

Empfehlungen von Experten aus dem Bereich der Dermatologie und Allergologie

Urtikariamanagement in der Grundversorgung

**Prof. Dr. med. François Spertini^a, Prof. Dr. med. Barbara Ballmer-Weber^b, Prof. Dr. med. Andreas Bircher^c,
Dr. med. Giovanni Ferrari^d, Prof. Dr. med. Jürgen Grabbe^e, Dr. med. Oliver Hausmann^f, Prof. Dr. med. Arthur
Helbling^g, Prof. Dr. med. Wolfram Hoetzenecker^h, Dr. med. Lukas Jörg^g, Dr. med. Julie di Luccaⁱ, Dr. med.
Kathrin Scherer-Hofmeier^c, Prof. Dr. med. Jörg D. Seebach^j, Prof. Dr. med. Dagmar Simon^k, Dr. med. David
Spoerli^j, Prof. Dr. med. Nikhil Yawalkar^k, Prof. Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier^l**

^a Service d'Immunologie et Allergie, CHUV, Lausanne; ^b Zentrum für Dermatologie und Allergologie, Kantonsspital Luzern, Luzern; ^c Allergologische Poliklinik, Universitätsspital Basel, Universität Basel, Basel; ^d Allergologia e Immunologia clinica, Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, Bellinzona; ^e Dermatologie und Allergologie, Kantonsspital Aarau, Aarau; ^f Loewenpraxis, Luzern; ^g Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie (RIA), Inselspital, Bern; ^h Klinik für Dermatologie/Allergologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ⁱ Service de Dermatologie, CHUV, Lausanne; ^j Service d'Immunologie et d'Allergologie, HUG, Genève; ^k Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern, Bern; ^l Allergiestation, Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich, Zürich und Christine Kühne Center for Allergy Research and Education CK-CARE, Davos

Kernpunkte

- Dieser Artikel fasst die aktuellen Empfehlungen eines Schweizer Expertengremiums im Bereich der Allergologie und Dermatologie zur Diagnostik und Behandlung der Urtikaria mit Fokus auf die chronische spontane Urtikaria für die Allgemeinarztpraxis zusammen [1]. Das Schweizer Expertengremium basiert seine Empfehlungen auf den aktuellen europäischen Richtlinien zur Behandlung der Urtikaria [2].
- Patienten mit Quaddeln und/oder Angioödemem stellen den Grundversorger oft vor eine diagnostische und vor allem therapeutische Herausforderung.
- Behandlung der ersten Wahl bei chronischer spontaner Urtikaria stellen H₁-blockierende Antihistaminika der 2. Generation (nichtsedierend) dar. Bei unzureichendem Ansprechen auf Antihistaminika in einfacher Dosierung wird empfohlen, die Dosis bis auf das Vierfache zu erhöhen (Behandlung der zweiten Wahl).
- Bei Patienten, die unzureichend auf hochdosierte Antihistaminika ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, ist eine Behandlung der dritten Wahl erforderlich. Hierfür ist aufgrund der Datenlage primär Omalizumab geeignet. Die Indikation dazu sollte von einem Spezialisten (Facharzt für Allergologie oder Dermatologie) gestellt werden.
- Nach Initiierung der Behandlung der dritten Wahl durch den Allergologen/Dermatologen können die Patienten weiter vom Grundversorger betreut werden. Bei der Behandlung mit Omalizumab sollte der Vertrauensarzt der Krankenkasse über die Delegation der Behandlung in die Hausarztpraxis informiert werden.

Einleitung

Die Urtikaria ist durch das plötzliche Auftreten von Quaddeln (Urticae), von Angioödemem oder beidem gekennzeichnet [2], wie auch entsprechend in den Guidelines der «European Academy of Allergy and Clinical Immunology» (EAACI) von 2013 festgehalten ist. Je nachdem wie lange eine Urtikaria dauert, wird sie in eine akute Form (<6 Wochen) oder eine chronische Form (>6 Wochen) eingeteilt. Bei der chronischen Urtikaria (CU) unterscheidet man die chronische spontane Urtikaria («chronic spontaneous urticaria» [CSU]) und die chronische induzierbare Urtikaria («chronic inducible urticaria» [CINDU]).

Die CINDU wird in einer reproduzierbaren Weise durch spezifische physikalische Faktoren ausgelöst, zum Beispiel durch Druck, Vibrationen, Hitze, Kälte, UV-Strahlen, Wasser (aquagene Urtikaria), körperliche Betätigung (anstrengungsinduziert) oder durch Erhöhung der Körperkerntemperatur wie bei Schwitzen/Stress/Emotionen (cholinerge Urtikaria).

Die CSU ist durch das plötzliche Auftreten von Symptomen ohne erkennbaren Grund gekennzeichnet (früher auch als chronische idiopathische Urtikaria bezeichnet) [2]. Sowohl die spontane als auch die induzierbare Urtikaria müssen von einer rezidivierend auftretenden akuten Urtikaria (z.B. durch rezidivierende Infekte, Medikamente, Lebensmittel) und der Kontakturtikaria (z.B. durch Lebensmittel, Pflanzen, Latex und chemische Substanzen ausgelöst) abgegrenzt werden. Gewisse Patienten können eine CSU zusammen mit einer CINDU haben. Die CSU kann von einigen Wochen bis zu mehr als 25 Jahren bestehen. Bei 11–14% der Patienten hält sie mehr als 5 Jahre an [3, 4]. Die CSU hat einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität, vergleichbar mit jenem bei ande-

Die Artikel in der Rubrik «Richtlinien» geben nicht unbedingt die Ansicht der SMF-Redaktion wieder. Die Inhalte unterstehen der redaktionellen Verantwortung der unterzeichnenden Fachgesellschaft bzw. Arbeitsgruppe; bei den vorliegenden Richtlinien wären dies die Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SSAI) sowie die Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (SGDV).

ren Hauterkrankungen wie zum Beispiel Psoriasis [5]. Sie verursacht auch erhebliche negative sozioökonomische Folgen, welche sich aus den direkten Kosten (z.B. für Medikamente, Arztbesuche) sowie den indirekten Kosten (z.B. Arbeitsunfähigkeit oder verringerte Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz) zusammensetzen [6].

Die Urtikaria einschliesslich der CSU ist eine durch Mastzellen vermittelte Erkrankung. Aktivierte Mastzellen degranulieren, setzen dabei Entzündungsmediatoren, insbesondere Histamin, frei, durch die dann die Symptome und klinischen Zeichen ausgelöst werden [12]. Neben Störungen innerhalb der Mastzellen selbst und der Aktivierung der Mastzellen durch nicht-immunologische Faktoren wie das Komplementsystem und Neuropeptide scheinen zwei wesentliche immunologische Mechanismen in der Pathogenese der CSU von Bedeutung zu sein:

1. die Aktivierung der Mastzellen durch monomeres IgE ohne Quervernetzung der hochaffinen Fcε-Rezeptoren [13–15];
2. das Vorkommen von autoreaktiven Antikörpern vom Immunglobulin IgE- oder IgG-Typ, die auf IgE oder dessen Rezeptor abzielen (Autoreaktivität) [7].

Diagnostik der Urtikaria

Bei der Diagnostik von Patienten mit Urtikaria mit/oder ohne Angioödem sollte entsprechend den internationalen Richtlinien vorgegangen werden [2]. Der erste Schritt besteht in einer gründlichen Erhebung der Krankengeschichte. Dies beinhaltet Fragen zum Zeitpunkt des Auftretens der Hauterscheinungen, zur Häufigkeit und Dauer, zu Begleitsymptomen, zu vermuteten ursächlichen und auslösenden Faktoren, Begleiterkrankungen und gegebenenfalls zu vorangegangenen Behandlungen (Abb. 1). Die Anamnese zusammen mit der körperlichen Untersuchung einschliesslich Überprüfung des Dermografismus geben bereits wichtige Hinweise zum Typ der Urtikaria und ihrer möglichen Ursache. Da eine Urtikaria mit einem Angioödem einhergeht, sollten andere Formen des Angioödems differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden. Allerdings treten diese Angioödeme wie zum Beispiel das Bradykininvermittelte Angioödem oder das medikamentöse Angioödem (durch ACE-Hemmer, Sartane, Gliptine induziert) ohne Urtikaria auf und werden deshalb in diesem Artikel nicht besprochen.

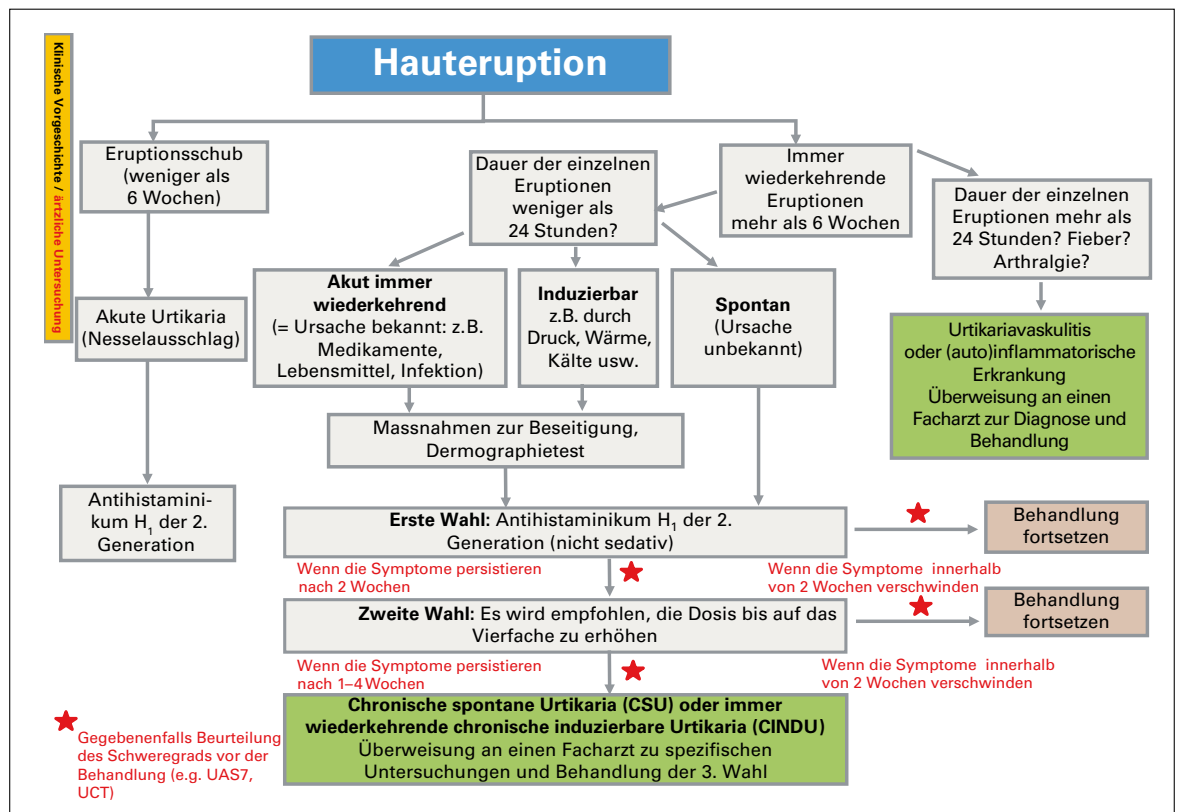


Abbildung 1: Algorithmus der Diagnostik und Beurteilung der Urtikaria in der Allgemeinmedizin (adaptiert nach [2] und [12]). Detailliertere Empfehlungen für die Behandlung der chronisch spontanen Urtikaria siehe Abbildung 4. Es ist zu betonen, dass die Dauer der Quaddeln (< oder >24 Stunden) es ermöglicht, zwischen einer Urtikaria und einer Urtikariavaskulitis zu unterscheiden. Letztere ist eine autoinflammatorische Erkrankung, die an einen Dermatologen/Allergologen überwiesen werden muss. Man unterscheidet also bei der Urtikaria zwischen einer akuten, immer wieder auftretenden Form (bedingt durch einen feststellbaren Grund), einer chronischen induzierbaren (CINDU) und einer chronisch spontanen Urtikaria (CSU).

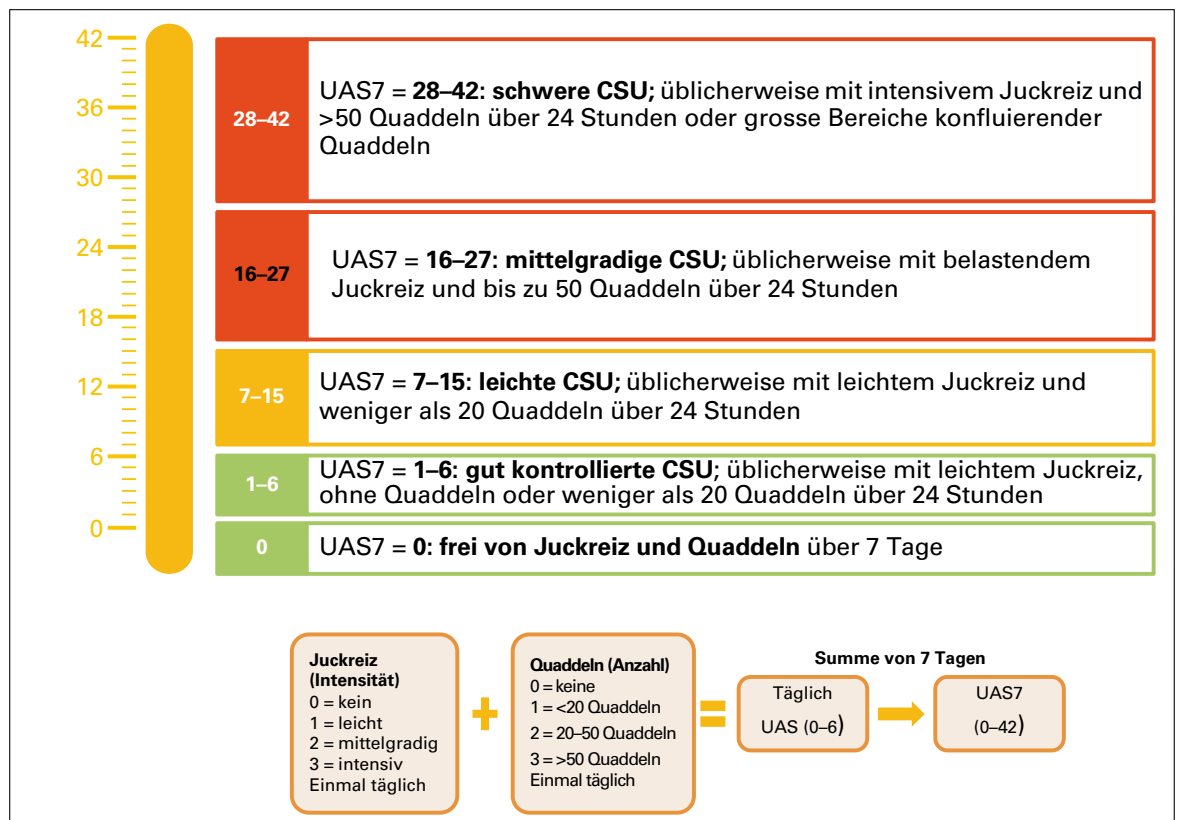


Abbildung 2: Vereinfachte Version des Urtikaria-Aktivitäts-Score UAS7 zur Bewertung des Schweregrads der Urtikaria [2] (adaptiert nach [1]). Die Anzahl der Quaddeln und die Intensität des Juckreizes werden während einer Woche täglich erfasst und ermöglichen somit, den Schweregrad der Erkrankung vor und während der Behandlung zu bewerten. Ein UAS7-Wert <6 zeigt eine gut kontrollierte Erkrankung an, ein UAS7-Wert >15 hingegen erfordert eine Eskalation gemäss dem therapeutischen Algorithmus. Bei Vorliegen eines UAS7-Wertes zwischen 7 und 15 ist es ebenfalls möglich, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten auf eine höhere Stufe überzugehen. CSU = chronisch spontane Urtikaria.

Weder bei akuter noch chronischer Urtikaria werden routinemässig ausführliche ätiologische Abklärungen empfohlen, ausser bei spezifischen Symptomen oder entsprechender Vorgeschichte. Für die CSU kann der Grundversorger eine Bestimmung der Blutsenkung oder eine Untersuchung des C-reaktiven Proteins (CRP) durchführen und ein Differentialblutbild (Suche nach Eosinophilie) erstellen. Für CINDU beschränkt sich die Diagnose im Allgemeinen auf die Ermittlung des auslösenden Faktors anhand der Anamnese und unter Umständen Bestätigung mittels Provokationstesten durch den Spezialisten.

Wie bei anderen chronischen Erkrankungen wird empfohlen, den Schweregrad mit Punktezahlen (Scores) zu bewerten. Der am meisten verwendete Score ist der Urtikaria-Aktivitäts-Score UAS7 (Abb. 2). Die Bewertung der Hauptsymptome der Urtikaria (Quaddeln und Juckreiz) erfolgt täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen, womit die Symptome vom Patienten regelmässig und zeitnah erfasst werden.

Eine Alternative ist der Urtikariakontrolltest UCT («Urticaria Control Test»). Er ermöglicht es, die Lebensqualität und den Schweregrad der Erkrankung sowie deren

Kontrolle im zeitlichen Verlauf zu bewerten (Abb. 3) [8]. Der UCT-Score wird nur einmalig erfasst und beschreibt rückwirkend den Krankheitsverlauf der 4 letzten Wochen, wodurch er von manchen Patienten besser akzeptiert wird als der UAS7-Score.

Therapie der Urtikaria

Bei einigen Patienten ist es möglich, die Urtikaria durch Meidung auslösender Faktoren, beispielsweise physikalische Faktoren oder gewisse Medikamente (z.B. Aspirin® [mehr als 100 mg täglich] oder nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR]) zu beherrschen. In anderen Fällen kann eine spezifische Diät in Erwägung gezogen werden, zum Beispiel Elimination relevanter Allergene, Pseudoallergene oder Nahrungsmittel, die reich an Histamin und biogenen Aminen sind [16].

Generell ist bei Urtikaria ein Antihistaminikum der 2. Generation (nichtsiedierend) die Behandlung der ersten Wahl (Abb. 1, Abb. 4) [2]. Wenn die Symptome nach etwa zwei Wochen anhalten, kann die Dosis des Antihistaminikum bis auf das Vierfache der zugelassenen Dosis erhöht werden (Behandlung der zweiten Wahl)

Urtikariakontrolltest

Name: _____ Datum (TT MM JJJJ): _____

Geburtsdatum (TT MM JJJJ): _____

Anleitung: Sie leiden unter einer Nesselsucht (Urtikaria). Mit den folgenden Fragen soll Ihre aktuelle Krankheitssituation erfasst werden. Bitte lesen Sie sich jede Frage sorgfältig durch und wählen sie aus den fünf Antworten diejenige aus, die für Sie *am besten* zutrifft. Bitte beziehen Sie sich dabei auf die *vergangenen 4 Wochen*. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, *alle Fragen* zu beantworten und für jede Frage *nur eine Antwort* auszuwählen.

- Wie sehr haben Sie in den vergangenen 4 Wochen unter den **körperlichen** Beschwerden der Urtikaria (Juckreiz, Quaddelbildung und/oder Schwellungen) gelitten?

sehr stark stark mittelmässig wenig gar nicht
- Wie sehr war Ihre **Lebensqualität** in den vergangenen 4 Wochen wegen der Urtikaria beeinträchtigt?

sehr stark stark mittelmässig wenig gar nicht
- Wie oft hat die Therapie für Ihre Urtikaria in den vergangenen 4 Wochen **nicht ausgereicht** um die Urtikariabeschwerden zu kontrollieren?

sehr oft oft gelegentlich selten gar nicht
- Wie gut hatten Sie Ihre Urtikaria in den vergangenen 4 Wochen insgesamt **unter Kontrolle**?

Gar nicht kaum mittelmässig gut vollständig

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH (Co. Ltd.). For scientific or commercial use, or in cases where translation/localization will be carried out, please check the terms and conditions on www.moxie-gmbh.de.

Abbildung 3: Der Urtikariakontrolltest (UCT) wird zur Bewertung des Schweregrads und zur Kontrolle der Erkrankung während der Betreuung des Patienten verwendet [8]. Der Test kann alternativ denjenigen Patienten vorgeschlagen werden, die nicht bereit sind, ihre Erkrankung während einer Woche mit dem UAS7-Score zu bewerten. Er wird während des Besuchs beim Arzt erfasst und beinhaltet vier Fragen. Die Bewertung reicht von 0 (bedeutende Auswirkung der Erkrankung auf das tägliche Leben) bis 4 (keinerlei Auswirkung). Ein Wert <12 bedeutet eine unzureichend kontrollierte Urtikaria.

[2]. Der Patient ist darüber zu informieren, dass die Erhöhung der Dosierung ausserhalb der für die Indikation zugelassenen Dosierung erfolgt und dass dies mit dem Risiko einer Sedierung verbunden sein könnte. Ebenfalls sollte erwähnt werden, dass der Apotheker möglicherweise Bedenken gegen die verschriebene Dosierung hat, da die Mehrfachdosierung von Antihistaminika eine «off-label»-Indikation darstellt. Spricht der Patient nur unzureichend auf das verschriebene Antihistaminikum an (UAS7 >6 oder UCT >12), kann eine Behandlung mit einem anderen Antihistaminikum versucht werden. Bei unzureichendem Ansprechen auf Antihistaminika (UAS7 >6 oder UCT <12) oder bei Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber Antihistaminika wird empfohlen, den Fall zwecks Be-

handlung mit einem Medikament der dritten Wahl an einen Allergologen oder Dermatologen zu überweisen.

Eine langfristige orale Behandlung mit Kortikosteroiden wird von den Experten nicht empfohlen. Ausnahme ist eine kurzfristige Behandlung bei Symptomverschlechterungen, dann können sie niedrige Dosen (0,5 bis 1 mg/kg) während maximal 3–7 Tagen bei Patienten mit schwerer Urtikaria eingesetzt werden. Intramuskuläre Steroide mit verzögerter Freisetzung sollten in der Behandlung der Urtikaria nicht zur Anwendung kommen.

Behandlung der dritten Wahl

Bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren, bei denen eine anhaltende CSU mit Antihistaminika unzureichend kontrolliert ist, und unter der Voraussetzung, dass keine zugrunde liegende Ursache für die Urtikaria gefunden werden konnte, wird Omalizumab empfohlen [9]. Gemäss der Spezialitätenliste wird Omalizumab innerhalb der zugelassenen Indikation von der Krankenkasse vergütet, die Behandlung muss jedoch durch einen Facharzt für Allergologie und klinische Immunologie oder Dermatologie und Venerologie verordnet werden [10].

Omalizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Anti-IgE-Antikörper, der an die C3-Domäne der Fcε-Kette des IgE bindet und so die Menge von freiem bindungsfähigem IgE durch Komplexbildung reduziert [6, 11]. Der Wirkmechanismus von Omalizumab bei CSU ist noch nicht eindeutig geklärt. Es ist jedoch bekannt, dass es zu einer Reduktion der hochaffinen FcεRI-Rezeptoren auf der Oberfläche von Mastzellen und Basophilen kommt. Ungeklärt bleibt, ob diese Reduzierung auch die Aktivierung dieser Zellen und somit die Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen und den Basophilen verringert [6].

Die Wirksamkeit von Omalizumab bei CSU-Patienten wurde in zahlreichen klinischen Studien geprüft und bewies ein bemerkenswert gutes Sicherheitsprofil [17–19]. In aktuell laufenden Studien wird die Wirksamkeit von Omalizumab auch bei anderen Formen der chronischen Urtikaria gezeigt. Für diese Indikation besteht aktuell aber noch keine Kassenzulassung respektive Registrierung, sodass ein Einsatz nur im Rahmen einer «off-label»-Indikation nach vorherigem Einholen einer Kostengutsprache erfolgen darf.

Nach der Initiierung der Behandlung mit Omalizumab durch den Spezialisten kann die weitere Versorgung des Patienten durch den Grundversorger bei Einverständnis des Vertrauensarztes der jeweiligen Krankenkasse fortgesetzt werden. Der Allergologe/

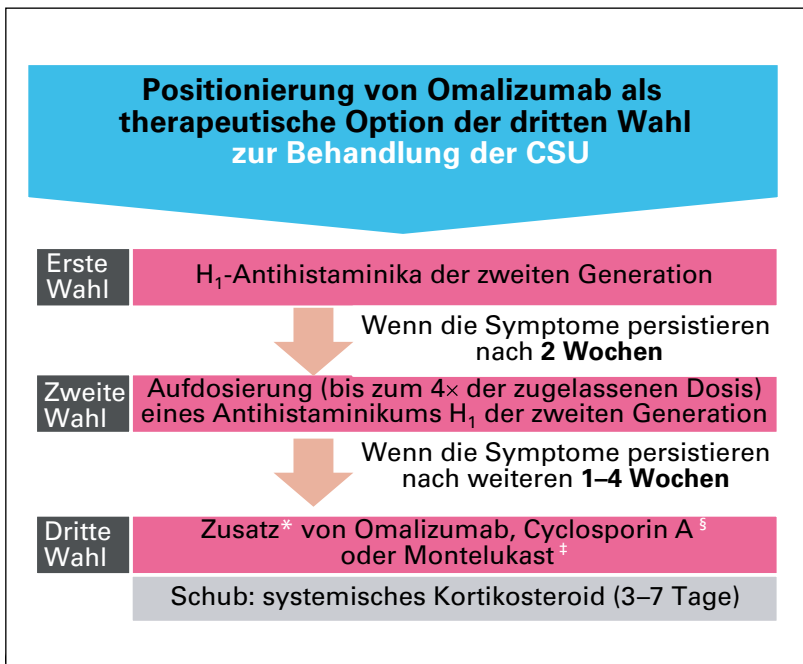


Abbildung 4: Empfohlener Behandlungsalgorithmus in drei Schritten bei chronisch spontaner Urtikaria (CSU) (adaptiert nach [1]).

* Die Reihenfolge der Therapien dritter Wahl stellt keine Präferenz dar;

‡ Zugelassen in Europa und den USA; § nicht zugelassen.

Dermatologe gibt die Dosierung und das Intervall zwischen den Injektionen sowie die weitere Versorgung des Patienten vor. Nach jeder Injektion sollte der Patient für 30 min zur Beobachtung in der Praxis / im Spital bleiben, um damit bei Unverträglichkeiten und anaphylaktischen Reaktionen sofort eingegriffen werden kann.

Um den Behandlungsverlauf zu dokumentieren, empfiehlt es sich, den UAS7-Score oder UCT zu verwenden. Es ist keinerlei Blutuntersuchung zur Überwachung der Behandlung mit Omalizumab erforderlich.

Als weitere Therapieoptionen der dritten Wahl werden Montelukast und Cyclosporin in den Richtlinien genannt, deren Anwendung einen «off-label»-Gebrauch für diese Indikation darstellt [2]. Letzteres sollte jedoch aufgrund eines gewissen Toxizitätsrisikos vorrangig durch den Spezialisten eingesetzt werden.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
François Spertini
Service d'Immunologie
et Allergie
Centre Hospitalier Universitaire
Vaudois (CHUV)
CH-1011 Lausanne
francois.spertini[at]chuv.ch

Zusammenfassung

Je nach Dauer der Symptome kann die Urtikaria in eine akute und eine chronische Form eingeteilt werden. Bei der chronischen Form unterscheidet man zwischen CINDU (induzierbar) und CSU (spontan/idiopathisch). Bei Patienten mit einer CSU treten die Symptome ohne ersichtlichen externen auslösenden Faktor auf. Wegen ihrer Symptomatik und langen Dauer beeinträchtigt diese Erkrankung die Lebensqualität der Patienten stark [20].

Die Diagnostik der Patienten mit Urtikaria konzentriert sich auf eine detaillierte Untersuchung der Krankengeschichte sowie eine körperliche Untersuchung, nicht nur des Integuments. Weitere diagnostische Verfahren werden im Allgemeinen nicht empfohlen, ausser bei spezifischen Symptomen oder entsprechender Vorgeschichte.

Zur Bestimmung des Schweregrades der Urtikaria stehen verschiedene Scores zur Verfügung. Wir empfehlen den UAS7 zur Erfassung der Krankheitsaktivität sowie den UCT zur Abschätzung des Therapieerfolges.

Die Diagnostik (Abb. 1) und die Behandlung der ersten und zweiten Wahl mit Antihistaminika der 2. Generation können vom praktischen Arzt durchgeführt werden. Bei unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit Antihistaminika (inklusive Höherdosierung) oder bei Unverträglichkeit gegenüber diesen sollte eine Behandlung der dritten Wahl eingeleitet werden. Hierfür kommt in erster Linie Omalizumab in Frage, dessen Wirkung bei CSU in mehreren grossen Studien belegt worden ist. Für die Behandlung mit Omalizumab ist eine Überweisung des Patienten an einen Allergologen/Dermatologen notwendig.

Disclosure statement

Diese Leitlinien vertreten die Empfehlungen und Erfahrungen von Experten im Bereich Allergologie und Dermatologie. Sie wurden während einer Tagung eines Beratungsausschusses zusammengestellt, welche von Novartis Pharma Schweiz AG organisiert wurde. Die Liste mit den einzelnen Disclosure statements der Autoren finden Sie in der Online-Version des Artikels.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.