

Klassifikation und Diagnostik auf Grund internationaler Leitlinien (Teil 1)

# Chronische Urtikaria – eine Crux medicorum

Die Urtikaria (Nesselsucht) zählt zu den häufigsten dermatologischen Krankheitsbildern und ist gekennzeichnet durch die Bildung von Quaddeln und Juckreiz. Assoziiert können auch Angioödeme (Quincke-Ödeme) auftreten. Die Lebenszeitprävalenz für Urtikaria liegt bei nahezu 20%, so dass jeder Hausarzt immer wieder damit konfrontiert wird.

Die Urtikaria, eine «*réaction cutanée*» im engeren Sinne, ist sowohl aufgrund des Verlaufes als auch der Ätiopathogenese ein heterogenes Krankheitsbild. Trotz umfangreichen Untersuchungen, auch im Hinblick auf Allergien oder Fokuserde, bleibt die Ätiopathogenese der chronischen Urtikaria (CU), mit nahezu alltäglich auftretenden, disseminierten Quaddeln (Abb. 1 und 2) in über 70–80% der Fälle unbekannt: man spricht von einer chronischen idiopathischen Urtikaria (CIU) (1). Die CU verursacht nicht nur eine Einschränkung der Lebensqualität, sondern beeinflusst auch die Leistungsfähigkeit bei der Arbeit und in der Schule und zählt daher zur Gruppe der schweren «allergischen» Erkrankungen. Es ist verständlich, dass häufig Patienten, Ärzte und Heilpraktiker mit strengen, alternativen Diäten versuchen, eine Besserung oder gar Beschwerdefreiheit zu erreichen, finden ja Diäten bei Patienten immer offene Türen. Die Leitlinien der Europäischen Akademie für Allergie und Immunologie (EAACI) (2,3) und ihre deutschsprachigen Versionen (4,5) umfassen die Definition und Klassifikation der Urtikaria unter Einbeziehung der wesentlichen Fortschritte in der Erforschung der Ursachen, auslösender Faktoren und Pathomechanismen dieser Erkrankung. Darüber hinaus befassen sie sich mit evidenzbasierten Strategien zur ökonomischen Diagnostik der verschiedenen Unterformen der Urtikaria und mit der optimalen Therapie der Urtikaria, welche von enormer Wichtigkeit für die Patienten und sehr komplex ist. Aufgrund der umfangreichen Thematik werden in dieser Arbeit nur die Abschnitte betreffend die chronische Urtikaria wiedergegeben bzw. kommentiert.



Prof. em. Dr. med.  
Brunello Wüthrich  
Zollikerberg



Abb. 1: Typische Urtikaria-Quaddeln, mit Ödem und Erythem, z.T. konfluierend



Abb. 2: Akutes, generalisiertes urtikarielles Exanthem mit konfluierenden Quaddeln. Sollten die Effloreszenzen an der gleichen Stelle über 24 Std. persistieren und nach Abklingen Hautverfärbungen hinterlassen, besteht Verdacht auf eine Urtikaria-Vaskulitis



Abb. 3: Quincke-(Angio-)Ödeme der Lippen und der Wange



Abb. 4: Urtikaria-Vaskulitis

Bezüglich der physikalischen Urtikariaformen und des Quincke-Ödems (Abb. 3) sei auf frühere, aber immer noch aktuelle Arbeiten verwiesen (6–9).

**Definitionen und Einteilung**

Urtikaria ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Allen Formen und Unterformen der Urtikaria ist ein charakteristisches Hautreaktionsmuster gemein, nämlich die Entwicklung von Quaddeln und/oder Angioödeme. Das Spektrum der klinischen Manifestation der verschiedenen Urtikariaerkrankungen ist sehr breit. Zusätzlich können bei ein- und demselben Patienten zwei oder mehr Urtikariaunterformen gleichzeitig vorliegen. Die Klassifizierung der Urtikaria erfolgt auf der Basis ihrer Dauer, Häufigkeit und Ursache. Tabelle 1 zeigt eine Einteilung für den klinischen Gebrauch. Bei der spontanen Urtikaria, bei der die Quaddeln und/oder Angioödeme ohne externe, für Arzt und Patienten offensichtliche Stimuli auftreten, wird zwischen akuter spontaner Urtikaria (<6 Wochen Dauer) und chronischer spontaner Urtikaria (>6 Wochen Dauer) unterschieden. Die Quaddeln verschwinden auch spontan innerhalb einiger Stunden ohne Verfärbung der Haut. Die gebräuchliche Bezeichnung «chronische Urtikaria» (CU) soll bestehen bleiben, auch wenn die genaue Bezeichnung aus Gründen der Klassifikation in «chronische spontane Urtikaria (CSU)» geändert wurde. Die CSU muss unbedingt von der Urtikaria-Vaskulitis (UV) abgegrenzt werden, die wegen ihrer anders gelagerten Pathomechanismen nicht länger zu den Urtikariaunterformen gezählt wird. Die Urtikaria-Vaskulitis ist eine chronische entzündliche Erkrankung mit Beteiligung der Hautgefäße. Typischerweise zeichnet sie sich durch quaddelartige, juckende oder schmerzende Effloreszenzen (Papeln und Plaques) aus, häufig am Rand mit kleinen Petechien (Abb. 4). Im Vergleich zur spontanen Urtikaria bestehen die urtikariellen Veränderungen meist länger als 24 Stunden an der gleichen Stelle. Histologisch zeigt sich das Bild einer leukozytoklastischen Vaskulitis, mit vorwiegend superfiziellen und profunden, interstitiellen Infiltraten aus neutrophilen Granulozyten, meist (jedoch nicht obligat) mit deutlicher Leukozytoklasie. Dem Neutrophileninfiltrat sind Rundzellularinfiltrate sowie eosinophile Granulozyten in unterschiedlicher Dichte beigemischt. Häufig können sie nach dem Verschwinden an der Haut auch Verfärbungen hinterlassen. Fieberschübe, Gelenksbeschwerden, Schmerzen im Magen-Darm-Trakt oder Lymphknotenschwellungen können begleitend auftreten. Die UV ist meistens idiopathisch, kann

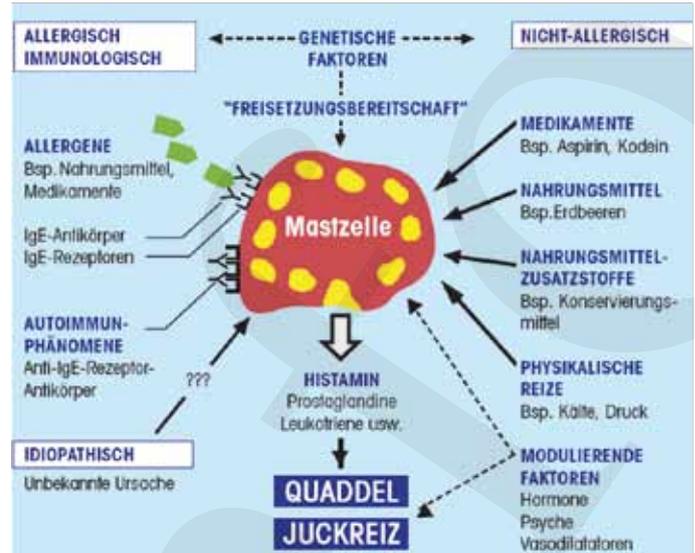


Abb. 5: Pathogenese und auslösende Faktoren bei Urtikaria. Im Zentrum steht die kutane Mastzelle und die Freisetzung von Mediatoren (Histamin, Prostaglandine, Leukotriene usw.) durch immunologische und nicht immunologische Mechanismen (1).

aber mit Infekten (Hepatitis A, B, C), Kollagenosen (SLE, Sjögren-Syndrom), Neoplasien (Lymphomen) und mit Medikamenten (z. B. Biologika) assoziiert sein. Die Diagnose der physikalischen Urtikariaformen wird aufgrund der Anamnese einer auslösenden Ursache (Druck, Reiben, Kälte, Anstrengung, usw.) gestellt (6).

**Pathogenese und auslösende Faktoren bei Urtikaria**

Im Zentrum der spontanen und der physikalischen Urtikaria stehen die kutane Mastzelle und die Freisetzung von Mediatoren (Histamin, Prostaglandine, Leukotriene usw.) durch immunologische und nicht immunologische Mechanismen (Abb. 5). Durch Gefässerweiterung und Permeabilitätssteigerung (Serumaustritt) kommen die charakteristischen Quaddeln mit umgebendem Erythem zustande. Das Histamin jedoch wirkt nicht nur durch Bindung an H1- und H2-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), CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide), vasoaktive intestinale Neuropep-

| TAB. 1 Klassifikation der Urtikariaerkrankungen (nach [4]). |  |  |
|---|--|--|
| Formen  | Unterformen  | Definition   |
| Spontane Urtikaria  | – Akute spontane Urtikaria<br>– Chronische spontane Urtikaria  | Spontane Quaddeln und/oder Angioödeme <6 Wochen<br>Spontane Quaddeln und/oder Angioödeme >6 Wochen   |
| Physikalische Urtikaria                                     | – Kältekontakturtikaria<br>– Verzögerte Druckurtikaria<br>– Wärmekontakturtikaria<br>– Lichturtikaria<br>– Urticaria factitia/symptomatischer urtikarieller Dermographismus<br>– Vibratorische Urtikaria/Angioödem | Auslösender Faktor: kalte Gegenstände/Luft/Flüssigkeiten/Wind<br>Auslösender Faktor: statischer Druck (Quaddeln treten mit 3–12 Stunden Latenz auf)<br>Auslösender Faktor: lokalisierte Wärme<br>Auslösender Faktor: UV- und/oder sichtbares Licht<br>Auslösender Faktor: Scherkräfte (Quaddeln treten nach 1–5 Minuten auf) |
| Weitere Urtikariatypen                                      | – Aquagene Urtikaria<br>– Cholinergische Urtikaria<br><br>– Kontakturtikaria<br>– Anstrengungsinduzierte Urtikaria/Anaphylaxie   | Auslösender Faktor: Wasser<br>Auslösung durch Erhöhung der Körperkerntemperatur, verursacht z. B. durch Anstrengung oder scharfe Speisen<br>Auslösung durch Kontakt mit urtikariogenen Substanzen<br>Auslösender Faktor: körperliche Anstrengung, ggf. plus Nahrungsmittelaufnahme   |

tide (VIP), Neurokin Y) frei, die ihrerseits auf die Arteriolen einwirkend das Erythem (Halo) verstärken (1).

Bei der akuten Form der spontanen Urtikaria (mit oder ohne Quincke-Ödem) können Nahrungsmittel, Medikamente (Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika, Antibiotika), Insektenstiche, Latexexposition) oder akute Infekte die Auslöser sein.

### Diagnostik der akuten spontanen Urtikaria

Beim Vorliegen einer akuten spontanen Urtikaria wird eine Anamnese bezgl. der oben genannten Auslösefaktoren aufgenommen und einen Allgemeinzustand durchgeführt. Es wird zunächst auf Laboruntersuchungen verzichtet, 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 (siehe oben) soll gezielt eine fachärztliche allergologische Abklärung erfolgen. Besonders wenn schon früher akute Urtikarienschübe aufgetreten sind, soll die verdächtige Ursache bestätigt oder ausgeschlossen werden. 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). Akute Manifestationen und 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 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.

### Diagnostik der chronischen spontanen Urtikaria – selten eine Nahrungsmittelallergie

Für die CSU wurden als Ursache u.a. chronische Infektionen (wie z.B. *Helicobacter pylori*), nicht allergische Hypersensitivitätsreaktionen auf Lebensmittel und Medikamente (Pseudoallergien) sowie Autoimmunität (bedingt durch Autoantikörper) beschrieben (Übersicht in 2,3,4). Das Konzept der Autoimmunurtikaria wird zunehmend anerkannt und wird unten noch definiert. Wegen der Heterogenität der Urtikaria und ihrer vielen Unterformen sollte zunächst gemäss Leitlinien eine Basisuntersuchung durchgeführt werden. Diese sollte eine gründliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung und den Ausschluss bedeutsamer systemischer Erkrankungen durch Labortests (Differenzialblutbild, BSG oder CRP, Autoantikörper, Schilddrüsenhormone) umfassen und infektiöse Erkrankungen/entzündliche Prozesse ausschliessen.

Eine breite allergologische Abklärung auf Typ-1-Allergien soll gemäss Richtlinien nur bei spezifischem Verdacht erfolgen, wird

jedoch öfters von den Patienten gewünscht. Diesem Wunsch soll m.E. entsprochen werden, denn sonst vertraut sich der Patient alternativen Diagnostik-Methoden an, welche die von ihm (fälschlicherweise) vermutete Allergie auf Nahrungsmittel oder Zusatzstoffe liefern (10, 11). Nichtallergische Hypersensitivitätsreaktionen auf Nahrungsmittel und Nahrungsmittelzusatzstoffe können bei Patienten mit CSU und persistierenden Beschwerden eine Rolle spielen und können durch eine geeignete Eliminationsdiät und Expositionstests mit Lebensmittelzusatzstoffen abgeklärt werden, dies aber am besten in allergologischen Polikliniken. Die früheren Empfehlungen zugunsten eines Screenings nach malignen Erkrankungen bei chronischer spontaner Urtikaria werden nicht länger aufrechterhalten, da sich keine Evidenz bezüglich der Korrelation zwischen Neoplasien und Urtikaria zeigte.

### Autoimmunurtikaria

Die Diagnose autoreaktiver Urtikaria beruht gemäss Leitlinien auf dem Ergebnis des autologen Serumtests (ASST; Autologous Serum Skin Test). Der ASST weist Histamin freisetzende Serumfaktoren nach. Bei einem Teil der ASST-positiven Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria scheinen dies Histamin freisetzende Autoantikörper zu sein. Die Durchführung des ASST erfolgt nach dem GA2LEN-Positionspapier (12). Patienten mit autoreaktiver Urtikaria weisen eine positive Reaktion im ASST auf und stellen eine Unterform der chronischen spontanen Urtikaria dar, die sich durch ihren langen Verlauf, die Schwere der Beschwerden, die Assoziation mit Autoimmunerkrankungen und andere Besonderheiten von anderen Unterformen der chronischen spontanen Urtikaria unterscheidet.

#### Prof. em. Dr. med. Brunello Wüthrich

Facharzt FMH für Allergologie und Immunologie, Dermatologie  
Im Ahorn 18, 8125 Zollikerberg  
bs.wuethrich@bluewin.ch

**Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Take-Home Message

- ◆ Die Urtikaria ist durch Quaddeln charakterisiert, die in der Regel innerhalb von 24 Stunden ohne Hautverfärbung abklingen (Ausnahme: Urtikaria-Vaskulitis). Sie kann mit einem Quincke-Ödem assoziiert sein
- ◆ Die Klassifizierung der Urtikaria erfolgt auf der Basis ihrer Dauer, Häufigkeit und Ursache. Bei der spontanen Urtikaria, bei der die Quaddeln und/oder Angioödeme ohne externe, für Arzt und Patienten offensichtliche Stimuli auftreten, wird zwischen akuter spontaner Urtikaria (<6 Wochen Dauer) und chronischer spontaner Urtikaria (>6 Wochen Dauer) unterschieden
- ◆ Die Urtikaria ist ein heterogenes Krankheitsbild: verschiedene Ursachen – verschiedene, zum Teil unbekannte Pathomechanismen. Bei der akuten, spontanen Urtikaria (ASU) sind häufig Allergene (IgE-vermittelt), Medikamente (Intoleranzreaktionen) oder Infekte im Spiele, während die chronische Urtikaria (CSU) keine allergische Krankheit ist: Sie ist entweder unbekannter Genese (idiopathisch) oder eine Autoimmunkrankheit mit Autoantikörpern gegen IgE-Fcε1-Rezeptoren auf den Mastzellen
- ◆ Ein minimales Laborprogramm soll bei CSU die wichtigsten assoziierten Erkrankungen (Autoimmunthyreoiditis, Virushepatitis, Kollagenose, Infekt, Parasitosen) ausschliessen

**Literatur:**

1. Wüthrich B. Urtikaria: Klassifikation, Pathophysiologie und Therapie. Schweiz Med Forum 2005;5:651-659
2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW et al. Position paper. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2009;64:1417-1426
3. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW et al. Position paper EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. Allergy 2009;64:1427-1443
4. Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, Grabbe J et al. S3-Leitlinie Urtikaria. Teil 1: Klassifikation, Diagnostik der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. Allergologie 2011; 34:569-580
5. Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, Grabbe J et al. S3-Leitlinie Urtikaria. Teil 2: Therapie der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. Allergologie 2012; 35:187-208
6. Wüthrich B., G. Hofbauer, Th. Kündig. Physikalische Urtikaria: Klinik, Diagnostik und Therapie. Schweiz Med Forum 2006;6:215-224
7. Wüthrich B. Liegt ein Quincke-Ödem vor? Differentialdiagnose zum Angioödem. DERMATOLOGIE PRAXIS 2012;1:24-26
8. Wüthrich B. Angioödeme; selten allergisch bedingt. Erster Teil: Klassifikation, Pathophysiologie, Diagnostik. Schweiz Med Forum 2012;12:138-143
9. Wüthrich B. Angioödeme; selten allergisch bedingt. Zweiter Teil: Therapie. Schweiz Med Forum 2012;12:175-178
10. Wüthrich B. Fünf alternative Diagnostik-Methoden auf dem Prüfstand . «Unproven» Tests bei Nahrungsmittel-Intoleranzen (Teil 1). der informierte Arzt. 2014;2:33-36
11. Wüthrich B. Entlarvt: Unsinnige und nicht reproduzierbare Diagnostik-Methoden. «Unproven» Tests bei Nahrungsmittelintoleranzen (2. Teil). der informierte Arzt. 2014;3:39-43
12. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, et al. EAACI/GA2LEN Position Paper: The autologous serum skin test in urticaria: literature review and consensus panel recommendations. Allergy 2009;64:1256-1268