. Bei Verdacht auf Pseudoallergie und täglichen Symptomen wird die Durchführung einer pseudoallergen- und histaminarmen Diät für mindestens zwei bis drei Wochen empfohlen. Eine gute Mitarbeit des Patienten ist in diesem Fall essenziell für einen Erfolg [Zuberbier et al. 2018].

4.2 SYMPTOMATISCHE THERAPIE

Sind die beschriebenen kausalen Therapieansätze nicht möglich oder nicht erfolgreich, kommen symptomatische Behandlungsverfahren zum Einsatz. Gemäß der Konsensuskonferenz wird ein dreistufiges Therapieschema empfohlen (Abbildung 3) [EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2020]. Das Therapieziel Symptombefreiheit kann in manchen Fällen dadurch erreicht werden,

dass die Wirkung von Histamin auf die Rezeptoren der Endothelzellen und die sensorischen Nerven reduziert wird. Den höchsten Stellenwert haben dabei nicht sedierende H1-Antihistaminika der zweiten Generation (H1-AH) [Grob et al. 2009, Weller et al. 2013a]. Generell gilt, dass die Behandlung ab Therapiestufe 3 von einem Facharzt oder in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden sollte, bei Unsicherheit oder komplizierten Verläufen kann eine Überweisung auch schon zu einem früheren Zeitpunkt erwogen werden.

4.2.1 Therapiestufe 1 – H1-Antihistaminika

H1-Antihistaminika der zweiten Generation sind die Therapie der ersten Wahl. Sie passieren nur in geringem Maße die Blut-Hirn-Schranke und wirken daher kaum oder nur gering sedierend. Essenziell ist es, dass die Medikamente kontinuierlich und nicht erst beim Auftreten von Symptomen eingenommen werden

müssen. Wenn nach einer kontinuierlichen Einnahme über zwei bis vier Wochen keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht wird, empfiehlt die internationale Leitlinie eine Höherdosierung bis auf das Vierfache der Standarddosierung, bevor andere Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden [Zuberbier et al. 2018, EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2020]. So zeigte eine Meta-Analyse, dass bis zu 63 % positiv auf die Höherdosierung ansprachen, gegenüber 39 % der Patienten unter Standardtherapie [Guillen-Aguinaga et al. 2016]. Wichtig ist, dass der Patient über den Off-Label-Gebrauch und eventuelle Nebenwirkungen aufgeklärt wird. Folgende Wirkstoffe sind hinsichtlich ihrer Wirkung und Sicherheit bei der Behandlung der Urtikaria untersucht und empfohlen: Desloratadin, Fexofenadin, Levocetirizin, Loratadin, Ebastin, Rupatadin, Cetirizin und Bilastin. Vergleichende klinische Studien für die meisten dieser H1-Antihistaminika der zweiten Generation stehen

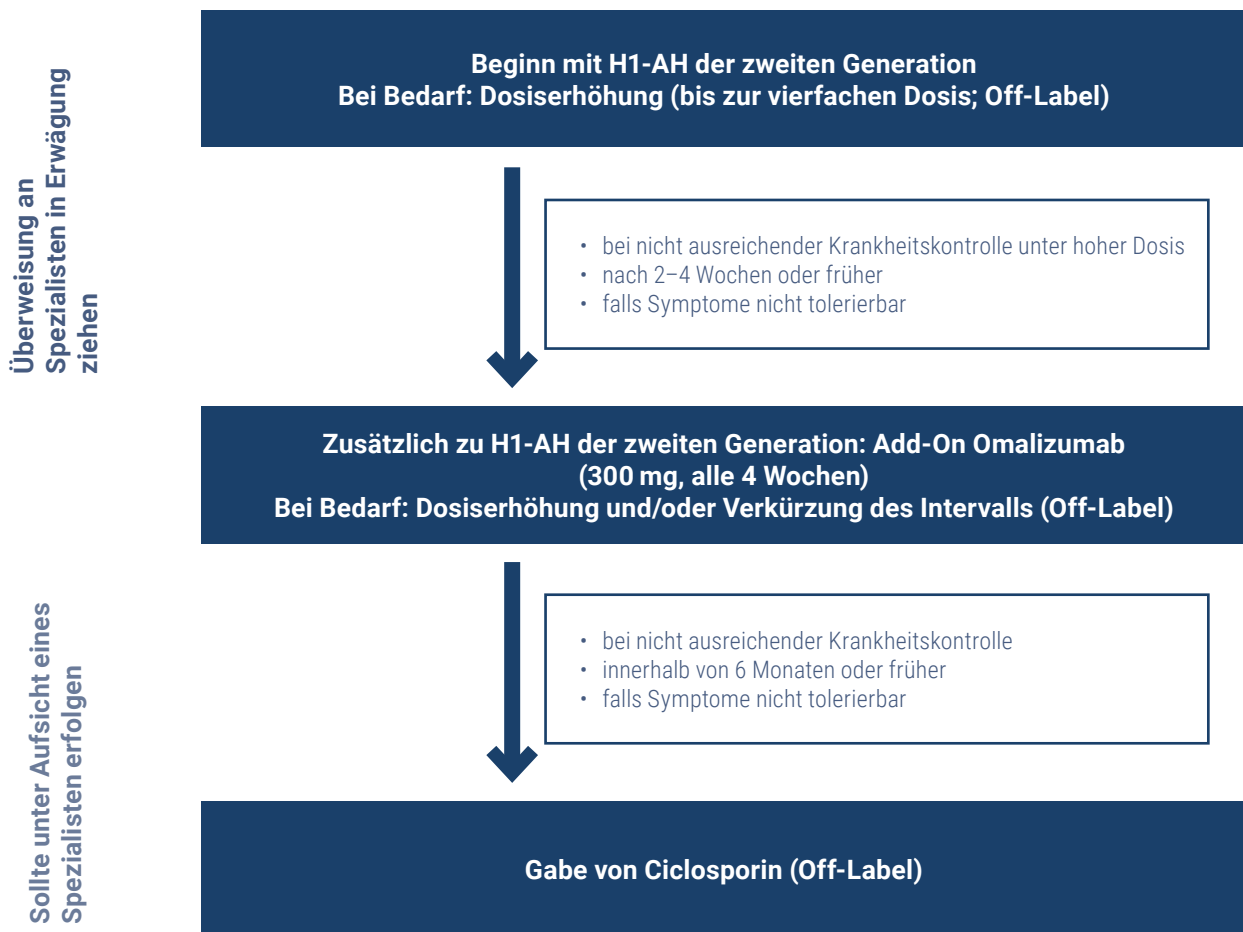


Abbildung 3: Therapieziel Symptombefreiheit: Aktualisierter therapeutischer Algorithmus zur symptomatischen Therapie der chronischen Urtikaria; modifiziert nach [EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2020].

jedoch noch aus. Von einer gleichzeitigen Einnahme von verschiedenen H1-Antihistaminika wird abgeraten [EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2020].

4.2.2 Therapiestufe 2 – Omalizumab

Wird auch mit einem höher dosierten Antihistaminikum keine Verbesserung der Symptome erreicht, wird eine Ergänzung der Behandlung durch Omalizumab empfohlen. Omalizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Anti-IgE-Antikörper, der in der empfohlenen Dosis von 300 mg (zwei Fertigspritzen zu je 150 mg) alle vier Wochen als subkutane Injektion verabreicht wird [Zuberbier et al. 2018]. Die effektive Wirkung von Omalizumab zeigt sich nach wenigen Tagen bis Wochen, selten erst nach zwei bis fünf Monaten [Casale et al. 2014, Metz et al. 2014], und bleibt auch über einen längeren Zeitraum konstant [Kaplan et al. 2016]. Aufgrund möglicher Spontanremissionen sollte bei Symptombefreiheit in größeren Abständen überprüft werden, ob eine Therapiefortsetzung notwendig ist. Die Wiederaufnahme einer Therapie bei einem Rückfall ist ohne Wirkverlust möglich [Metz et al. 2014, Sussman et al. 2017]. Laut Leitlinie ist bei Bedarf eine Dosiserhöhung oder eine Verkürzung des Dosierungsintervalls möglich (Off-Label-Therapie) [EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2020].

4.2.3 Therapiestufe 3 – Ciclosporin A

Wenn nach sechsmonatiger Behandlung mit Omalizumab kein Therapieerfolg eintritt, wird eine Off-Label-Therapie mit Ciclosporin A zusätzlich zur bestehenden Therapie mit H1-AH empfohlen [Zuberbier et al. 2018]. Die Wirksamkeit von Ciclosporin A wurde in verschiedenen Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen [Grattan et al. 2000, Kulthanan et al. 2018, Vena et al. 2006]. Da unter der Therapie häufiger unerwünschte Wirkungen auftreten können, sollte diese Therapieoption schweren, therapieresistenten Fällen vorbehalten bleiben und ein sorgfältiges Nebenwirkungsmonitoring erfolgen [Kulthanan et al. 2018, Zuberbier et al. 2018].

4.2.4 Bedarfsmedikation – Orale systemische Kortikoide

Bei akuten Schüben kann gemäß den Empfehlungen kurzzeitig (als Notfalltherapie, maximal bis zu zehn Tage) eine Behandlung mit hoch dosierten oralen systemischen Kortikoiden (OCS) erfolgen, um Krank-

heitsdauer und -aktivität zu vermindern [Asero und Tedeschi 2010, Zuberbier et al. 1996]. Die Dosierungsempfehlung liegt bei 20–50 mg Prednison pro Tag [Zuberbier et al. 2018]. Eine langfristige Gabe von OCS sollte aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate unbedingt vermieden werden.

4.2.5 Therapieempfehlung für Kinder

Die Therapie sollte auch bei Kindern gemäß des beschriebenen Stufenschemas mit Vorsicht erfolgen und in Stufe 1 mit einem H1-Antihistaminikum der zweiten Generation inklusive einer gewichtsadaptierten Dosiserhöhung beginnen (Off-Label-Therapie) [Zuberbier et al. 2018]. Cetirizin, Desloratadin, Fexofenadin, Levocetirizin, Rupatadin, Bilastin sowie Loratadin wurden erfolgreich in klinischen Studien getestet [Nayak et al. 2017, Gupta et al. 2007, Meltzer et al. 2004, Pampura et al. 2011, Potter et al. 2016, Novak et al. 2016] und können sicher angewendet werden. Die Therapiestufen 2 und 3 wurden bei Kindern bisher nur wenig untersucht [Zuberbier et al. 2018].

4.2.6 Therapieempfehlung in Schwangerschaft und Stillzeit

Der Therapiealgorithmus gilt auch für Schwangere und stillende Frauen, sollte jedoch mit Vorsicht und unter Betrachtung einer Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden [EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2020]. Grundsätzlich sollte eine systemische Behandlung von schwangeren Patientinnen insbesondere im ersten Trimenon vermieden sowie jeweils im Einzelfall entschieden werden. Falls notwendig, sollten Wirkstoffe mit geringer Teratogenität und Embryotoxizität präferiert werden [Zuberbier et al. 2018]. So liegen für die H1-Antihistaminika Loratadin [Schwarz et al. 2008] und Cetirizin [Weber-Schoendorfer und Schaefer 2008] sehr gute Sicherheitsdaten vor. Für Omalizumab konnte bislang kein Sicherheitsrisiko oder eine Teratogenität [Ghazanfar und Thomsen 2015, Gonzalez-Medina et al. 2017, Namazy et al. 2020] nachgewiesen werden, bei klinischer Notwendigkeit kann die Anwendung in Betracht gezogen werden. Auch für Ciclosporin A gibt es bislang keine Hinweise für ein Sicherheitsrisiko oder eine Teratogenität, allerdings wird eine Assoziation mit einer vorzeitigen Geburt und einem geringen Geburtsgewicht vermutet [Bar-Oz et al. 2001].

5 FAZIT

Ziel der Behandlung der Urtikaria ist es, durch eine rasche und effektive Therapie eine vollständige Symptomfreiheit zu erreichen sowie Rückfälle zu vermeiden, um so die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Patienten wiederherzustellen und zu erhalten. Aufgrund der unterschiedlichen Urtikariaformen und der sehr unterschiedlichen Schweregrade ist eine individuelle Herangehensweise essenziell, um die vorliegende Unterform zu klassifizieren und die Krankheitslast zu bestimmen. Neben der Identifikation möglicher Auslöser ist eine symptomatische Therapie gemäß den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien mit einem H1-Antihistaminikum der zweiten Generation essenziell. Bei Patienten, die auf diese Therapie innerhalb von zwei Wochen nicht ansprechen, sollte eine Höher-

dosierung bis zum Vierfachen probiert werden. Zeigt auch diese nach spätestens vier Wochen keinen Erfolg, sollte die zusätzliche Gabe des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab erwogen werden. Führt dies nach sechs Monaten nicht zur ausreichenden Krankheitskontrolle, kann Ciclosporin A als Zusatztherapie eingesetzt werden. Kurzzeitig können Exazerbationen mit oralen systemischen Kortikoiden behandelt werden, eine Gabe länger als zehn Tage sollte allerdings unbedingt vermieden werden. Zur Erfassung des Therapieerfolges und um ggf. Anpassungen vorzunehmen, ist vor und auch während der Therapie die regelmäßige Erfassung von Krankheitsaktivität und Lebensqualität sowie der erzielten Krankheitskontrolle obligatorisch.

6 LITERATUR

- Altrichter S, Zampeli V, Ellrich A, et al.** IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεR1α are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2020;75(12):3208-3215
- Asero R, Tedeschi A.** Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(5):386-90
- Bar-Oz B, Hackman R, Einarson T, et al.** Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71(8):105-5
- Bruno G, Andreozzi P, Graf U.** Exercise-induced urticaria – angioedema syndrome: a role in gastroesophageal reflux. In: Vena GA, Puddu P. (Hrsg.), *Proceedings of the International Symposium on Urticaria*. Publishers Scientif, Bari, 1998;85-9
- Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, et al.** Incremental build-up food challenge – a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39(1):116-26
- Casale T, Maurer M, Saini S.** Omalizumab reduced symptoms and improved health-related quality of life (HRQoL) in patients with refractory chronic idiopathic / spontaneous urticaria (CIU/CSU) in three randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trials: a post-hoc analysis of percent change from baseline. *Allergy* 2014;69(Suppl 99):Abstr 1662
- EAACI/GA²LEN/EDF/WAO.** 6th Consensus conference on the update and revision of the EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for urticaria. Berlin, 03.12.2020
- Ghazanfar MN, Thomsen SF.** Successful and safe treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab in a woman during two consecutive pregnancies. *Case Rep Med* 2015;2015:368053
- Gonzalez-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, et al.** Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(5):e245-e6
- Grattan CE, Francis DM, Hide M, et al.** Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991;21(6):695-704
- Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al.** Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143(2):365-72
- Greaves MW.** Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332(26):1767-72
- Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, et al.** How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 2009;64(4):605-12
- Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al.** Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016;175(6):1153-65
- Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, et al.** Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(5):534-40
- Haas N, Hermes B, Henz BM.** Adhesion molecules and cellular infiltrate: histology of urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001;6(2):137-8
- Haas N, Schadendorf D, Henz BM.** Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115(3):210-4
- Hermes B, Prochazka AK, Haas N, et al.** Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 1):307-14
- Ito Y, Satoh T, Takayama K, et al.** Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 2011;66(8):1107-13
- Juhlin L.** Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;104(4):369-81

- Kaplan A**, Ferrer M, Bernstein JA, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(2):474–81
- Kaplan AP**, Gimenez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2017;72(4):519–33
- Kaplan AP**. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346(3): 175–9
- Kay AB**, Clark P, Maurer M, et al. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol* 2015;172(5):1294–302
- Kay AB**, Ying S, Ardelean E, et al. Calcitonin gene-related peptide and vascular endothelial growth factor are expressed in lesional but not uninvolved skin in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* 2014a;44(8):1053–60
- Kay AB**, Ying S, Ardelean E, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial wheals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol* 2014b;171(3):505–11
- Kocatürk E**, Maurer M, Metz M, et al. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2017;7:1
- Konstantinou GN**, Konstantinou GN. Psychological stress and chronic urticaria: A neuro-immuno-cutaneous crosstalk. A systematic review of the existing evidence. *Clin Ther* 2020; 10.1016/j.clinthera.2020.03.010
- Kowalski ML**, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(2):245–51
- Kulthanan K**, Chaweekulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(2):586–99
- Lewis V**, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9(2):169–80
- Magerl M**, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016;71(6):780–802
- Mathelier-Fusade P**. Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30(1):19–23
- Mathias SD**, Crosby RD, Zazzali JL, et al. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(1):20–4
- Maurer M**, Abuzakouk M, Berard F, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy* 2017a;10.1111/all.13209
- Maurer M**, Houghton K, Guillet G, et al. Quality of life and presence of angioedema among patients with chronic urticaria in Europe: longitudinal findings from the worldwide prospective observational AWARE study. 26. EADV Congress, Genf, Schweiz, 16. September 2017b
- Maurer M**, Magerl M, Metz M, et al. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy* 2013;68(6):816–9
- Maurer M**, Metz M, Magerl M. Neues zur Pathogenese der chronischen spontanen Urtikaria. *Ärztliches Journal Dermatologie* 2 2018
- Maurer M**, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017c; 10.1016/j.jaci.2017.06.032
- Maurer M**, Raap U, Staubach P, et al. Real-world evidence from the AWARE study in Germany highlights the need for greater awareness of guideline recommendations for the treatment of patients with H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria. Poster P093 DDG Berlin 2019.
- Maurer M**, Raap U, Staubach P, et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria: 1-year data from the AWARE study. *Clin Exp Allergy* 2019b;49(5):655–62
- Maurer M**, Staubach P, Raap U, et al. ATTENTUS, a German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol* 2016;174(4):892–4
- Maurer M**, Staubach P, Raap U, et al. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought - first results of the multicenter real-life AWARE study. *Clin Exp Allergy* 2017d;47(5):684–92
- Maurer M**, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011;66(3):317–30
- Meltzer EO**, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis – a pooled analysis of three studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(3):253–60
- Metz M**, Ohanyan T, Church MK, et al. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014;150(3):288–90
- Mlynek A**, Magerl M, Hanna M, et al. The German version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy* 2009;64(6):927–36
- Mlynek A**, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63(6):777–80
- Namazy JA**, Blais L, Andrews EB, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(2):528-36.e1
- Nayak AS**, Berger WE, LaForce CF, et al. Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2017;38(3):222–30
- Novak Z**, Yanez A, Kiss I, et al. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(5):493–8
- Ohanyan T**, Schoepke N, Bolukbasi B, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol* 2017;10.1016/j.jaci.2017.04.050
- Pampura AN**, Papadopoulos NG, Spicak V, et al. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155(4):367–78
- Peteiro C**, Toribio J. Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *Am J Dermatopathol* 1989;11(6):528–33
- Potter P**, Mitha E, Barkai L, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2 – 11 years. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(1):55–61
- Radonjic-Hoesli S**, Hofmeier KS, Micaletto S, et al. Urticaria and angioedema: an update on classification and pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;10.1007/s12016-017-8628-1
- Rutkowski K**, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm. *Clin Exp Allergy* 2017;47(6):710–8
- Sanclemente G**, Burgos C, Nova J, et al. The impact of skin diseases on quality of life: a multicenter study. *Actas Dermosiflogr* 2017;108(3):244–52
- Schielein MC**, Tizek L, Seifert F, et al. Health care of chronic inflammatory skin diseases: do affected individuals seek dermatological care? *Hautarzt* 2019;70(11):875–82
- Schwarz EB**, Moretti ME, Nayak S, et al. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008;31(9):775–88

- Shakouri A**, Compalati E, Lang DM, et al. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(4):362–9
- Sussman G**, Hebert J, Gulliver W, et al. Omalizumab retreatment of patients with chronic idiopathic urticaria / chronic spontaneous urticaria following return of symptoms: primary results of the optima study. Präsentation auf dem Jahreskongress der EAACI, Helsinki, Finnland, 17.-21.Juni 2017
- Vena GA**, Cassano N, Colombo D, et al. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):705–9
- Wagner N**, Schielein M, Hacker E, et al. Patients with CU need better treatment: results from the DERMLINE online survey. Posterbeitrag EADV 2019.P1958
- Weber-Schoendorfer C**, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008;26(1):19–23
- Wedi B**, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(5):387–96
- Wedi B**, Raap U, Wieczorek D, et al. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5(1):10
- Weller K**, Ardelean E, Scholz E, et al. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol* 2013a;93(2):168–74
- Weller K**, Donoso T, Magerl M, et al. Development of the Angioedema Control Test – a patient-reported outcome measure that assesses disease control in patients with recurrent angioedema. *Allergy* 2019;10.1111/all.14144
- Weller K**, Donoso T, Magerl M, et al. Validation of the Angioedema Control Test (AECT) – a patient-reported outcome instrument for assessing angioedema control. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;10.1016/j.jaip.2020.02.038
- Weller K**, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5):1365–72, 72.e1–6
- Weller K**, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012;67(10):1289–98
- Weller K**, Groffik A, Magerl M, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 2013b;68(9):1185–92
- Weller K**, Magerl M, Peveling-Oberhag A, et al. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy* 2016;71(8):1203–9
- Weller K**, Siebenhaar F, Hawro T, et al. Clinical measures of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37(1):35–49
- Zuberbier T**, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria, the 2017 revision and update. *Allergy* 2018;73:1393–1414
- Zuberbier T**, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1427–43
- Zuberbier T**, Balke M, Worm M, et al. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(8):869–73
- Zuberbier T**, Chantraine-Hess S, Hartmann K, et al. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995;75(6):484–7
- Zuberbier T**, Iffländer J, Semmler C, et al. Acute urticaria – clinical aspects and therapeutical responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;76:295–7
- Zuberbier T**, Pfrommer C, Specht K, et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):343–8
- Zuberbier T**, Schadendorf D, Haas N, et al. Enhanced P-selectin expression in chronic and dermatographic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;114(1):86–9



Die Lernkontrollfragen lassen sich online unter <https://cmemepoint.de/dermatologie/urtikaria/>

oder mit dem angehängten Faxblatt beantworten.

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

- 1) Wie lang müssen die Symptome einer Urtikaria mindestens bestehen, sodass von einer **chronischen Urtikaria** gesprochen wird?
 - A) 1 Woche
 - B) 2 Wochen
 - C) 3 Wochen
 - D) 4,5 Wochen
 - E) 6 Wochen

- 2) Welches charakteristische Hautreaktionsmuster ist **nicht typisch für Angioödeme** bei Urtikaria?
 - A) Plötzliche, ausgeprägte Schwellung der tieferen Dermis und Subkutis
 - B) Manchmal Schmerzen
 - C) Gelegentliche Beteiligung der Schleimhäute
 - D) Hämatom nach Rückbildung
 - E) Rückbildung dauert bis zu 72 Stunden

- 3) Welche Aussage zur Diagnose der Urtikaria ist **falsch**?
 - A) Die ausführliche Anamnese sollte zielweisend auf zentrale Informationen fokussiert sein.
 - B) Um andere systemische Erkrankungen auszuschließen, sollten nach der Anamnese eine körperliche Untersuchung und eine laborchemische Abklärung erfolgen.
 - C) Zur sicheren Diagnosestellung sollte eine Orientierung am aktuellen Diagnose-Algorithmus der internationalen Leitlinie erfolgen.
 - D) Treten neben Quaddeln auch Fieber, Unwohlsein, Knochen- oder Gelenkschmerzen auf, sollte an das hereditäre Angioödem gedacht werden.
 - E) Treten Angioödeme ohne Quaddeln auf, könnten Bradykinin-vermittelte Erkrankungen, ein ACE-Hemmer-induziertes Angioödem (ACE: *Angiotensin Converting Enzyme*) oder ein erworbener C1-Inhibitormangel die Ursache sein.

- 4) Welche Aussage zu den verschiedenen Urtikariaformen ist **richtig**?
 - A) Man unterteilt die Urtikaria anhand ihrer Prognose in eine akute und eine chronische Form.
 - B) Die akute Urtikaria wird häufig durch Wärme oder Kälte ausgelöst und bildet sich nicht vollständig zurück.
 - C) Die chronische Urtikaria lässt sich in vier Subtypen unterteilen.
 - D) Für die chronische spontane Urtikaria sind immer spezifische Auslöser feststellbar.
 - E) Für die chronische induzierbare Urtikaria sind verschiedene Unterformen wie z. B. die physikalische Urtikaria, die cholinergische Urtikaria, die Kontakturtikaria oder die aquagene Urtikaria bekannt.

- 5) Welche Form der **Basisdiagnostik** ist bei Verdacht auf eine aquagene Urtikaria empfohlen?
 - A) Provokationstest mit nasser körperwarmer Kompresse für 40 Minuten oder bis der Patient eine Reaktion berichtet
 - B) Differenzialblutbild ist ausreichend
 - C) Drucktest mit Bestimmung des Schwellenwerts
 - D) Vibrationstest, z. B. mit Vortex
 - E) Bestimmung des Dermographismus und des Schwellenwerts

- 6) Mit welchem Test soll laut der aktuellen Leitlinie die **Krankheitskontrolle der Urtikaria** erfasst werden?
 - A) Urtikaria-Aktivitätsscore (UAS)
 - B) Urtikariakontrolltest (*Urticaria Control Test*, UCT)
 - C) Angioödem-Aktivitätsscore (AAS)
 - D) *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU-Q2oL)
 - E) *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL)

- 7) Was ist das **primäre und einheitliche Ziel** der Behandlung aller Unterformen der Urtikaria?
- A) Das Erreichen einer vollständigen Beschwerdefreiheit
 - B) Das Erreichen einer mindestens 75%igen Beschwerdefreiheit
 - C) Das Erreichen einer mindestens 60%igen Beschwerdefreiheit
 - D) Das Erreichen einer mindestens 50%igen Beschwerdefreiheit
 - E) Das Erreichen einer mindestens 40%igen Beschwerdefreiheit
- 8) Welche Aussage zur symptomatischen Therapie der Urtikaria ist **richtig**?
- A) Laut aktueller Leitlinie wird ein sechsstufiges Therapieschema empfohlen.
 - B) Die Behandlung sollte stets bereits ab Therapiestufe 1 von einem Facharzt oder einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden.
 - C) H1-Antihistaminika (H1-AH) der zweiten Generation sind die Therapie der ersten Wahl.
 - D) Bei nicht ausreichender Krankheitskontrolle unter hoher Dosis von H1-AH der zweiten Generation wird eine Ergänzung der Behandlung durch Ciclosporin A empfohlen.
 - E) Wenn nach sechsmonatiger Behandlung mit Ciclosporin A kein Therapieerfolg eintritt, wird eine Off-Label-Therapie mit Omalizumab zusätzlich zur bestehenden Therapie mit H1-AH empfohlen.
- 9) **Wie lang** können bei akuten Urtikaria-Schüben gemäß den Empfehlungen hoch dosierte orale systemische Kortikoide als Notfalltherapie verabreicht werden, um Krankheitsdauer und -aktivität zu **vermindern**?
- A) Maximal einen Tag
 - B) Maximal bis zu drei Tage
 - C) Maximal bis zu fünf Tage
 - D) Maximal bis zu zehn Tage
 - E) Maximal bis zu 20 Tage
- 10) Welche Aussage zur Therapieempfehlung in Schwangerschaft und Stillzeit ist **falsch**?
- A) Grundsätzlich sollte eine systemische Behandlung von schwangeren Patientinnen insbesondere im ersten Trimenon vermieden werden.
 - B) Falls notwendig, sollten Wirkstoffe mit hoher Teratogenität und Embryotoxizität präferiert werden.
 - C) Für die H1-Antihistaminika Loratadin und Cetirizin liegen sehr gute Sicherheitsdaten vor.
 - D) Für Omalizumab konnte bislang kein Sicherheitsrisiko oder eine Teratogenität nachgewiesen werden.
 - E) Für Ciclosporin A gibt es bislang keine Hinweise für ein Sicherheitsrisiko oder eine Teratogenität, allerdings wird eine Assoziation mit einer vorzeitigen Geburt und einem geringen Geburtsgewicht vermutet.