

# Autoreaktive Urtikaria und Autoimmunurtikaria

**Quaddeln, Juckreiz, Hautrötungen und -schwellungen – die Symptome einer Urtikaria/Nesselsucht sind den meisten Menschen gut bekannt. Schließlich treten im Verlauf des Lebens bei jedem 4. solche Beschwerden im Rahmen einer akuten Urtikaria auf, die meist nur wenige Tage andauert. Außerdem hat nahezu jeder diese Symptome in der Kindheit als unangenehme Folgen eines Kontaktes mit Brennnesseln zu spüren bekommen und fortan zu meiden versucht. Mehr als 1 Mio. Patienten in Deutschland leiden jedoch chronisch an urtikariellen Beschwerden, d. h. über Monate, Jahre oder Jahrzehnte schubweise immer wieder, und sind dann häufig in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt.**

## Urtikaria/Nesselsucht

### Klinik und Klassifikation

Wie und wann Schübe urtikarieller Beschwerden ausgelöst werden, ist für die betroffenen Patienten bei den meisten der vielen verschiedenen chronischen Urtikariaerkrankungen rasch und einfach nachvollziehbar. Hierzu gehören die Kontakturtikaria und alle Formen der physikalischen Urtikaria, also durch äußere physikalische Reize ausgelöste Urtikariaerkrankungen, wie beispielsweise die Kälte-, Wärme- oder Druckurtikaria. Hier ist das Auftreten der urtikariellen Hautveränderungen streng von der Exposition gegenüber dem jeweiligen äußeren Reiz

abhängig und in der Regel auf die Hautareale beschränkt, die diesem Reiz ausgesetzt sind. Auch die cholinergische Urtikaria, die anstrengungsinduzierte Urtikaria und die adrenerge Urtikaria gehören zu den chronischen Urtikariaerkrankungen, bei denen das Auftreten von Beschwerden induzierbar ist und bei Meiden des bekannten Auslösers ausbleibt.

### Bei Kontakturtikaria und Formen der physikalischen Urtikaria sind die Auslöser der Beschwerden nachvollziehbar

Alle anderen Fälle einer chronisch verlaufenden Urtikaria werden im gegenwärtigen Sprachgebrauch, etwas unglücklich weil ungenau, als chronische Urtikaria (CU) bezeichnet. Bei dieser häufigsten Urtikariaerkrankung ist das Auftreten von Beschwerden in der Regel nicht durch spezifische Auslöser provozierbar. Weder für den betroffenen Patienten noch den behandelnden Arzt ist also nachvollziehbar, was zur Auslösung von Schüben führt. So ist das Ziel der Behandlung von CU-Patienten auch nicht das Meiden von Auslösern, sondern die Identifikation und Beseitigung der jeweils verantwortlichen Ursache.

## Chronische Urtikaria

### Ursachen und Mechanismen

So einfach es ist, aufgrund des pathognomonischen Beschwerdebildes von CU-Pa-

tienten die Diagnose zu stellen, so schwierig ist es, aus der Vielzahl der verschiedenen bekannten Ursachen einer CU die jeweils zugrunde liegende zu identifizieren. Hierzu gehören u. a. persistierende bakterielle Infekte, Intoleranzreaktionen gegen Medikamente oder Nahrungsmittel, Grunderkrankungen wie SLE und Typ-I-Allergien (■ Tabelle 1). Dabei ist den Ursachen aller Urtikariaerkrankungen einschließlich der CU eines gemeinsam: Die urtikariellen Hautveränderungen entstehen durch die Degranulation subepidermal gelegener Mastzellen (MZ). Diese schütten nach ihrer Aktivierung Histamin und andere proinflammatorische Mediatoren aus, die zu einer Vasodilatation (Hautrötung) und einer erhöhten Extravasation der Hautgefäße führen (Quaddel, Angioödem). Daneben kommt es zur Aktivierung sensorischer Hautnerven, die für den assoziierten Juckreiz und das Reflexerythem der Quaddel verantwortlich ist (■ Abb. 1).

Bisher ist für die Mehrzahl der verschiedenen Ursachen der CU nicht geklärt, welche MZ-aktivierenden Signale hierbei zum Tragen kommen (■ Tabelle 1). Klar ist, dass der am besten untersuchte Mechanismus einer MZ-Aktivierung, die IgE-vermittelte, sog. anaphylaktische MZ-Degranulation, nur bei der sehr seltenen allergischen CU nachweisbar eine Rolle spielt. Hier werden nach der Sensibilisierung gegen ein Allergen spezifische IgE-Antikörper produziert, die an MZ-ständige hochaffine IgE-Rezeptoren (Fc<sub>ε</sub>RI) binden. Wird das entsprechende

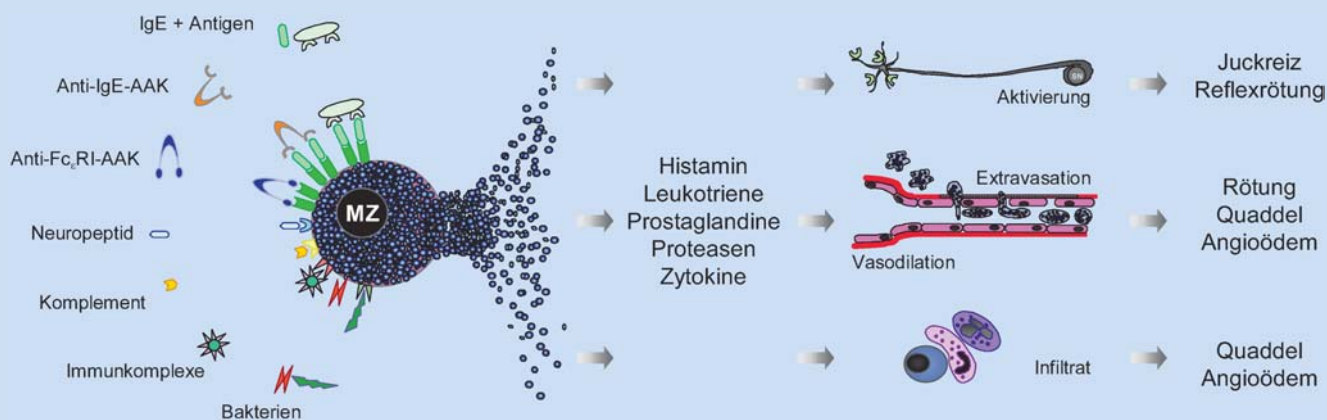


Abb. 1 ▲ Mechanismen der Aktivierung und Effektorfunktionen von Hautmastzellen. MZ Mastzelle. Für die gekennzeichneten MZ-aktivierenden Signale (\*) ist eine relevante Rolle bei der Auslösung urtikarieller Hautveränderungen im Rahmen einer chronischen Urtikaria nachgewiesen



Abb. 2 ▲ Autologer Serumtest (ASST). Positives Ergebnis eines autologen Serumtests. 1 Histaminlösung, 2 autologes Serum, 3 Kochsalzlösung

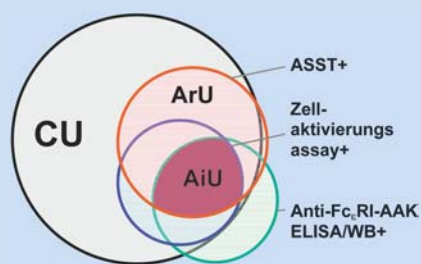


Abb. 3 ▲ Die autoreaktive Urtikaria ist eine Form der chronischen Urtikaria, die Autoimmunurtikaria eine Unterform der autoreaktiven Urtikaria. CU chronische Urtikaria, ArU autoreaktive Urtikaria, AiU Autoimmunurtikaria, ASST autologer Serumtest, WB Western Blot

Allergen oder ein kreuzreagierendes Antigen aufgenommen und von diesen IgE-Antikörpern auf Haut-MZ erkannt, kommt es zu einer Fc<sub>ε</sub>RI-Kreuzvernetzung, die eine Degranulation der MZ und eine urtikarielle Hautveränderung zur Folge hat.

Neben diesem „klassischen“ Weg einer MZ-Degranulation sind zahlreiche weitere MZ-Aktivierungsmechanismen bekannt (Abb. 1). Zu den stärksten körpereigenen MZ-Sekretagoga zählen aktivierte Komplementfaktoren, Neuropeptide und Endothelin-1. Darüber hinaus werden MZ durch eine Vielzahl exogener Signale (z. B. Bakterienbestandteile) aktiviert. Bisher ist jedoch unklar, ob und bei welchen Ursachen der CU diese MZ-aktivierenden Signale eine relevante Rolle spielen (Abb. 1).

### Eine Autoimmunerkrankung!?

Vor ca. 15 Jahren entwickelten britische Kollegen – insbesondere die Arbeitsgruppe um Malcolm Greaves – auf der Basis mehrerer Aufsehen erregender Arbeiten das Konzept der Autoimmunurtikaria (AiU). Sie postulierten, dass den Symptomen eines Teils der CU-Patienten eine autoimmunologische, d. h. autoantikörpervermittelte Aktivierung kutaner MZ zugrunde liegt und deren CU somit eine Autoimmunerkrankung darstellt (vgl. [7]). Ausgangspunkt dieser Entwicklung war die systematische Aufarbeitung eines seit langem bekannten Befundes: Bereits 1946 hatte Malmros beschrieben, dass intrakutane Injektionen von autologem Serum (er nannte dieses Verfahren „Autotest“) bei CU-Patienten zu Haut-

veränderungen führen können, die allergischen Reaktionen gleichen [15]. Gratton et al. berichteten 1986, dass die Stärke der Reaktion auf autologe Seruminjektionen bei CU-Patienten mit der Krankheitsaktivität korreliert, und beschrieben 4 Jahre später, dass es bei CU-Patienten mit positiven Reaktionen auf autologes Serum im Injektionsareal zu einer Aktivierung kutaner MZ kommt (vgl. [7]). Dieses heute als autologer Serumtest (ASST=“autologous serum skin test“) bekannte und häufig genutzte diagnostische Verfahren diente 1993 dann auch der Arbeitsgruppe um Greaves zur Identifikation „autoreaktiver“ CU-Patienten, deren Serum sie auf MZ-aktivierende Effekte untersuchten [10]. So gelang es nachzuweisen, dass bei einem Teil der ASST-positiven CU-Patienten Auto-

Tabelle 1

**Klassifikation der chronischen Urtikaria nach Ursachen und deren MZ-aktivierende Mechanismen**

| CU-Form                   | Ursache                                    | MZ-aktivierender Mechanismus                                                                            |
|---------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Autoreaktive Urtikaria    | Autoreaktivität<br>Autoimmunität<br>Andere | Zirkulierende MZ-Sekretagoga<br>Anti-Fc <sub>ε</sub> RI-AAK, Anti-IgE-AAK<br>Unbekannt                  |
| Infekturtikaria           | Chronischer Infekt                         | Unbekannt <sup>a</sup>                                                                                  |
| Intoleranzurtikaria       | Intoleranz<br>Pseudoallergie<br>Andere     | Unbekannt<br>Unbekannt <sup>b</sup><br>Unbekannt                                                        |
| Urtikaria anderer Ursache | Verschiedene<br>Allergie<br>Andere         | Verschiedene (i. d. R. unbekannt)<br>Fc <sub>ε</sub> RI-vermittelt<br>Verschiedene (i. d. R. unbekannt) |
| Idiopathische Urtikaria   | Unbekannt                                  | Unbekannt                                                                                               |

<sup>a</sup>Potenzielle Kandidaten: 1) erregervermittelt (z. B. Toxine, LPS, u. a.), 2) Erreger-Wirt-Interaktion (z. B. Immunkomplexe, IgE-Antikörper gegen Erreger), 3) wirtvermittelt (z. B. Komplement, Neuropeptide).

<sup>b</sup>Potenzielle Kandidaten: Neuropeptide oder Komplementfaktoren bei pseudoallergenvermittelter Steigerung der MZ-Reagibilität.

antikörper (AAK) gegen Fc<sub>ε</sub>RI und/oder gegen IgE vorliegen [10]. Diese AAK können MZ und Basophile degranulieren und nach Injektion bei gesunden Probanden urtikarielle Hautreaktionen induzieren (vgl. [7]). Diese Befunde, die zeigen, dass eine chronische Urtikaria tatsächlich bei einem Teil der CU-Patienten eine Autoimmunerkrankung darstellt, konnten in den darauf folgenden Jahren durch verschiedene unabhängige Arbeitsgruppen bestätigt und ergänzt werden [5, 6, 26, 28, 30].

### ► Eine chronische Urtikaria stellt bei einem Teil der CU-Patienten eine Autoimmunerkrankung dar

Die Einführung des Konzepts „Autoimmunurtikaria“, das heute klinisch etabliert ist, warf zahlreiche Fragen auf: Welche Verfahren sind geeignet, um eine AiU zu diagnostizieren und diese Diagnose zu bestätigen? Warum kommt es zur Ausbildung von MZ-aktivierenden AAK, und wie häufig sind diese für das Auftreten einer CU verantwortlich? Treten solche Antikörper auch bei anderen Erkrankungen oder bei gesunden Menschen auf? Welche Signale sind für positive ASST-Reaktionen bei CU-Patienten verantwortlich, die keine MZ-aktivierenden AAK aufweisen? Warum scheinen Haut-MZ für die aktivierenden Effekte dieser

AAK empfänglicher zu sein als andere MZ-Populationen? Stellt die AiU auch klinisch eine distinkte Unterform der CU dar? Führt das Neutralisieren von MZ-aktivierenden AAK zur klinischen Besserung einer CU? Viele Arbeiten der letzten 10 Jahre haben diese Fragen aufgegriffen und – zumindest teilweise – beantwortet (und zu neuen Fragen geführt). Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen sind im Folgenden zusammengefasst.

### Diagnostik der Autoimmunurtikaria

Die am häufigsten verwendeten Verfahren für den Nachweis einer AiU sind

- Hauttestungen,
- Autoantikörnernachweisverfahren und
- Zellaktivierungstests.

Weitere und teilweise viel versprechende diagnostische Methoden wie die Messung der Hochregulation von Basophilenaktivierungsmarkern durch AAK [29] befinden sich derzeit in der Entwicklung und Erprobung.

### Hauttestungen

Bei den Hauttestungen hat sich der ASST (s. oben) gegenüber anderen Testverfahren (z. B. Pricktestung) durchgesetzt. Der

ASST ist wenig aufwändig und deshalb in der Routinediagnostik von CU-Patienten einfach durchzuführen: Aus frisch entnommenem Vollblut wird Serum gewonnen und intrakutan injiziert (50 µl, volarer Unterarm). Als Kontrollen werden Kochsalz- und Histaminlösungen mitgetestet (■ Abb. 2). Sabroe et al. haben in aufwändigen Untersuchungen Bewertungskriterien für ASST-Reaktionen etabliert, bei deren Verwendung ein positives Testergebnis mit ca. 70% Spezifität und Sensitivität auf das Vorliegen funktioneller MZ-aktivierender AAK schließen lässt [24]. So gilt heute als Standard, dass die Ablesung des ASST nach 30 min erfolgt und eine Testreaktion dann als positiv gewertet wird, wenn der Durchmesser der seruminduzierten Quaddel  $\geq 1,5$  mm beträgt bzw. den der Kochsalzquaddel – falls eine solche entsteht – um  $\geq 1,5$  mm übertrifft (■ Abb. 2) [24].

Ein positives ASST-Ergebnis weist einen unmittelbaren oder indirekten MZ-aktivierenden Effekt des Serums eines getesteten Patienten nach und beweist, dass bei diesem mindestens 1 zirkulierendes autoreaktives MZ-Sekretagog vorliegt. Eine CU bei ASST+-Patienten wird deshalb auch als „autoreaktive CU“ (ArU) bezeichnet [27]. Die Diagnose AiU darf aufgrund eines positiven ASST ohne weiterführende Untersuchungen nicht gestellt werden, denn das Vorliegen MZ-aktivierender AAK ist hierdurch nicht bewiesen. Mit anderen Worten: Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine serumvermittelte Quaddel im ASST auf eine AAK-unabhängige MZ-Aktivierung zurückzuführen ist. Somit stellt die AiU eine ArU-Unterform dar (■ Abb. 3) und ist bei ASST+-CU-Patienten durch eines der nachfolgenden AAK-Nachweisverfahren und einen funktionellen Zellaktivierungstest zu beweisen.

### Autoantikörnernachweisverfahren

Anti-Fc<sub>ε</sub>RI-AAK und Anti-IgE-AAK werden in der Regel mittels Western Blot und/oder ELISA nachgewiesen. Beide Verfahren erlauben (ELISA > Western Blot) eine Aussage zur Höhe der AAK-Serumtiter, sind aber aufwändig, bisher nicht standardisiert und nur an wenigen spezialisierten Zentren etabliert. Ein Vergleich der Ergebnisse verschiedener Labore ist

aufgrund methodischer Unterschiede einschließlich der verwendeten Antigene schwierig. In Deutschland werden Anti-Fc $\epsilon$ RI- und Anti-IgE-AAK-Bestimmungen auf Anfrage kommerziell durch das Hamburger Labor Arndt & Partner angeboten (Kromminga, persönliche Mitteilung)<sup>1</sup>.

Die Ergebnisse beider Nachweisverfahren erlauben jedoch noch keine Aussage zur Funktionalität der hiermit detektierten AAK. Ob und in welchem Umfang MZ durch nachweisbare Anti-Fc $\epsilon$ RI- oder Anti-IgE-AAK aktiviert werden, ist mit Hilfe des nachfolgend dargestellten Zellaktivierungsassays zu prüfen.

### Zellaktivierungsassay

Hierbei erfolgt der Nachweis von MZ-aktivierenden AAK durch die Messung der von Fc $\epsilon$ RI-exprimierenden Zellen freigesetzten Mediatoren. Häufig werden humane Basophile verwendet und nach deren Stimulation mit Patientenserum die Freisetzung von Histamin gemessen. Alternativ und seltener kommen andere Fc $\epsilon$ RI+-Zellen (z. B. humane Haut-MZ oder transfizierte nicht humane Zelllinien) und/oder die Messung anderer freigesetzter MZ-Mediatoren (z. B. Hexosaminidase, Leukotriene) zum Einsatz. Durch die Verwendung von Zellen, deren Fc $\epsilon$ RI entweder mit IgE beladen oder nicht beladen sind, ist eine Differenzierung zwischen Anti-Fc $\epsilon$ RI- und Anti-IgE-AAK, die nur IgE-beladene Zellen aktivieren können, möglich.

In Kombination mit den oben dargestellten AAK-Nachweisverfahren lässt sich mit Hilfe des Zellaktivierungsassays das Vorliegen von MZ-aktivierenden AAK im Serum von CU-Patienten beweisen und so die Diagnose AiU sichern. Allerdings gilt wie bei den beschriebenen AAK-Nachweisverfahren, dass die ebenfalls zeit- und kostenintensiven Zellaktivierungsassays bisher nicht standardisiert und nur in wenigen Laboren etabliert sind und zudem erhebliche methodische Unterschiede aufweisen.

Zusammenfassend stellt sich das Vorgehen zum Nachweis einer AiU und/oder

einer ArU wie folgt dar: Der ASST dient der Identifikation von ArU-Patienten. Die Diagnose AiU als Unterform der ArU darf nur dann gestellt werden, wenn

- 1) nachgewiesen ist, dass Anti-Fc $\epsilon$ RI-AAK und/oder Anti-IgE-AAK vorliegen (AAK-Nachweis), und
- 2) gezeigt werden kann, dass diese AAK funktionell sind (Zellaktivierungsassays).

Der ASST ist wenig aufwändig in der Durchführung und einfach in der Bewertung und eignet sich deshalb für die Routinediagnostik bei CU-Patienten. Die Durchführung der aufwändigeren AAK-Nachweise und Zellaktivierungsassays bleibt in der Regel spezialisierten Zentren vorbehalten.

### Häufigkeit von autoreaktiver Urtikaria und die Autoimmunurtikaria?

Relativ übereinstimmend berichten mehrere Arbeitsgruppen unabhängig voneinander, dass ca. 1/3–2/3 aller CU-Patienten ein positives ASST-Ergebnis aufweisen (■ Tabelle 2). Die Schwankungen lassen sich zum Teil durch Unterschiede in der Testdurchführung und -ablesung/-bewertung erklären. Deckungsgleich finden alle Gruppen, die gesunde Probanden oder Patienten mit anderen Erkrankungen untersucht haben, bei diesen keine (oder so gut wie keine) positiven ASST-Reaktionen (■ Tabelle 2).

Bei fast allen Untersuchungen weisen 1/3–1/2 aller CU-Patienten bei der Untersuchung mittels Western Blot oder ELISA Anti-Fc $\epsilon$ RI-AAK im Serum auf (■ Tabelle 2). Interessanterweise finden sich Anti-Fc $\epsilon$ RI-AAK nach Arbeiten von Fiebiger et al. auch bei Patienten mit anderen Autoimmundermatosen [5], während gesunde Probanden bei dieser und zahlreichen weiteren Untersuchungen negativ sind (■ Tabelle 2). Im Widerspruch hierzu steht ein Bericht von Horn et al., der beschreibt, dass bei allen untersuchten CU-Patienten und gesunden Probanden sowie in intravenösen Immunglobulinpräparationen Anti-Fc $\epsilon$ RI-AAK nachzuweisen sind [28]. Diese Befunde sind nicht allein auf methodische Besonderheiten zurückzuführen und könnten von anderen Arbeits-

## Zusammenfassung · Abstract

Hautarzt 2004 · 55:350–356  
DOI 10.1007/s00105-004-0692-9  
© Springer-Verlag 2004

M. Maurer · M. Metz · M. Magerl  
F. Siebenhaar · P. Staubach

### Autoreaktive Urtikaria und Autoimmunurtikaria

#### Zusammenfassung

Die autoreaktive Urtikaria (ArU) ist eine Form der chronischen Urtikaria (CU), deren Symptome durch mastzellaktivierende Serumbestandteile verursacht werden. Sie lässt sich mit Hilfe des autologen Serumtests einfach, rasch und sicher diagnostizieren. Bei einem Teil der ArU-Patienten sind funktionelle Autoantikörper gegen IgE oder dessen Rezeptor Fc $\epsilon$ RI und damit eine Autoimmunurtikaria (AiU) nachweisbar. ArU- und AiU-Patienten weisen klinische und laborchemische Unterschiede zu anderen CU-Patienten auf.

#### Schlüsselwörter

Urtikaria · Chronisch · Autoimmun · Autoreaktiv · Autoantikörper

### Autoreactive urticaria and autoimmune urticaria

#### Abstract

Symptoms in patients with autoreactive urticaria (ArU), a sub-form of chronic urticaria (CU), are caused by circulating histamine-releasing signals. ArU patients are readily identified by the autologous serum skin test, in which they exhibit inflammatory reactions to their serum after intracutaneous injection. CU patients who also exhibit functional autoantibodies against IgE and/or its high affinity receptor Fc $\epsilon$ RI are thought to suffer from autoimmune urticaria (AiU). ArU and AiU are pathogenetically and clinically different from other sub-forms of CU.

#### Keywords

Urticaria · Chronic · Autoimmune · Autoreactive · Autoantibodies

<sup>1</sup> Dr. A. Kromminga, Labor Prof. Arndt & Partner, Lademannbogen 61, 22339 Hamburg, info@labor-arndt-partner.de.

Tabelle 2

**Ergebnisse ausgewählter Arbeiten, in denen Verfahren für den Nachweis einer autoreaktiven Urtikaria bzw. Autoimmunurtikaria verwendet wurden**

| Nachweis                                                       | CU-Patienten<br>getestet (n) | CU-Patienten<br>(positiv in %) | Kontrollen<br>(positiv/gesamt)                                    | Ref |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----|
| ASST                                                           | 163                          | 60                             | –                                                                 | 19  |
|                                                                | 155                          | 35                             | 1/40 G, 0/10 AE, 0/15 UF, 1/9 chU                                 | 24  |
|                                                                | 132                          | 55                             | –                                                                 | 4   |
|                                                                | 306                          | 67                             | 0/20 AE                                                           | 1   |
|                                                                | 78                           | 35                             | 1/39 G, 0/15 UF, 1/10 chU                                         | 22  |
|                                                                | 19                           | 47                             | –                                                                 | 21  |
|                                                                | 102                          | 41                             | –                                                                 | 18  |
|                                                                | 48                           | 54                             | –                                                                 | 2   |
|                                                                | 50                           | 76                             | –                                                                 | 11  |
|                                                                | 152                          | 35                             | –                                                                 | 17  |
| Anti-Fc $\epsilon$ RI-AAK <sup>a</sup> –<br>ELISA/Western Blot | 32 (WB)                      | 37                             | 0/15 AE, 0/15 G                                                   | 6   |
|                                                                | 281 (E)                      | 38                             | 0/40 G, 0/32 AE, 0/30 PS, 3/15 SLE,<br>16/45 DM, 3/22 BP, 8/28 PV | 5   |
|                                                                | 68 (E)                       | 100                            | 8/8 G <sup>b</sup>                                                | 12  |
|                                                                | 48 (E)                       | 35                             | 0/5 G, 2/11 UF                                                    | 30  |
|                                                                | 260 (WB)                     | 47                             | –                                                                 | 13  |
|                                                                | 78 (WB)                      | 41                             | 0/39 G, 3/15 UF, 1/10 chU                                         | 22  |
|                                                                | 41 (E)                       | 34                             | –                                                                 | 14  |
|                                                                | 50 (WB)                      | 34                             | 0/9 G                                                             | 11  |
|                                                                |                              |                                |                                                                   |     |
| Zellaktivierungsassay                                          | 163                          | 29                             | 0/19 G                                                            | 19  |
|                                                                | 37                           | 27                             | –                                                                 | 26  |
|                                                                | 50                           | 52                             | 2/20 G                                                            | 28  |
|                                                                | 26                           | 46                             | 0/18 G                                                            | 23  |
|                                                                | 155                          | 35                             | 0/40 G, 0/10 AE, 0/15 UF, 0/9 chU                                 | 24  |
|                                                                | 107                          | 31                             | –                                                                 | 25  |
|                                                                | 121                          | 17                             | –                                                                 | 1   |
|                                                                | 260                          | 43                             | –                                                                 | 13  |
|                                                                | 78                           | 28                             | 0/39 G, 0/15 UF, 0/10 chU                                         | 22  |

ASST autologer Serumtest („autologous serum skin test“), E ELISA, WB Western Blot, G gesunde Probanden, AE atopisches Ekzem, UF Urticaria factitia, chU cholinergische Urtikaria, PS Psoriasis, SLE systemischer Lupus erythematoses, DM Dermatomyositis, BP bullöses Pemphigoid, PV Pemphigus vulgaris, Ref Referenz.

<sup>a</sup>Für eine zusammenfassende Darstellung zur Prävalenz und Relevanz von Anti-IgE-AAK sei auf neuere Übersichtsarbeiten verwiesen (vgl. [16]).

<sup>b</sup>Die Autoren haben neben gesunden Probanden auch intravenöse Immunglobulin- (IVIG-)Präparationen untersucht und dort Anti-Fc $\epsilon$ RI nachgewiesen.

gruppen bisher nicht reproduziert werden (■ Tabelle 2).

Bei der Verwendung von Zellaktivierungsassays zeigt sich, dass bis zur Hälfte aller CU-Patienten zirkulierende MZ-aktivierende AAK aufweisen (■ Tabelle 2). Bei so gut wie allen untersuchten gesunden Probanden und bei Patienten mit anderen Urtikariaerkrankungen oder atopischem Ekzem lassen sich solche AAK nicht nachweisen (■ Tabelle 2).

Aus den durchgeführten Untersuchungen werden darüber hinaus 2 wichtige Punkte klar:

- 1) Nicht bei allen ASST+-CU-Patienten lassen sich AAK gegen IgE und/oder dessen hochaffinen Rezeptor nachweisen. Die urtikariellen Hautveränderungen dieser autoreaktiven CU-Patienten werden also durch andere, Anti-Fc $\epsilon$ RI- und -IgE-AAK-unabhängige zirkulierende MZ-Sekretagoga hervorgerufen, die bisher noch nicht identifiziert werden konnten.
- 2) Nicht alle Anti-Fc $\epsilon$ RI- und -IgE-AAK aktivieren MZ. Worauf dies zurückzuführen ist, d. h. warum solche AAK Fc $\epsilon$ RI oder IgE erkennen und binden,

aber keine MZ-Degranulation induzieren, ist bisher nicht geklärt. Möglicherweise führen diese AAK, anders als MZ-aktivierende AAK, nicht zu einer Aktivierung des Komplementsystems [5].

In jedem Fall macht diese Beobachtung deutlich, dass der alleinige Nachweis von Anti-Fc $\epsilon$ RI- oder -IgE-AAK für das Stellen der Diagnose AiU nicht ausreichend ist und durch funktionelle Untersuchungen ergänzt werden muss.

### Sind die autoreaktive Urtikaria/ Autoimmunurtikaria klinisch distinkte CU-Unterformen?

Die Ergebnisse mehrerer Arbeiten der letzten Jahre bieten erste Hinweise dafür, dass Patienten mit ArU oder AiU klinische und laborchemische Unterschiede zu Patienten mit anderen CU-Unterformen aufweisen. So kommt es bei ASST+-CU-Patienten häufiger zu Angioödemem [18] und auch erhöhte Anti-TPO-AAK sowie ein höherer Verbrauch an Antihistaminika lassen sich bei ArU-Patienten häufiger nachweisen als bei ASST-CU-Patienten [2, 17]. Darüber hinaus scheint die ArU mit einer Reduktion der Anzahl an Basophilen und der Produktion von TNF $\alpha$  und Chemokinen durch stimulierte Blutzellen einherzugehen [2, 21].

### ➤ Der Nachweis von Anti-Fc $\epsilon$ RI- oder -IgE-AAK ist für die Diagnose AiU nicht ausreichend ist und muss durch funktionelle Untersuchungen ergänzt werden

Patienten mit chronischer AiU (MZ-aktivierende AAK im Zellaktivierungsassay) zeigen im Vergleich zu anderen CU-Unterformen allgemein einen schwereren klinischen Verlauf, d. h. mehr Quaddeln, mehr Juckreiz und mehr systemische Symptome [23, 25]. Darüber hinaus weisen AiU-Patienten im Vergleich zu anderen CU-Patienten im Blut weniger Basophile, zelluläres Histamin und Gesamt-IgE auf [23, 25].

ArU-Patienten und insbesondere AiU-Patienten scheinen demnach klinisch distinkte und in der Regel schwerere Krankheitsverläufe zu zeigen als Patienten mit

anderen CU-Unterformen. Da die Histaminfreisetzung im Zellaktivierungsassay mit der CU-Aktivität korreliert, stellt dieses Verfahren ein brauchbares Instrument für Verlaufskontrollen bei AiU-Patienten dar [26].

### Klinische Relevanz und therapeutische Konsequenzen

Für viele CU-Patienten stellt die frustrierende Erfahrung, dass trotz aufwändiger und langwieriger Abklärung keine Ursache ihrer Erkrankung gefunden werden kann, eine besonders beeinträchtigende Belastung dar. Bei einem positiven Ergebnis im ASST, der anschaulich als lokalisierte Provokationstestung erläutert werden kann, ist für diese Patienten nachvollziehbar, dass zirkulierende autoreaktive Blutbestandteile die Ursache ihrer CU darstellen. Aus unserer Erfahrung erleichtert dieses Wissen vielen Patienten den Umgang mit ihrer Erkrankung.

Andererseits fehlen bisher Untersuchungen, die zeigen, dass einer CU bei Patienten mit ArU oder AiU keine weiteren, möglicherweise einfach zu therapierenden Ursachen zugrunde liegen können. Dass dies prinzipiell möglich ist, zeigen Arbeiten aus den Arbeitsgruppen um Wedi und Zuberbier, die nachweisen, dass in wenigen Einzelfällen eine CU bei ASST+ bzw. Anti-Fc $\epsilon$ RI-AAK+-Patienten durch eine erfolgreiche Eradikation eines chronischen Infektes oder das Einhalten einer pseudoallergenarmen Diät zur Abheilung gebracht werden kann [30]. Davon unabhängig sind spezifische therapeutische Optionen für CU-Patienten mit positiven ASST-Reaktionen und/oder MZ-aktivierenden AKK derzeit nicht verfügbar. Zwar konnte gezeigt werden, dass ASST+-Patienten von einer intravenösen Therapie mit hoch dosierten Immunglobulinen [20] oder der Durchführung einer Plasmapherese profitieren [8]. Diese Verfahren sind jedoch bisher weder kontrolliert noch im Vergleich zu ASST-Patienten geprüft worden und sind daher (und aus vielen weiteren Gründen) derzeit nicht als Standardtherapie der ArU oder AiU zu sehen. Übereinstimmend haben 2 kontrollierte klinische Prüfungen zeigen können, dass ASST+-CU-Patienten von einer Therapie mit Cyclosporin A profitieren

[3, 9]. Die in beiden Untersuchungen beobachtete Korrelation des Ansprechens auf die Therapie mit der Reduktion der Serumautoreaktivität legt nahe, dass diese Behandlung ursächlich an der Autoreaktivität dieser Patienten ansetzt. Allerdings wurde in keiner der beiden Studien untersucht, ob ASST+- besser als ASST-CU-Patienten auf Cyclosporin A ansprechen.

### Derzeit sind keine spezifischen therapeutischen Optionen für CU-Patienten mit positiven ASST-Reaktionen und/oder MZ-aktivierenden AKK verfügbar

Die Entwicklung spezifischer Therapieansätze der ArU und insbesondere der AiU muss auf das Neutralisieren der MZ-aktivierenden Signale abzielen, also die Reduktion der Produktion, der Serumkonzentrationen oder der MZ-aktivierenden Effekte dieser Signale zum Ziel haben. Unter der Vorstellung, dass die Injektion dieser zirkulierenden MZ-Sekretagoga eine Toleranz gegen diese erzeugen könnte, haben wir ASST+- und ASST-CU-Patienten placebokontrolliert mit autologen Vollblutinjektionen behandelt [17]. Tatsächlich zeigten ASST+-, nicht aber ASST-Patienten, eine signifikante Reduktion der urtikariellen Beschwerden sowie des Antihistaminikaverbrauchs und eine Verbesserung ihrer Lebensqualität [17]. Diese Ergebnisse werden im Rahmen einer kontrollierten multizentrischen doppelblinden Studie geprüft werden, die auch darauf abzielt, den Wirkmechanismus dieser Therapie genauer zu charakterisieren.

### Ausblick

Die intensiven Forschungsbemühungen der vergangenen Jahre haben enorme Fortschritte in der Charakterisierung der ArU und der AiU sowie der CU-Ätiopathologie allgemein gebracht: Neben der sehr seltenen allergischen Urtikaria stellt die AiU die bisher einzige CU-Unterform dar, deren spezifischer MZ-aktivierender Mechanismus identifiziert werden konnte. Es bleibt zu hoffen, dass dies in der Zukunft auch für andere häufige und bisher nur klinisch beweisbare Unterformen der

CU wie die Infekturtikaria oder die Intoleranzurtikaria gelingt. Die dargestellten Arbeiten zeigen hierfür, ebenso wie für die Identifikation bisher unbekannter Ursachen einer CU, eine Erfolg versprechende Strategie auf.

Ohne Zweifel haben diese Untersuchungen auch endgültig klar werden lassen, dass die CU nicht als eine ätiopathologische Entität einer homogenen Patientenpopulation zu sehen ist, sondern vielmehr ein Reaktionsmuster der Haut mit vielen verschiedenen Ursachen darstellt. Und doch bleiben noch viele Fragen offen: Derzeit laufende und zukünftige Untersuchungen werden zeigen müssen, welche zirkulierenden MZ-aktivierenden Signale neben Anti-Fc $\epsilon$ RI- und Anti-IgE-AAK bei ArU-Patienten zur Degranulation von Haut-MZ führen können und ob/warum Haut-MZ empfindlicher für deren Effekte sind als andere MZ-Populationen. Auch das klinische Profil der ArU und der AiU muss noch genauer charakterisiert werden. Und zuletzt sind aus den bereits gewonnenen Erkenntnissen weitere und bessere kausale Therapieansätze zu entwickeln und zu prüfen.

### Fazit für die Praxis

- 1) Eine chronische Urtikaria kann viele verschiedene Ursachen haben. Bei Patienten mit autoreaktiver Urtikaria beruht sie auf der Anwesenheit mastzellaktivierender Serumbestandteile.
- 2) Eine autoreaktive Urtikaria lässt sich durch den autologen Serumtest, d. h. die intrakutane Injektion von autologem Serum, einfach, sicher und schnell feststellen. Bei einer positiven Testung entsteht nach Seruminjektion eine Quaddel.
- 3) Sind bei ArU-Patienten Autoantikörper nachweisbar, die IgE und/oder dessen Rezeptor erkennen und Mastzellen aktivieren, besteht eine Autoimmunurtikaria. Der Nachweis dieser Autoantikörper ist aufwändig und bleibt spezialisierten Zentren vorbehalten.
- 4) Die autoreaktive Urtikaria und insbesondere die Autoimmunurtikaria zeigen im Vergleich zu anderen Formen der chronischen Urtikaria einen schwereren Verlauf.
- 5) Spezifische kausale Therapieverfahren der ArU oder AiU sind bisher nicht verfügbar. Intravenöse Immunglobuline und Plasma-

pherese sind wirksam, jedoch keine Standardtherapie. Bei einer schweren ArU/AiU kann Cyclosporin A zum Einsatz kommen, das sich bei diesen Patienten in 2 unabhängigen kontrollierten Studien als wirksam erwiesen hat.

## Korrespondierender Autor

PD Dr. M. Maurer

Zentrum für Immundermatologie,  
Universitäts-Hautklinik Mainz,  
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz  
E-Mail: maurer@hautklinik.klinik.uni-mainz.de

**Interessenkonflikt:** Keine Angaben

## Literatur

1. Asero R, Tedeschi A, Lorini M et al. (2001) Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 31:1105–1110
2. Bakos N, Hillander M (2003) Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 42:613–615
3. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E et al. (2003) Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporin: clinical and immunological evaluation. *Allergy Asthma Proc* 24:285–290
4. Fagiolo U, Kricek F, Ruf C et al. (2000) Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 106:567–572
5. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D (1998) Anti-Fc $\epsilon$ R1alpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. *J Clin Invest* 101:243–251
6. Fiebiger E, Maurer D, Holub H et al. (1995) Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 96:2606–2612
7. Greaves M (2002) Autoimmune urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 23:171–183
8. Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP et al. (1992) Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 339:1078–1079
9. Grattan CEH, O'Donnell BFO, Francis DM et al. (2000) Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic, idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 143:365–372
10. Hide M, Francis DM, Grattan CEH et al. (1993) Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 328:1599–1604
11. Hidvegi B, Nagy E, Szabo T et al. (2003) Correlation between T-Cell and mast cell activity in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 132:177–182
12. Horn MP, Gerster T, Ochsenberger B et al. (1999) Human anti-Fc $\epsilon$ R1alpha autoantibodies isolated from healthy donors cross-react with tetanus toxoid. *Eur J Immunol* 29:1139–1148
13. Kikuchi Y, Kaplan AP (2001) Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 107:1056–1062
14. Lee KH, Kim JY, Kang DS et al. (2002) Increased expression of endothelial cell adhesion molecules due to mediator release from human foreskin mast cells stimulated by autoantibodies in chronic urticaria sera. *J Invest Dermatol* 118:658–663
15. Malmros H (1946) Auto serum test. *Nordisk Med* 29:150–151
16. Marone G, Spadaro G, Palumbo C, Condorelli G (1999) The anti-IgE/anti-Fc $\epsilon$ R1alpha network in allergic and autoimmune diseases. *Clin Exp Allergy* 29:17–27
17. Maurer M (2003) Chronic urticaria – new diagnostic findings and therapeutic implications. *JEADV* 17:10A
18. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L et al. (2002) Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Dermatol* 27:29–31
19. Niimi N, Francis DM, Kermani F et al. (1996) Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 106:1001–1006
20. O'Donnell BF, Barr RM, Kobza-Black A et al. (1998) Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 138:101–106
21. Piconi S, Trabattini D, Iemoli E et al. (2002) Immune profiles of patients with chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 128:59–66
22. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM et al. (2002) Classification of anti-Fc $\epsilon$ R1 and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 110:492–499
23. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM et al. (1998) Anti-Fc $\epsilon$ R1 autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 102:651–658
24. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM et al. (1999) The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 140:446–452
25. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM et al. (1999) Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-Fc $\epsilon$ R1 or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 40:443–450
26. Tanus T, Atkins PC, Zweiman B (1996) Comparison of serum histamine-releasing activity and clinical manifestations in chronic idiopathic urticaria. *Clin Diag Lab Immunol* 3:135–137
27. Tedeschi A, Airaghi L, Lorini M, Asero R (2003) Chronic urticaria: a role for newer immunomodulatory drugs? *Am J Clin Dermatol* 4:297–305
28. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP et al. (1997) Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. 99:461–465
29. Wedi B, Novacovic V, Koerner M, Kapp A (2000) Chronic urticaria serum induces histamine release, leukotriene production, and basophil CD63 surface expression – inhibitory effects of anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 105:552–560
30. Zuberbier T, Henz BM, Fiebiger E et al. (2000) Anti-Fc $\epsilon$ R1-alpha serum autoantibodies in different subtypes of urticaria. *Allergy* 55:951–954

## Fachnachricht

### Jeder zweite Arzt konsultiert Kollegen online

**Laut einer aktuellen Studie der Boston Consulting Group (BCG) über das Web-Verhalten europäischer Mediziner suchen 51% aller ärztlichen Nutzer Rat und Austausch mit Fachkollegen im Internet. Neben dem Abruf von Nachrichten und wissenschaftlichen Informationen ist die Online-Kommunikation somit eines der beliebtesten berufsbezogenen Angebote im Netz.**

Bei [www.multimedica.de](http://www.multimedica.de), dem großen Ärzte-Online-Dienst aus dem Hause Springer, können sich Kollegen nicht nur untereinander austauschen, sondern in kniffligen Fällen oder zum Einholen einer qualifizierten Zweitmeinung auch jederzeit ausgewählte Spezialisten eines Fachbereiches zu Rate ziehen.

Im Moment gibt es fast 50 dieser interaktiven Expertenräte. Zu Themen wie z.B. Abrechnung, Osteoporose, Schmerz oder Urologie stehen die Expertenteams Ärzten online gern zur Verfügung. Fachfragen – wenn gewünscht auch anonym gestellt – werden im Forum in der Regel innerhalb von drei Tagen beantwortet. Die bisherigen Frage-/Antwort-Dialoge bleiben im Board und bieten mit mittlerweile über 30.000 Beiträgen einen praxisnahen und aktuellen Wissensfundus von höchster Güte.

Dieser Service gehört zum Gesamtangebot von multimedica und steht einmal registrierten Usern unbegrenzt zur Verfügung.

Weitere Informationen unter <http://www.multimedica.de/expertenrat.html>

*Quelle: BSMO (Business Solutions Medicine Online), Berlin, [www.bsmdo.de](http://www.bsmdo.de)*