

Therapie der Urtikaria aufgrund internationaler Leitlinien (Teil 2)

Chronische Urtikaria: eine Crux für Ärzte und Patienten

Während die Lebenszeitprävalenz für eine Urtikaria insgesamt bei nahezu 20% liegt, verursacht die chronische Urtikaria mit einer Krankheitsdauer von durchschnittlich 4 bis 7 Jahren eine Einschränkung der Lebensqualität. Entsprechend wichtig ist eine optimierte Therapie gemäss aktuellen Leitlinien.

Die Therapie der Urtikaria kann gemäss Leitlinien der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) (1–3) in zwei grundsätzliche Ansätze eingeteilt werden, die bei jedem Patienten in Betracht gezogen werden sollten:

- Identifizierung und Eliminierung zugrunde liegender Ursachen und/oder auslösender Faktoren
- symptomatische Behandlung.

Anzustreben ist eine Behandlung der zugrunde liegenden Ursache bei der Mehrzahl der Patienten. Eine zweite Herangehensweise ist die Vermeidung von auslösenden Faktoren oder Stimuli. Diese kann bei der seltenen Immunglobulin-E (IgE)-vermittelten Urtikaria und bei physikalischer Urtikaria durchgeführt werden. Bei der spontanen akuten und chronischen Urtikaria kann es hilfreich sein, potenziell relevante Infekte und/oder Entzündungen (wie z. B. *Helicobacter-pylori*-assoziierte Gastritis, parasitäre Erkrankungen) zu behandeln oder Intoleranzen gegenüber Nahrungsmitteln oder Medikamenten zu beachten. Es muss berücksichtigt werden, dass nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) sowohl zu einem Neuauftreten als auch zu einer Verschlechterung einer bereits existierenden Urtikaria führen können. Die chronische spontane Urtikaria ist ausserdem eine vielfach durch Stress getriggerte Erkrankung, besonders psychischer Stress kann Juckreiz auslösen oder intensivieren. Ein effektiver Behandlungsansatz sollte psychologische Faktoren berücksichtigen.

Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie zielt darauf ab, die Freisetzung von Mastzellmediatoren oder deren Effekte zu unterbinden und damit die subjektiven Beschwerden zu mildern oder zu unterdrücken. Viele der Symptome einer Urtikaria sind hauptsächlich durch die Effekte von Histamin auf H1-Rezeptoren auf Endothelzellen (Quaddel) und sensorischen Nerven (neurogenes Reflexerythem und Juckreiz) vermittelt. Daher haben H1-Rezeptorblocker eine besondere Bedeutung in der Behandlung der Urtikaria. In manchen Fällen, insbesondere bei der chronischen spontanen Urtikaria, kann ein ausgeprägtes zelluläres Entzündungsinfiltrat vorliegen. Dieses kann weitgehend refraktär gegenüber Antihistaminika sein, aber auf einen kurzen Steroidstoss ansprechen. Wegen hoher Evidenz bezüglich potenziell schwerer Nebenwirkungen wird ausdrücklich abgeraten, sedierende Antihistaminika der älteren Generation als Mittel der ersten Wahl in der Routinebehandlung der chronischen Urtikaria zu verwenden. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen wurden mit Diphenhydramin und Chlorpheniramin beobachtet. Die Entwicklung von Antihistaminika der zweiten Generation führte zu minimal sedierenden Medikamenten, die keine anti-



Prof. em. Dr. med.
Brunello Wüthrich
Zollikerberg

cholinergischen Effekte aufweisen. Zwei der frühen Antihistaminika der zweiten Generation (Astemizol und Terfenadin, bei denen es sich weitestgehend um Prodrugs handelte, die eine hepatische Metabolisierung benötigten, um voll aktiv zu werden) wiesen jedoch kardiotoxische Effekte auf, wenn die Metabolisierung durch die gleichzeitige Gabe ebenfalls über Cytochrom P40 abgebauter Medikamente, z.B. von Ketoconazol oder Erythromycin, kompetitiv gehemmt wurde. Fortschritte hinsichtlich der Medikamentensicherheit wurden durch die Entwicklung der neuesten Generation von Antihistaminika (Fexofenadin und Desloratadin) erreicht, die pharmakologisch aktive Abkömmlinge von Antihistaminika der zweiten Generation (Terfenadin und Loratadin) sind und nicht mehr Cytochrom-P450-abhängig metabolisiert werden. Eine kürzlich publizierte multizentrische Studie mit 886 Probanden mit chronischer Urtikaria zeigte in einem Zeitraum von vier Wochen eine statistisch signifikante therapeutische Überlegenheit von Levocetirizin 5 mg verglichen mit Desloratadin 5 mg (4). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war niedrig. Bei Desloratadin traten häufiger Kopfschmerzen auf (3,3% im Vergleich zu 1,6 % bei Levocetirizin), bei Levocetirizin kam es häufiger zu Somnolenz (5,9 % im Vergleich zu 2,9% bei Desloratadin) (4). Auch eine weitere, nach den Europäischen Leitlinien (2,3) publizierte doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte, multizentrische Studie mit Bilastin 20 mg vs. Levocetirizin 5 mg zeigte, dass beide Antihistaminika gleich wirksam gegenüber Plazebo waren und gut toleriert wurden (5).

Einzelne Veröffentlichungen zeigen den Nutzen einer höheren als der Standarddosis von Antihistaminika bei einzelnen Patienten. Der empfohlene Algorithmus zur Therapie der chronischen Urtikaria (CU) sieht zunächst die symptomatische Therapie mit einem nicht sedierenden H1-Antihistaminikum in Standarddosierung vor. Bei Patienten, die auf diese Therapie innerhalb von zwei Wochen nicht ansprechen, sollte schrittweise zunächst eine Erhöhung der Dosis bis auf das Vierfache und dann, wenn nach ein bis vier Wochen weiterhin Beschwerden bestehen, ein ggf. auch mehrfacher Wechsel des nicht sedierenden Antihistaminikums oder zusätzlich die Gabe eines Leukotrienantagonisten (Montelukast) versucht werden. Diese Empfehlung beruht auf dem guten Sicherheitsprofil von Montelukast, die Datenlage zu anderen Leukotrienantagonisten ist allerdings widersprüchlich. Daten zeigen, dass nicht sedierende Antihistaminika der zweiten Generation sowohl blockierende Effekte auf Histaminrezeptoren auf den Zielorganen als auch – insbesondere in höherer Dosierung – auf die Freisetzung von Zytokinen aus Mastzellen haben. Es gibt in den Leitlinien eine ausdrückliche

Empfehlung, die Anwendung systemischer Kortikosteroide über einen längeren Zeitraum zu meiden, anderenfalls Patienten an ein spezialisiertes Urtikariazentrum zu überweisen. Bei akuter Urtikaria und akuten Exazerbationen einer chronischen spontanen Urtikaria kann die kurzfristige Gabe eines systemischen Glukokortikosteroids jedoch hilfreich sein, um die Krankheitsdauer abzukürzen.

Ciclosporin A hat einen moderaten direkten Effekt auf die Freisetzung von Mastzellmediatoren. Die Effektivität von Ciclosporin A in Kombination mit nicht sedierenden H1-Antihistaminika wurde in zwei Placebo- sowie in offenen kontrollierten Studien gezeigt. (Übersicht in (3)). Dennoch kann dieses Medikament aufgrund der Nebenwirkungen nicht als Standardtherapie empfohlen werden. Ciclosporin A ist jedoch für Patienten mit schwerer Urtikaria, die nicht erfolgreich durch Antihistaminika allein in höherer Dosierung zu behandeln sind, eine Therapieoption, da es insgesamt ein deutlich besseres Risiko-Nutzen-Profil als systemische Kortikosteroide hat. Mit Omalizumab (Anti-IgE) konnten hervorragende Effekte bei einzelnen therapieresistenten Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria sowie mit (idiopathischem) Quincke-Ödem gezeigt werden (6). Grössere doppelblinde placebo-kontrollierte Studien mit Omalizumab haben diese Effekte nun nachdrücklich belegt (7,8). Inzwischen ist Omalizumab denn auch als Reservemedikation bei therapieresistenter chronisch-spontaner Urtikaria unter bestimmten Voraussetzungen als kassenzulässige Therapie einsetzbar.

Für die chronische spontane Urtikaria werden folgende, früher empfohlene Behandlungen als nicht wirksam eingeschätzt: Kombination von sedierenden Antihistaminika mit Cimetidin, Kombination von sedierenden Antihistaminika mit Terbutalin, Montelukast 10mg in Kombination mit Desloratadin 5mg, Tranexamsäure, orale Natriumcromoglicinsäure und eine Eradikationstherapie bei einer mit *H. pylori* assoziierten CSU (9). Eine *H. pylori*-Eradikation soll nur bei entsprechender Indikation gemäss Hp.-Richtlinien erfolgen (9).

Zusammengefasst bestehen die Empfehlungen der Expertengruppe auf sehr hohem Evidenzlevel nur für die symptomatische Therapie mit nicht sedierenden Antihistaminika. Allerdings sind diese bei einigen Patienten mit CSU nicht ausreichend wirksam. Die publizierten randomisierten kontrollierten Studien wurden häufig bei Patienten mit leichter bis moderater Krankheitsaktivität durchgeführt. Im Gegensatz dazu wurden die meisten alternativen Medikamente nur bei Patienten angewandt, die zuvor nicht auf Antihistaminika angesprochen hatten. Weitere alternative Behandlungsmethoden, nebst Ciclosporin A und Omalizumab, werden noch ein H2-Antihistaminikum (Cimetidin) oder Dapson unter Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Profiles zusätzlich zu einem nicht sedierenden H1-Antihistaminikum, erwogen. 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.

Behandlung in der Schwangerschaft und bei Kindern

Nach Möglichkeit soll jegliche systemische Therapie bei schwangeren Frauen, insbesondere im ersten Trimenon, vermieden werden. Loratadin ist das im ersten Trimenon am besten untersuchte Antihistaminikum der zweiten Generation, in über 4000 prospektiv nachverfolgten Schwangerschaften konnte kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nachgewiesen werden. Auch für Cetirizin wird der Erfahrungsumfang in der Schwangerschaft als hoch eingeschätzt. In vier Studien mit über 1000 ausgewerteten Schwangerschaften konnten keine teratogenen Effekte

nachgewiesen werden. Zusammenfassend empfiehlt das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie Embryotox (www.embryotox.de) Loratadin als Antihistaminikum der ersten Wahl in allen Phasen der Schwangerschaft, als zweite Wahl Cetirizin.

Clemastin oder Dimetinden können eingesetzt werden, falls ein sedierender Effekt des Antihistaminikums vorteilhaft ist (cave! Sedierung des Fötus bzw. des Neugeborenen bei perinataler Gabe). Die Erhöhung der Antihistaminikadosis in der Schwangerschaft kann nur sehr zurückhaltend vorgeschlagen werden, da keine Studien zur Sicherheit durchgeführt wurden und man bedenken muss, dass Loratadin über die Leber abgebaut wird. Sowohl Loratadin als auch Cetirizin weisen nur sehr niedrige Konzentrationen in der menschlichen Muttermilch auf. Bei Kindern soll gemäss Arbeitsgruppe die gleiche Therapie der ersten Wahl und Dosiserhöhung (gewichtsadaptiert) mit nicht sedierenden Antihistaminika durchgeführt werden.

Additivafreie Diät bei chronischer Urtikaria

Die Bedeutung von Nahrungsmittelzusatzstoffen (Additiva, E-Nr.) als Auslöser einer chronischen Urtikaria ist sehr umstritten; sie wird aber i.a. überschätzt. Studien aus den siebziger und achtziger Jahren, welche eine relativ hohe Quote von urtikariellen Reaktionen bei der oralen Provokation ergaben, wurden nur offen durchgeführt. Bei späteren Studien mit der doppelblinden placebokontrollierten oralen Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) reduzierte sich die Quote der Responder auf sehr kleine Zahlen. Ein grosser Placeboeffekt bei komplizierten Diäten (Ritualen) ist nicht auszuschliessen. Am ehesten kann eine Additiva-Intoleranz dann vermutet werden, wenn die Urtikaria nach einer Kartoffel-Wasser-Diät über 5–7, maximal nach 10 Tagen, verschwindet, was selten der Fall ist. Eine solche Kartoffel-Wasser-Diät ist in der Praxis leicht durchführbar. Kommt es darunter nicht zu Beschwerdefreiheit, dann kann die Rolle von Nahrungsmitteln und Lebensmittelzusatzstoffen als Ätiologie der chronischen Urtikaria ausgeschlossen werden.

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 Routinebehandlung von Urtikariapatienten erfolgt zunächst mit einem nicht sedierenden H1-Antihistaminikum (bei Bedarf in erhöhter Dosierung, bei ungenügendem Ansprechen mit einem oder mehreren anderen H1-Antihistaminika). Hierdurch können in der Mehrzahl der Fälle die Beschwerden ausreichend oder gut kontrolliert werden
- ◆ Als nächste Behandlungsstufe kann die zusätzliche Gabe eines Leukotrienantagonisten hilfreich sein
- ◆ Für solche CU-Patienten, die nicht ausreichend auf diese Therapie ansprechen, sollten alternative Behandlungsmethoden wie Ciclosporin A, H2-Antihistaminikum, Dapson oder Omalizumab unter Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Profiles zusätzlich zu einem nicht sedierenden H1-Antihistaminikum erwogen werden
- ◆ Kortikosteroide sind aufgrund ihres schlechten Nebenwirkungsprofils ausschliesslich für die Therapie akuter Schübe einer Urtikaria zu verwenden
- ◆ Bei schwangeren oder stillenden Frauen mit Urtikaria soll Loratadin als H1-Antihistaminikum der ersten Wahl verwendet werden
- ◆ Ein Trost für die übrigen therapieresistenten Patienten ist, dass die Urtikaria doch eines schönen Tages wieder spontan verschwinden wird

Literatur:

1. 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
2. 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
3. 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
4. Potter PC, Kapp A, Maurer M, Guillet G, et al.. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients. *Allergy* 2009;64:596–604
5. Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, et al. % The Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy* 2010;65:516–528
6. Spector SL, Tan RA. Advances in allergic skin disease: Omalizumab is a promising therapy for urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1351–1358
7. Saini SS et al.: Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015 Jan;135(1):67-75
8. Zhao ZT et al.: Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1342
9. Curth HM, Dinter J, Nigemeier K, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication in chronic spontaneous urticaria: Results from a retrospective cohort study. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16:553-558.