

# Urticaria & Angioödem

Ich gebe eine kurze Übersicht über die Formen der Urticaria, ihre bekannten Ursachen, Diagnostik und Therapiemodalitäten, sowie begleitende Maßnahmen. .

Definiert ist sie durch das Auftreten juckender erythematöser, flüchtiger (<24h) Quaddeln, die auf Druck abblassen und damit auf die Gefäßerweiterung und das Ödem als pathogenetische Grundprinzipien hinweisen.

Die Histologie akuter Läsionen zeigt erweiterte Venolen und Kapillaren in der oberflächlichen Dermis, eine Abflachung der Reteleisten und Erweiterung der dermalen Papillen.

Die Histologie der Haut bei chronischer Urticaria zeigt ein mononukläres, entzündliches Zellinfiltrat um Venolen. Immunhistochemisch stellen sich Basophile, Eosinophile und T-Helferzellen dar.

Das Angioödem ist lokalisiert in der tiefen Dermis und subkutanem Gewebe. Da in tieferer Dermis weniger Mastzellen und weniger sensorische Nervenendigungen sind, fehlt der für Urticaria typische Juckreiz, ein Angioödem kann (brennende) Schmerzen verursachen.

## Prävalenz

Die Prävalenz der chronischen Urticaria in der Allgemeinbevölkerung beträgt 0.5-2.5%. Erwachsene sind wesentlich häufiger betroffen. Lediglich 5% aller Patienten sind jünger als 16 Jahre. Chronische Urticaria im Kindesalter scheint selten zu sein. Urticaria kann allein (~40%) oder kombiniert (~50 %) mit Angioödem, ein Angioödem isoliert in ~10% vorkommen. Rund 25% der Bevölkerung machen irgendwann im Verlaufe des Lebens eine akute, selbstlimitierte Urticaria mit.

## Prognose

Neuere Daten zeigen, dass die chronische Urticaria und die physikalischen Urticariaformen zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Patienten (vergleichbar solchen mit schwerer koronarer Herzkrankheit) führen. Die chronische Urticaria besteht im Mittel 3-5 Jahre. In einem größeren untersuchten Kollektiv waren nach 10 Jahren gerade 50% der Patienten beschwerdefrei geworden.

## Pathogenese

Histamin stellt hier die praktisch wichtigste Substanz dar - es löst einen „Triple response“ aus:

1. Erythem
2. Ödem
3. über den Axon-Reflex sensorischer Nervenfasern eine Verstärkung des Erythems

Substanz P (selbst ein potenter Vasodilator und Histaminfreisetzer) wird aus Typ C Fasern freigesetzt und wirkt antidrom.

Zusätzlich erfolgt die Freisetzung verschiedener Lipidmediatoren wie zB Prostaglandin D2 (Vasodilation) oder Leukotriene C, D. Platelet activating factor (PAF) - ebenfalls ein Lipidmediator - stammt aus Mastzellen und ist ein starker Vasodilator.

Antihistaminika nehmen daher bei der Behandlung eine wichtige Stellung ein - wenngleich sie un- oder sehr wenig wirksam auf die anderen Faktoren und daher klinisch oft wirkungsarm sind.

Mastzellstimulation setzt präformierte und neu gebildete Mediatoren frei, diese bewirken Erythem, Ödem und Juckreiz. Die Mastzelle ist die erste gemeinsame Effektorzelle verschiedener Mechanismen.

Wesentlich sind dabei fünf (I-V) unterschiedliche immunologische und nicht immunologische Mechanismen

**I.** Nicht zytotoxischer Mechanismus: ein Allergen überbrückt (2) Ig-E Antikörper gebunden am Fc-ε Rezeptor auf Mastzellen (sowie Basophilen, T-Zellen, dendritischen Zellen) und führt zur Mediatorfreisetzung (Beispiel: Medikamente, Nahrungsmittel, Bakterien, virale Antigene). Dieser Mechanismus ist verantwortlich für einen Teil von akuter Urticaria und Angioödem, viel seltener chronischer Urticaria (vgl.V.).

Die Gleichsetzung Urticaria=Allergie ist eine daher nicht zutreffende Vereinfachung.

*Es kann aber nahezu jeder Mechanismus, der an Mastzellen angreift, zur Freisetzung von Mediatoren führen*

**II.** Bei Patienten mit chronischer Urticaria ist die Mastzellstimulation über nicht Ig-E-vermittelte immunologische Mechanismen über die Komplementkaskade mit C3a, C4a und C5a(a=aktiviert) wichtig. Sie vermögen auch ohne Antikörper direkt Histamin (und andere Mediatoren) freizusetzen und werden auch als Anaphylotoxine bezeichnet. Ihre Bildung ist vor allem im Rahmen bakterieller und viraler Entzündungen und bei Autoimmunerkrankungen relevant . Auch Neuropeptide können Mastzellen triggern.

**III.** Negativ geladene biologische Oberflächen (zB Endotoxine, unlösliches Kollagen, Pyrophosphate, Basalmembranen, Mucopolysaccharidkomplexe) - im Rahmen von Entzündungen - aktivieren den HF (Hageman Faktor) als initiiertender Faktor über HMW Kininogen.

Dieses setzt aus Präkallikrein Kallikrein und über dieses Bradykinin - ein stark vasoaktives und permeabilitätserhöhendes Peptid - frei. Bradykinin wird sehr rasch über die Lungenpassage - vor allem von ACE inaktiviert. Daher kann als typische Nebenwirkung von ACE-Hemmern ein Angioödem auftreten. Eine weitere Inaktivierung erfolgt durch Desarginierung des Bradykinin durch die Carboxypeptidase (siehe dort).

**IV.** Mononukleäre Zellen (T-,B Zellen, Monozyten), Endothel- und epitheliale Zellen können „Histamin release Faktoren“(HRF) produzieren und freisetzen.

HRF sind Proteine der Familie der  $\beta$ -Chemokine wie RANTES, MCP I-III (Monocyte derived chemotactic peptide) - als chemotaktische Faktoren bewirken sie die über das anfängliche Ödem weit hinausreichende Spätphase mit Eosinophilen, Neutrophilen, Makrophagen und T- Zellen, die ihrerseits durch andere Zytokine diese Phase weiter verstärken.

V. Autoantikörper gegen die extrazellulären  $\alpha$ -1 und  $\alpha$ -2 Domänen des hochaffinen IgE-Rezeptors - ihre Bindung ist entweder kompetitiv oder nicht kompetitiv gegenüber IgE, ihre Wirkung ähnelt Mechanismus I und führt zur Mastzelltriggerung.

Praktisch wichtig ist, dass verschiedene Formen und Mechanismen der Urticaria einander überlappen können!

### Formen der Urticaria

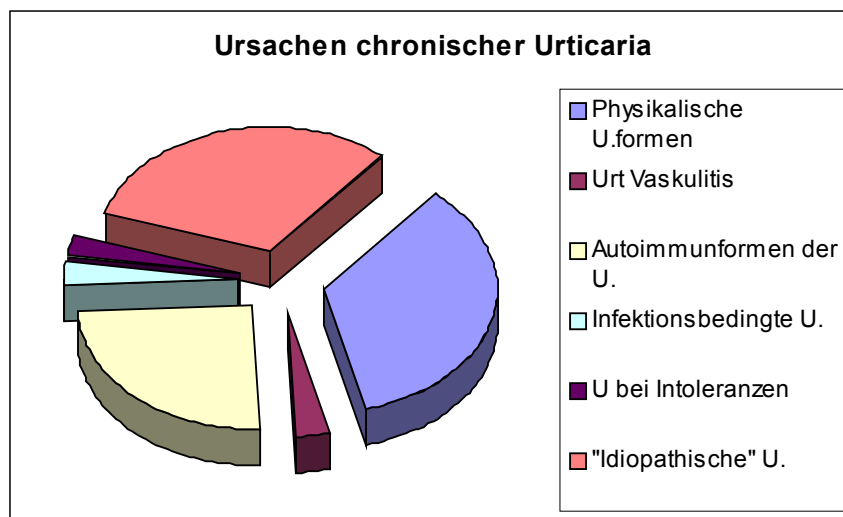
- **Physikalische Urticariaformen (definiert durch den Trigger)**
  - Cholinerge Urticaria
  - Adrenerge Urticaria
  - Aquagene Urticaria
  - Druckurticaria (v.a. verzögerte Form)
  - Urticarieller (symptomatischer) Dermographismus (Urticaria factitia)
  - Wärmeurticaria
  - Urticaria solaris
  - „vibratory Angioedema“ (Vibrationsurticaria)
  - Anstrengungsinduzierte Anaphylaxie
- **Autoimmun-Urticaria**
- **Urticarielle Vaskulitis** (aus historischen Gründen immer bei Urticaria angeführt, gehört aber zu den systemischen Vaskulitisformen)
- **Kontakturticaria**
- **Urticaria bei**
  - Infektionen
  - Medikamenten inklusive Impfreaktionen, Histaminintoleranz
  - allergischen Ursachen
- **Hereditäres Angioödem (HAE):** hier wegen der DD des Angioödems erwähnt, eine begleitende Urticaria schließt ein HAE praktisch aus.
- **Seltene mit Urticaria einhergehende Krankheitsbilder:**
  - Mastzellerkrankungen
  - Sehr seltene kongenitale Erkrankungen (kongenitaler C1- Esterase Inhibitor-Mangel (ca 1:10000), familiäre Kälteurticaria, C3b-Inaktivator-Mangel, Serum Carboxypeptidase -Mangel mit Angioödem, Muckle Wells Syndrom (Urticaria, Taubheit, Amyloidose), Gleich Syndrom (Fieber, Leukozytose Urticaria und akut Gewichtszunahme durch Ödeme) Schnitzler Syndrom (Fieber, Urticaria, monoklonale Gammopathie)

Beeinflusst durch die Prävalenz der Urticaria bei Allgemeinmediziner oder Facharzt, Klinikambulanz oder Allergieambulatorium - letztere sind Spezialisten bei Hochprävalenzerkrankungen, berechnete differentialdiagnostische Erwägungen in deren Krankengut können bei einem Allgemeinarzt mit niedriger Prävalenz dieser Krankheiten vergebliche Liebesmüh sein!

Wesentlich sind weitere Begleitfaktoren wie Alter und damit auch Medikation!

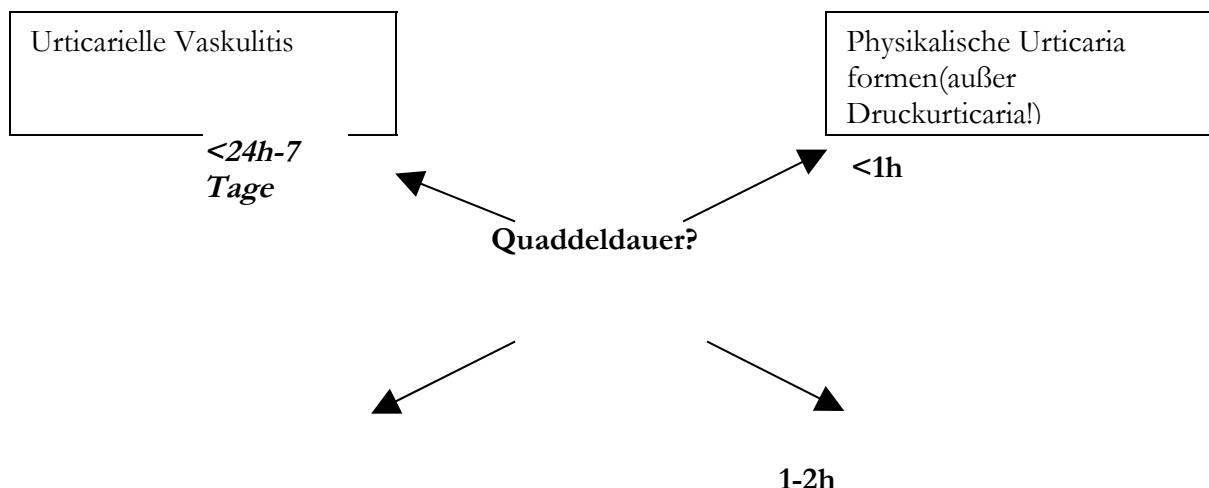
Ebenso beeinflusst die Erkrankungsdauer das weitere Vorgehen - die chronische (rezidivierende) Urticaria ist ein heterogenes Krankheitsbild und verlangt weitere Untersuchungen, die akute Urticaria verläuft hingegen oft selbstlimitierend und somit sind weitere Abklärung meistens nicht notwendig.

Allgemein gilt für die Urticaria-Ursachen: „Häufiges ist häufig, Seltenes selten“.



*modif. nach Grattan et al. J Am.Ac. Dermatol. vol46,5,2002*

**Unterscheidung akute-chronische Urticaria ist wichtig!**  
**Praktische Unterscheidung: Dauer! willkürlich unter/über 6 Wochen (und mindestens 2 Tagen pro Woche).**



„Gewöhnliche“ Urticaria  
und Druckurticaria

1-24h

Kontakturticaria formen

Im Kindes- und Jugendalter sind die akute Urticaria und das Angioödem die häufigsten Manifestation, die chronische Urticaria ist glücklicherweise sehr selten.

Zu den Ursachen akuter Urticaria zählen virale Infektionen, Insektenstichreaktionen, selten Ig-E-medierte Mechanismen (Nahrungsmittel wie Soja, Fisch, Meeresfrüchte, Milch; Medikamente wie Penicillin).

Als Auslöser von Kontakturticaria sind etwa Latex, Tierhaare oder Pollen bekannt. Direkte Histamin-„Releaser“ sind Medikamente wie Codein, Röntgen-Kontrastmittel, Narkosemittel bzw. Nahrungsmittel wie Erdbeeren.

Zu den Ursachen chronischer Urticaria zählen Schilddrüsenautoimmunerkrankungen (insbesondere Hashimoto Thyroiditis) bzw. „physikalische Auslöser, andere Autoimmunmechanismen. Bei etwa 1/3 der Patienten wird eine Helicobacter pylori Infektion beschrieben.

Bei Persistenz einzelner Läsionen >48h + Purpura + fehlendem Ansprechen auf Antihistaminika sollte man an eine urticarielle Vaskulitis denken (**Biopsie**).

Was man nicht zuordnen kann, wird als „idiopathisch“ bezeichnet.

### Physikalische Urticaria-Formen

Nicht selten überlappen sich die einzelnen Untergruppen z.B. urticarieller Dermographismus und cholinerge Urticaria. Sie können auch mit gewöhnlicher chronischer Urticaria assoziiert sein. Die physikalische Urticaria zeigt eine niedrigere Abheilungsrate (16,4%p.a.) als z.B. die idiopathische Urticaria (47%p.a.) Gelegentlich (Urticarieller Dermographismus, cholinerge Urticaria) erfolgt eine spontane Abheilung nach 1-3 Jahren. Assoziationen zu systemischen Erkrankungen fehlen.

Die Kälteurticaria stellt eine Untergruppe der physikalischen Urticaria dar und ist selten (ca 1-3% aller Urticariaformen). Die mittlere Dauer des Bestehens bis zur Diagnose beträgt etwa 2 Jahre! Sie präsentiert sich als Kältekontakturticaria (nach als Soforttyp nach wenigen Minuten Kälteexposition oder verzögert nach 3-24 h), in schweren Fällen ist eine anaphylaktische Systemreaktion beschrieben. Literaturangaben zu Ursachen sind nicht ermutigend - die häufigste Form ist die idiopathische (>90%), in ca. 10% sind chronisch entzündliche Erkrankungen wie Mykoplasmen, Chlamydien, Lues oder EBV als Auslöser beschrieben. Eine rezente retrospektive Untersuchung über 20 Jahre (Buss u. Sticherlin, *Allergologie* 12/2005,483-490) listete penibel die Ergebnisse der Durchuntersuchung bei

82 Patienten mit Kälteurticaria auf. Bei 25% der Untersuchten wurde eine Tonsillitis, bei 30% eine Helicobacter pylori-Infektion, die immer wieder erwähnten Kryoglobuline bei 10,2%, und abgelaufene Infekte bei 31,2% festgestellt. Eine früher nicht so selten ursächlich beschriebene Lues wurde im Untersuchungszeitraum bei diesen Patienten nicht festgestellt.

Zur Abklärung bei V. auf Kryoglobulinämie hier ein link für das korrekte procedere angeführt, weil die meisten Bestimmungen der Kryoglobuline schon an der Abnahme technisch scheitern! (<http://dynamics.org/~altenber/cryo/Cryocrit.html>) Bei positivem Nachweis sollte die Suche nach Tumor, Lymphom oder Kollagenose gezielt durchgeführt werden.

Läsionen bei Druckurticaria treten rund 2-6h nach Druckeinwirkung auf und stellen oft schmerzhafte - da tiefer lokalisierte - Schwellungen v.a. an Stellen mit eher straffem Bindegewebe wie plantar. dar Sie können -sehr selten- mit einer Anaphylaxie assoziiert sein. Experimentell waren erhöhte TNF- $\alpha$ , Interleukin-3 und -6-Spiegel zu finden. Antihistaminika sind oft unwirksam, Steroide helfen hingegen. Die Befunde ähneln einer Ig-E vermittelten Spätreaktion.

Sehr selten ist die Urticaria solaris. Auslöser für die verschiedenen Typen sind elektromagnetische Wellen im UV- oder sichtbaren Bereich. Minuten nach Sonneneinwirkung treten an lichtexponierten Arealen Quaddeln auf, manchmal begleitet von allgemeinen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Übelkeit. Die auslösenden Wellenbereichen können sich überlagern, liegen meist aber im UV-A Bereich.

### **Hereditäres Angioödem**

Bei bestehendem Angioödem OHNE Urticaria sollte ein HAE ausgeschlossen werden.

Es ist charakterisiert durch einen Mangel an C1 -Esterase Inhibitor (autosomal dominant, d.h. die meisten Patienten haben eine positive Familienanamnese) - einem primären Inaktivator der Proteasen Kallikrein und Hageman-Faktor(XIIa) sowie der Komplementproteasen C1-r und C1s.

Klinisch beginnt die Erkrankung in 50% vor dem 7. LJ - Erstmanifestationen sind aber bis zum 50.Lj beschrieben.

Zwei wesentliche Typen sind zu unterscheiden - Typ I( 85%) mit einem Mangel an C1 Esterase Inhibitor und Typ II(15%) mit einem normalen Spiegel, aber funktioneller Inaktivität

Ein erworbener C1 Esterase Inhibitor-Mangel (Leukämien, Lymphome - nur Erwachsene) ist sehr selten.

Normale C4 Spiegel bei einem Angioödem schliessen praktisch ein HAE aus!

HAE-Referenzzentrum in Österreich ist die Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie in Graz (Abteilung Umweltdermatologie&Allergologie, Univ. Prof. Dr. W.Aberer)

## Autoimmun-Urticaria

Letznoff beschrieb die Assoziation von chronischer Urticaria mit Autoimmunerkrankheiten (Hashimotothyroiditis, perniziöser Anämie, Vitiligo, SLE) in 14% seines Kollektivs, verglichen mit 6% in der Kontrollgruppe.

Erstmals wurde 1946 von Malmros beschrieben, dass i.c. Injektion von autologem Serum eine Quaddelreaktion bei Urticaria hervorruft. Inzwischen ist das Konzept histaminliberierender Autoantikörper etabliert. 31-52% aller Patienten mit chronischer Urticaria zeigten in verschiedenen funktionellen Assays und (nichtfunktionellen) Immunoassays Autoantikörper gegen den hochaffinen Ig-E Rezeptor (und auch Ig-E-Autoantikörper), meist der IgG1- und IgG3- Subklassen. e. Als Screening eignet sich der sehr einfache ASST- Test( s. unten) mit einer Sensitivität von 70% und einer Spezifität von ca. 80%. Er weist auf einen autoreaktiven Mechanismus hin, weiterführend für die korrekte Diagnose einer Autoimmun Urticaria und Goldstandard sind der funktionelle Basophilen Histamin Release Assay (macht meines Wissens derzeit in Österreich niemand routinemässig) bzw. nicht funktionelle Immunoassays. Klinisch zeigen Patienten mit einer Autoimmunurticaria einen schwereren Verlauf, einen höheren Medikamentenverbrauch, schlechteres Ansprechen auf Antihistaminika und eine Assoziation zu anderen Autoimmunerkrankungen(Schilddrüse!)

### **Diagnostik: *Heißes Glas schaut aus wie kaltes (Murphys Law)***

„Urticaria“ ist vor allem eine klinische Diagnose - Anamnese und körperliche Untersuchung stehen am Beginn. Die einfache Untersuchung des Dermographismus soll nicht vergessen werden.! Wichtig ist die Berücksichtigung der Erkrankungsdauer, assoziierter Erkrankungen, das Alter. Aufmerksames Zuhören ist entscheidend Was bemerkt der Patient zuerst: Quaddeln oder Juckreiz? Patienten sollten auch gebeten werden, Aufzeichnungen (Beschwerden, Medikamente oder Nahrungsmitteltagebuch) zu führen.

Basisdiagnostik: BSG, BB+Diff., TSH basal, SD-Autoantikörper:

Erweitert: weitere Untersuchungen individuell je nach Anamnese und Dauer der Erkrankung und eventueller systemischer Erkrankungen; dazu der ASST („autologous serum skin test“= Screeningtest): die intrakutane Injektion des autologen, frischen Serums mit Ablesung der Quaddel nach 30 min. Weiters ANA, C4( aus Heparinplasma) C1- Esterase Inhibitor. ( Citratblut einsenden!) Das Alter wie auch Medikamente (bzw. Nahrungsmittelergänzungen) sind zu berücksichtigen. Eine reflexhafte HPF („*Hokus -Pokus -Focus*“)-Diagnostik ist wenig erfolgreich. Bei Verdacht auf urticarielle Vaskulitis sollten Hautbiopsie und Komplementbestimmung ( normo- vs. hypokomplementäre Form) durchgeführt werden.

### **Therapie**

A) Das Vermeiden von aggravierenden Faktoren (NSAR, Salizylate, Codein, Acetylcystein, Alkohol, Stress...) gilt als flankierende Massnahme.

B) Eine begleitende Diät ist zwar sehr beliebt, aber nur sinnvoll bei therapierefraktärer Urticaria und nur, wenn kontrolliert, zeitlich begrenzt(!) und - bei Verdacht auf Allergie - durch orale Provokation auf ihre Sinnhaftigkeit überprüft. Alles diätetisch sehr restriktiv ist ohne wirkliche Evidenz! Unterstützend kann eine zeitlich befristete Reduktion biogener Amine in der Ernährung aber hilfreich sein. Nie unstrittig war eine mögliche Bedeutung der gastrointestinalen Candidose. In der älteren Literatur wurde eine Assoziation bei 26% beschrieben, aber viel öfter noch entschieden in Frage gestellt. Gute rezente Untersuchungen dazu gibt es keine (mehr?). Nach eigener Erfahrung unterliegen auch Diagnosestellungen medizinischen Modeströmungen. Candida ist derzeit "out", dafür ist Histaminintoleranz mehr im Brennpunkt des Interesses.

C) Antihistaminika:

Cetirizin 10mg

Fexofenadin 180mg

Loratadin 10mg

Desloratadin 5mg

Erforderliche Dosis liegt bei Urticaria **höher** als bei Pollinose - zB. Desloratadin bis 15mg täglich. Am besten wirken sie bei regelmäßiger Einnahme. Eine Tachyphylaxie ist bisher nicht beschrieben!

Wenn kein Erfolg erzielt werden kann, sollte abends zusätzlich ein sedierendes Antihistaminikum dazu gegeben werden. Wenn sich weiterhin kein Erfolg einstellt, empfiehlt sich die zusätzliche Verordnung eines H2-Blockers. Niedrige Evidenz haben Mastzellblocker wie Ketotifen.

In der Schwangerschaft sollte man H1-Blocker - obwohl sie nicht teratogen sind - wenn möglich vermeiden. Bei Notwendigkeit kann hier Chlorpheniramin (nicht teratogen, nicht mutagen) eingesetzt werden. Chlorpheniramin ist in Österreich nicht erhältlich( bzw nur in Fixkombination-Celestamin) kann aus Italien und Schweden bezogen werden( wo liegt das Problem? Was glauben Sie wo ihre IKEA Möbel herkommen?)

D) "Second line"-Therapien:

Orale Steroide als Steroidstoß( 30-60mg Prednisolonäquivalent pro Tag) Bei urticarieller Vaskulitis und Druckurticaria bei schwerer Ausprägung - eine langfristige Steroidgabe sollte, wenn irgendwie möglich, aber vermieden werden! Alternativ wird auch Dapson( 50-100mg tgl) empfohlen. Vor Therapie ist aber die Bestimmung der Glucose-6-Phosphat dehydrogenaseaktivität erforderlich. Ein Mangel stellt eine Kontraindikation dar.

Bei Schilddrüsenautoimmunerkrankungen empfiehlt sich die Thyroxin-Gabe (TSH sollte auf 1.0 eingestellt werden)

Adrenalin: Bei Angioödem mit drohender Larynxschwellung und bei anstrengungsinduzierter Anaphylaxie. (Primathene Mist oder Epipen Autoinjektor). Diese Notfallmedikamente kann im Ernstfall aber kein Patient richtig bedienen, wenn es ihm nicht zuvor gut erklärt und demonstriert wird!

Einen niedrigen Evidenzgrad gibt es für Nifedipin bei chronischer Urticaria, für Chloroquin bzw. Dapson bei urticarieller Vaskulitis sowie für Leukotrien-Antagonisten bei salizylatinduzierter Urticaria.

Bei gesicherter Infektion durch Helicobacter pylori bringt eine Eradikation nach einer Latenzzeit(bis zu 12 Wochen) oft eine Abheilung

E) "Third line" -Therapien:

Bei Autoimmun-Urticaria mit schwerem therapiefrefraktärem Verlauf sind Cyclosporin A (2.5mg/kg-4mg/kgKG), Plasmapherese bzw. die Gabe von i.v. Immunglobulin über 2-5Tage gerechtfertigt. Autologe(!) Vollblutinjektionen bei Patienten mit einer gesicherten Autoimmunurticaria zeigten in einer Placebokontrollierten Studie einen deutlich positiven Effekt. *(Der Autor dieser Studie war übrigens nicht Walter Mayr! Die Probanden keine Biathlon- oder Langläufer s. JEADV17:10a,2003 Anm des Verf.)*

Univ.Doz.Dr Heinz Kofler  
Allergieambulatorium Hall i.T.  
Thurnfeldgasse 3a  
A-6060 Hall i.T.  
[www.kofler-allergie.at](http://www.kofler-allergie.at)