

Redaktion

M. Meurer, Dresden
S. Ständer, Münster
R.-M. Szeimies, Recklinghausen



Punkte sammeln auf...

springermedizin.de/ eAkademie

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

M. Abajian · M. Maurer · N. Schoepke

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Allergie-Centrum-Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Chronische spontane Urtikaria

Eine Autoimmunerkrankung?

Zusammenfassung

Die Identifikation der zugrunde liegenden Ursachen der chronischen spontanen Urtikaria (CSU) stellt eine Herausforderung dar. Durch den Nachweis funktioneller Autoantikörper gegen $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ und/oder gegen IgE bei einem Teil der CSU-Patienten wurde das Konzept „Autoimmunurtikaria“ (AiU) etabliert. Klinische und laborchemische Befunde bei einem Teil der CSU-Patienten weisen auf eine autoimmune Ätiologie hin. Die Bedeutung der funktionellen Autoantikörper für die Pathogenese sowie ihre Relevanz für die Therapie und Krankheitsprognose werden weiterhin kontrovers diskutiert.

Schlüsselwörter

Autoreaktivität · Autoimmunurtikaria · Autoantikörper · Autologous-Serum-Skin-Test · Histamine-Release-Assay

Urtikaria ist durch das Auftreten von juckenden flüchtigen Quaddeln und/oder Schwellungen charakterisiert

Mehr als 1% der europäischen Bevölkerung leidet an einer chronischen Urtikaria

Die klinischen Symptome der Erkrankung entstehen durch die Degranulation der Mastzellen in der Haut

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags

- kennen Sie die genaue Definition der Begriffe chronische spontane Urtikaria (CSU), Autoimmunurtikaria (AiU) und Autoreaktivität,
- kennen Sie den Pathomechanismus von CSU und AiU,
- wissen Sie um die Bedeutung unterschiedlicher diagnostischer Verfahren bei AiU,
- kennen Sie die kontroverse Diskussion um die CSU als autoimmune Erkrankung.

Einleitung

Die Urtikaria ist eine der häufigsten Erkrankungen der Haut und durch das Auftreten von juckenden flüchtigen Quaddeln und/oder Schwellungen charakterisiert. Ungefähr jeder vierte Mensch bekommt im Laufe seines Lebens eine Urtikaria, die meist nur wenige Tage andauert (akute Urtikaria). Mehr als 1% der europäischen Bevölkerung leidet jedoch an einer chronischen Urtikaria, d. h. länger als 6 Wochen an urtikariellen Beschwerden, die über mehrere Monate oder Jahre – mitunter Jahrzehnte – rezidivierend auftreten können und als chronische spontane Urtikaria definiert werden, wenn die Beschwerden ohne ersichtlichen Auslöser auftreten. Von den spontan auftretenden Urtikariaformen unterscheidet man die induzierbaren Formen, bei denen das Auftreten von Beschwerden durch bestimmte Reize (z. B. nach Einwirkung von Kälte oder Sonnenlicht) getriggert wird [1].

Aufgrund ihres eindeutigen klinischen Beschwerdebildes, der Anamnese sowie der typischen Hautveränderungen ist die Diagnose einer Urtikaria in der Regel sicher und einfach zu stellen. Schwierig ist jedoch, aus der Vielzahl der möglichen Ursachen die jeweils zugrunde liegende zu identifizieren. Ursachen der chronischen spontanen Urtikaria können beispielsweise chronische Infekte, Nahrungsmittel- oder Medikamentenintoleranz oder andere Grunderkrankungen wie autoimmune Erkrankungen sein (■ Tab. 1). Dabei ist den Ursachen aller Urtikariaformen einschließlich der CSU gemeinsam, dass die klinischen Symptome der Erkrankung durch die Degranulation der Mastzellen (MZ) in der Haut entstehen. MZ schütten nach ihrer Aktivierung Histamin und andere proinflammatorische Mediatoren aus, mit der Folge einer Aktivierung der sensorischen Nerven sowie Vasodilatation und erhöhter Plasmaextravasation der Hautgefäße. Klinisch resultieren Pruritus, Reflexerythem und Quaddeln (■ Tab. 1; [2]).

Bisher ist für die Mehrzahl der Ursachen der CSU nicht geklärt, welche MZ-aktivierenden Signale hierbei relevant sind. Neben der „klassischen“ IgE-Rezeptor-, IgE- und Umweltallergen-vermittelten MZ-Aktivierung (die bei der CSU keine oder nur sehr selten eine Rolle spielt), sind zahlreiche weitere Mechanismen der MZ-Aktivierung bekannt, z. B. die endogene MZ-Aktivierung durch aktivierte Komplementfaktoren, Endothelin-1 und Neuropeptide oder auch die exogene MZ-Aktivierung durch Bakterien (■ Abb. 1). Die Rolle und Relevanz dieser MZ-aktivierenden Faktoren für die Auslösung von urtikariellen Beschwerden bleibt bisher jedoch unklar [2]. Obwohl aufgrund ihres eindeutigen klinischen Beschwerdebildes, der Anamnese sowie der typischen Hautveränderungen

Chronic spontaneous urticaria · An autoimmune disease?

Abstract

The identification of the causes of chronic spontaneous urticaria (CSU) is difficult. The recognition of functional autoantibodies against Fc ϵ RI and/or against IgE in some patients with CSU led to the concept of autoimmune etiology of the disease. Clinical and laboratory features in a subpopulation of CSU patients also point to an autoimmune etiology of the disease. This review will present and discuss the relevance of functional autoantibodies in CSU pathogenesis and their implications for treatment and prognosis.

Keywords

Autoreactivity · Autoimmune urticaria · Autoantibodies · Autologous serum skin test · Histamine release assay

Tab. 1 Klassifikation der chronischen spontanen Urtikaria (CSU) nach deren Ursache

CSU-Form	Ursache
Autoreaktive Urtikaria	Autoreaktivität Autoimmunität Andere
Infekturtikaria	Chronischer Infekt
Intoleranzurtikaria	Intoleranz/Pseudoallergie
Urtikaria anderer Ursache	Allergie Andere
CSU unbekannter Ursache	Unbekannt

die Diagnose einer Urtikaria in der Regel sicher und einfach zu stellen ist, müssen weitere Differenzialdiagnosen bedacht werden. Hier sollte von einer Urtikaria die neutrophile urtikarielle Dermato-se (NUD) abgegrenzt werden. NUD geht klinisch ebenfalls mit Quaddelbildung einher, in der Hautbiopsie lässt sich hingegen ein neutrophiles dermales Infiltrat ohne Vaskulitis und ohne deutliches Ödem nachweisen. NUD geht häufig mit Allgemeinsymptomatik (Fieber, Arthralgien) einher, spricht nicht auf übliche antihistaminische Therapie an und ist oft mit systemischen Erkrankungen wie Still-Syndrom, Schnitzler-Syndrom und Lupus erythematodes assoziiert [3].

Autoimmunurtikaria – was ist das?

Im Jahr 1988 wurden bei CSU-Patienten erstmals IgG- und IgM-Antikörper, die gegen IgE gerichtet sind, nachgewiesen und das Konzept der Autoimmunurtikaria (AiU) entwickelt. Das Phänomen einer „allergieähnlichen“ Reaktion nach intrakutaner Injektion von autologem Serum bei CSU-Patienten wurde bereits im Jahr 1946 von Malmors beschrieben. Grattan et al. [6] zeigten bei CSU-Patienten mit einem positiven autologen Serumtest (ASST), d. h. einer Quaddel nach intrakutaner Injektion von autologem Serum, eine Aktivierung der kutanen MZ im Injektionsbereich. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass bei einem Teil der ASST-positiven CSU-Patienten Autoantikörper gegen Fc ϵ RI und/oder gegen IgE vorliegen [5]. Durch verschiedene Arbeitsgruppen wurde die Funktionalität der Antikörper gezeigt und die Hypothese der Urtikaria als Autoimmunerkrankung untermauert [7, 8, 9].

Autoimmunurtikaria – wie wird sie diagnostiziert?

Eine AiU wird mithilfe von Hauttestungen, Autoantikörpernachweisverfahren und Zellaktivierungsassays nachgewiesen.

Autologer Serumtest

Bei den Hauttestungen hat sich der ASST bewährt, da er durch den geringen Aufwand gut im klinischen Alltag durchführbar ist. Aus Vollblut, in einem Röhrchen ohne Gerinnungsbeschleuniger entnommen, wird Serum gewonnen und intrakutan (50 μ l) im Bereich des volaren Unterarms injiziert. Histamin- und Kochsalzlösung dienen als Positiv- bzw. Negativkontrolle. Die Ablesung erfolgt 30 min nach der Testung. Die Reaktion wird als positiv gewertet, wenn die Seruminjektion zu einer roten Quaddel führt, deren Durchmesser $\geq 1,5$ mm beträgt bzw. den Durchmesser der Kochsalzquaddel um $\geq 1,5$ mm übertrifft [2, 10].

Ein positives Ergebnis der Testung weist einen direkten oder indirekten MZ-aktivierenden Effekt des Serums nach und beweist, dass bei dem Patienten ein zirkulierender MZ-Aktivator vorliegt. Man spricht daher bei einem positiven ASST-Ergebnis auch von einer autoreaktiven Urtikaria (ArU; [11]). Das Vorliegen von MZ-aktivierenden Autoantikörpern ist damit jedoch nicht direkt nachgewiesen, und die Diagnose einer AiU darf aufgrund eines positiven ASST noch nicht gestellt werden, da eine Autoantikörper-unabhängige MZ-Aktivierung nicht auszuschließen ist. Die AiU stellt damit eine Unterform der ArU dar (■ **Abb. 2**), die bei ASST-positiven Patienten mittels Autoantikörper-Nachweisverfahren und Zellaktivierungsassay bestätigt wird.

Bei CSU-Patienten mit einem positiven ASST kommt es zu einer Aktivierung der kutanen MZ im Injektionsbereich

Der ASST ist durch den geringen Aufwand gut im klinischen Alltag durchführbar

Ein positives Ergebnis der Testung beweist, dass bei dem Patienten ein zirkulierender MZ-Aktivator vorliegt

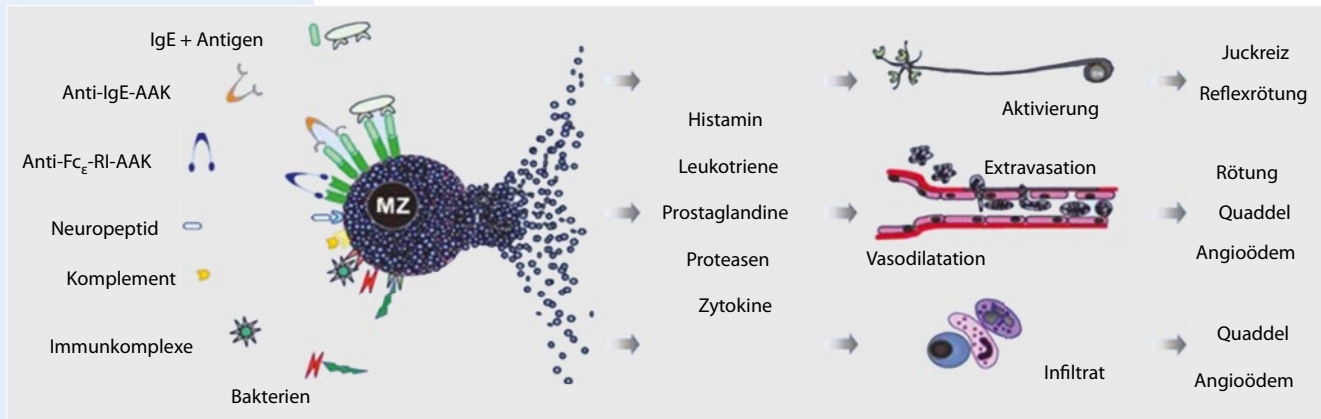


Abb. 1 ▲ Mechanismen der Aktivierung und Effektorfunktion von Hautmastzellen (MZ). (Aus [2])

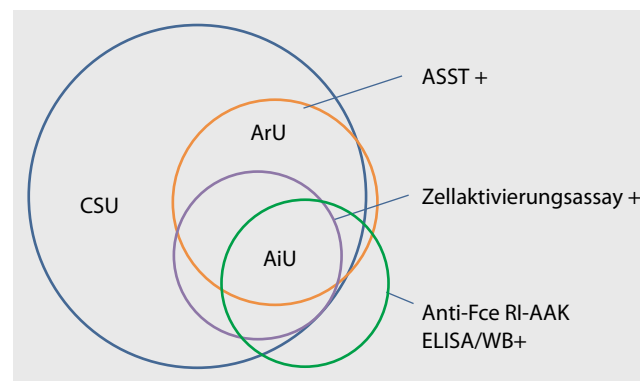


Abb. 2 ◀ Die autoimmune Urtikaria (AiU) ist eine Unterform der auto-reaktiven Urtikaria (ArU). ArU ist eine Unterform der chronischen spontanen Urtikaria (CSU). ASST autologer Serumtest, AAK Autoantikörper. (Aus [2])

Autoantikörper gegen Fc_εRI und gegen IgE werden mittels ELISA und/oder Western-Blot nachgewiesen

Die Funktionalität der Autoantikörper wird durch die Messung der von Fc_εRI-exprimierenden Zellen freigesetzten Mediatoren nachgewiesen

Die Zellaktivierungsassays sind nicht standardisiert, aufwendig und nur in wenigen Laboren etabliert

Autoantikörpernachweisverfahren

Autoantikörper gegen Fc_εRI und gegen IgE werden mittels ELISA und/oder Western-Blot nachgewiesen. Beide Verfahren erlauben eine quantitative Beurteilung der Autoantikörpertiter im Serum, sind jedoch zeit-, kosten- und arbeitsaufwendig, bisher nicht standardisiert und nur in wenigen spezialisierten Zentren etabliert und verfügbar. Auch kann keine Aussage über die Funktionalität der detektierten Autoantikörper getroffen werden. Hierfür müssen Zellaktivierungsassays durchgeführt werden [6].

Zellaktivierungsassay

Die Funktionalität der Autoantikörper wird durch die Messung der von Fc_εRI-exprimierenden Zellen freigesetzten Mediatoren nachgewiesen. Hierzu werden in den meisten Fällen humane Basophile verwendet. Nach deren Stimulation mit Patientenserum wird das freigesetzte Histamin oder die Expression von Aktivierungsmarkern gemessen [12]. Seltener kommen andere Fc_εRI+-Zellen zum Einsatz wie humane Haut-MZ. Durch die Verwendung von Zellen, deren Fc_εRI entweder mit IgE beladen oder nicht beladen sind, ist eine Differenzierung zwischen Anti-Fc_εRI- und Anti-IgE-Autoantikörper, die nur IgE beladene Zellen aktivieren, möglich. Die Zellaktivierungsassays sind analog zu dem Autoantikörper-Nachweisverfahren nicht standardisiert, aufwendig und nur in wenigen Laboren etabliert.

Zusammenfassend erfolgt die Diagnosestellung einer AiU und/oder ArU wie folgt: Der ASST als ein Screeningverfahren dient der Identifikation einer ArU. Die Diagnose der AiU als Unterform der ArU darf nur bei Nachweis der Anti-Fc_εRI-Autoantikörper und/oder Anti-IgE-Autoantikörper und ihrer mastzellaktivierenden Effekte (ASST und Zellaktivierungsassay) gestellt werden. Der Zellaktivierungsassay und Autoantikörpernachweis sind aktuell Speziallaboren vorbehalten. Andere Antikörperbestimmungen stehen für die Routineanwendung noch nicht zur Verfügung. Für die Praxis stellt der ASST die größte Bedeutung dar.

Autoimmunurtikaria – existiert sie wirklich?

Untersuchungen von Grattan et al., bei denen Plasma von einem CSU-Patienten mit funktionellen Antikörpern intradermal in die Haut eines gesunden Probanden mit negativen ASST injiziert wurde und dadurch eine Quaddel entstand, veranschaulichen die Vorstellung einer autoimmunen Genese. Abgesehen hiervon gibt es eine Vielzahl an klinischen und laborchemischen Untersuchungen, die das Konzept der Autoimmunurtikaria unterstützen, jedoch andere die einen autoimmunen Pathomechanismus nicht belegen können [14]. Dies soll im Folgenden näher beleuchtet werden.

Detektion weiterer Autoantikörper in der Modellvorstellung der Autoimmunerkrankung

Neben dem Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern konnten weitere, potenziell an der Autoimmunurtikaria beteiligte Autoantikörper detektiert werden, was das Konzept „Autoimmunurtikaria“ stützt. Im Serum von CSU-Patienten konnten Anti-Fc ϵ R2/CD23-Autoantikörper nachgewiesen werden, welche die Mastzelldegranulation indirekt über die Freisetzung von „Major-Basic-Proteinen“ aus Eosinophilen bedingen und möglicherweise eine Rolle bei der autoimmunen Urtikaria spielen [13]. Bei CSU-Patienten treten außerdem Autoantikörper gegen Endothelzellen auf und IgE-Autoantikörper, die gegen Schilddrüsenperoxidase gerichtet sind [14, 15, 16, 17]. Altrichter et al. [18] zeigten einen neuen Ansatz zum Pathomechanismus einer Untergruppe der CSU, bei der IgE-Antikörper gegen Thyreoperoxidase eine „autoallergische“ Mastzellaktivierung bedingen können.

Klinisches Bild der Autoimmunurtikaria

Für eine autoimmune Genese der CSU bei einem Teil der betroffenen Patienten spricht auch deren klinisches Erscheinungsbild, das sich durch eine stärkere Krankheitsaktivität auszeichnet. In zahlreichen Studien wurde versucht, das klinische Bild der Autoimmunurtikaria näher zu charakterisieren. Dabei zeigen Patienten mit einem positiven ASST mehr systemische Symptome und einen höheren Bedarf an Antihistaminika [19, 20, 21]. Auch eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität, längere Krankheitsdauer, höhere Anzahl an Quaddeln, größerer Quaddeldurchmesser, höherer Juckreizscore und häufigeres Auftreten von Angioödem wurden beschrieben [10, 19, 22, 23, 24]. Dies konnte jedoch nicht in allen Studien bestätigt werden [10, 19, 24, 25]. Eine Assoziation zwischen positivem ASST und Alter, Geschlecht oder Alter bei Beginn der Erkrankung konnte keine der Studien zeigen [10]. Insgesamt geben die oben genannten Studien einen Hinweis auf eine stärkere Krankheitsausprägung bei CSU-Patienten mit einer autoreaktiven Genese. Kontrollierte klinische Studien an einem großen Patientenkollektiv fehlen bisher jedoch.

Autoimmunerkrankungen und Antikörper

Kontrovers wird in der Literatur eine Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen bei CSU-Patienten diskutiert. Berichtet wurde über ein vermehrtes Auftreten von Morbus Basedow [26], rheumatoider Arthritis [9], Zöliakie [23], Diabetes mellitus Typ I [26], Vitiligo und perniziöser Anämie [19] bei ASST-positiven CSU-Patienten. Andere Studien konnten einen solchen Zusammenhang nicht bestätigen, und systematische kontrollierte Studien an einem großen Patientenkollektiv fehlen. In einigen Untersuchungen wurden bei CSU-Patienten vermehrt Autoantikörper nachgewiesen, wie beispielsweise Rheumafaktoren oder antinukleäre Antikörper [14]. Bei CSU-Patienten mit einem positiven ASST im Vergleich zu Patienten mit einem negativen ASST konnten vermehrt IgG-anti-Thyroid-Antikörper nachgewiesen werden [10, 14, 27, 28, 29, 30]. Jedoch liegen auch hier Arbeiten vor, die diesen Zusammenhang nicht bestätigen [10, 23, 31, 32, 33]. Auch eine positive Korrelation von *Helicobacter pylori*-Infektion und positivem ASST bei CSU-Patienten wurde berichtet. Bakos et al. [27] konnten zeigen, dass viele *Helicobacter pylori*-positive Patienten zusätzlich eine Autoimmunthyreoiditis haben, und stellten deshalb die Hypothese auf, dass eine Kreuzreaktivität zwischen *Helicobacter pylori* und verschiedenen Organen – wie Haut und Schilddrüse – besteht.

Im Serum von CSU-Patienten konnten Anti-Fc ϵ R2/CD23-Autoantikörper nachgewiesen werden

Patienten mit einem positiven ASST zeigen mehr systemische Symptome und einen höheren Bedarf an Antihistaminika

Studien geben einen Hinweis auf eine stärkere Krankheitsausprägung bei CSU-Patienten mit einer autoreaktiven Genese

Bei CSU-Patienten mit positivem ASST konnten vermehrt IgG-anti-Thyroid-Antikörper nachgewiesen werden

Eine statistisch signifikante Assoziation von HLA-Klasse-II-Molekülen, verschiedenen Autoimmunerkrankungen und CSU konnte gezeigt werden

ASST-positive CSU-Patienten profitieren selbst bei niedrigen Dosierungen von Cyclosporin A

Genetische Prädisposition

Neben dem Nachweis von verschiedenen Autoantikörpern stärken immunogenetische Studien die Hypothese einer autoimmunen Genese der CSU. Eine statistisch signifikante Assoziation von HLA-Klasse-II-Molekülen, verschiedenen Autoimmunerkrankungen und CSU konnte gezeigt werden. So sind eine erhöhte „Basophilen histamine release assay“ (BHRA)-Aktivität und eine positive Antwort im ASST mit HLA-DR4 assoziiert. HLA-DR4 und DQB1*0301/4 zeigen sich bei ASST-positiven CSU-Patienten signifikant häufiger als bei ASST-negativen CSU-Patienten [14].

Therapie bei autoreaktiver und autoimmuner Urtikaria

Das Ansprechen von CSU-Patienten auf Immunsuppressiva spricht für die Hypothese eines autoimmunen Pathomechanismus. Das am besten untersuchte Immunsuppressivum, das bei der CSU zum Einsatz kommt, ist Cyclosporin A. Grattan et al. [34] zeigten bei CSU-Patienten mit einem positiven BHRA ein besseres Ansprechen auf Cyclosporin A als bei Patienten mit einem negativen BHRA. Boubouka et al. [35] zeigten, dass ASST-positive CSU-Patienten selbst bei niedrigen Dosierungen von Cyclosporin A profitieren. Durch Plasmapherese konnte eine klinische Besserung bei CSU-Patienten sowie eine Reduktion der funktionellen Antikörper und Anstieg der Basophilen im peripheren Blut erreicht werden. Sechs Wochen nach Plasmapherese zeigte sich ein klinischer Progress mit gleichzeitigem Wiederanstieg der funktionellen Antikörper und Basopenie [36]. Andere bei der CSU zum Einsatz kommende Medikamente sind **intravenöse Immunglobuline** (IVIG; [38, 39]). IVIG zeigte sich in Studien als therapeutische Option für Patienten mit therapierefraktärer autoimmuner Urtikaria. Pereira et al. [40] zeigten eine klinische Besserung bei 26 Patienten mit Reduktion der Quaddeln und Angioödem. Nach der Therapie mit IVEG zeigten die Patienten eine verminderte Reaktion im ASST. Auch O'Donnell et al. [41] berichten über ein gutes Ansprechen auf IVIG. Es wurde beschrieben, dass IVIG verschiedene Autoantikörpertiter senken kann, beispielsweise Anti-DNA, ANCA, antiintrinsic Faktor oder Anti-Thyroglobulin. Möglicherweise kann IVIG Antikörper zur Verfügung stellen, die histaminfreisetzende Autoantikörper reduzieren können. Mycophenolat Mofetil [39], Methotrexat [42], Cyclophosphamid [43], Rituximab [44] und systemische Kortikosteroide [45] wurden ebenfalls als Therapieoptionen beschrieben. Einen weiteren Therapieansatz stellt Omalizumab (Xolair) dar, ein monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E, der seit 2005 bereits für allergisches Asthma bronchiale zugelassen ist. In zahlreichen Studien wurde ein gutes Ansprechen bei chronischer spontaner Urtikaria, unter anderem auch autoimmuner und autoreaktiver Urtikaria berichtet. Es konnte gezeigt werden, dass Omalizumab zu einer Reduktion von freiem IgE und der FcεRI-Expression auf Mastzellen und Basophilen führt. Eine Quervernetzung des IgE-Rezeptors durch Autoantikörper wird reduziert und dadurch eine Reduktion der Symptome bedingt [14, 46, 47, 48, 49]. Kritisch zu betrachten ist, dass die Behandlung mit diesen Medikamenten in vielen Studien oftmals nicht placebokontrolliert erfolgte und/oder der Vergleich zwischen ASST-positiven und -negativen Patienten fehlt. Weiter gestützt wird die Hypothese der autoimmunen Genese durch Staubach et al. [21], die in einer placebokontrollierten klinischen Studie zeigen, dass ASST-positive Patienten, nicht aber ASST-negative CSU-Patienten, von einer **intramuskulären autologen Vollblutinjektion** mit einer Reduktion der Krankheitsaktivität, einer Reduktion des Antihistaminikabedarfs und einer Verbesserung der Lebensqualität profitieren.

Fragen aus der Praxis

Zahlreiche internationale Forschungsbemühungen der letzten Jahre haben das Konzept „Autoimmunurtikaria“ hinsichtlich relevanter Pathomechanismen, klinischer Charakteristika und therapeutischer Konsequenzen in Ansätzen beleuchtet.

Folgende Fragestellungen sind weiterhin unklar:

- Der genaue Pathomechanismus ist nicht bekannt. Welche zirkulierenden, mastzellaktivierenden Signale werden neben Anti-FcεRI und/oder Anti-IgE exprimiert, und welche dieser Signale sind für die Auslösung von Symptomen bei Patienten mit Autoimmunurtikaria und bei Patienten mit autoreaktiver Urtikaria verantwortlich?
- Wie können Patienten mit autoimmunen CSU rasch und sicher identifiziert werden?
- Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Diagnose Autoimmunurtikaria für die Therapie?

- Was sind mögliche alternative diagnostische Optionen, bzw. wie können bestehende Tests optimiert, präzisiert und standardisiert werden? Welche klinischen Biomarker gibt es, um die Autoimmunurtikaria klinisch von anderen Unterformen der chronischen spontanen Urtikaria abgrenzen zu können, und gibt es diesbezüglich Unterschiede zwischen Autoimmunurtikaria und autoreaktiver Urtikaria?
- Welches sind mögliche ursachengerichtete kurative Therapieoptionen bei Patienten mit Autoimmunurtikaria und autoreaktiver Urtikaria?

Zur Beantwortung der Fragen sind prospektive, multizentrische, länderübergreifende, randomisierte, placebokontrollierte Studien an einem großen Patientenkollektiv notwendig.

Fazit für die Praxis

- Die chronische spontane Urtikaria kann verschiedene Ursachen haben, unter anderem Autoaktivität. Hierbei führen zirkulierende Mastzellaktivatoren in der Haut zur Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren und damit zur Auslösung von Beschwerden. Die ArU lässt sich durch einen positiven ASST (intrakutane Injektion von autologem Serum) einfach, sicher und schnell diagnostizieren.
- Bei einem positiven ASST und Nachweis von Autoantikörpern gegen IgE oder dessen Rezeptor und durch Nachweis einer Mastzellaktivierung im Zellaktivierungsassay kann die Diagnose einer AiU gestellt werden.
- Die AiU zeigt im Vergleich zu den anderen Formen der chronischen Urtikaria meist einen schwereren Verlauf.

Korrespondenzadresse

Dr. N. Schoepke

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Allergie-Centrum-Charité,
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
nicole.schoepke@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Abajian, M. Maurer und N. Schoepke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al (2009) EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 64:1417–1426
2. Maurer M, Metz M, Magerl M et al (2004) Autoreaktive Urtikaria und Autoimmunurtikaria. *Hautarzt* 55:350–356
3. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D (2009) Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine* 88(1):23–31
4. Greaves M (2002) Autoimmune urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 23:171–183
5. Hide M, Francis DM, Grattan CE 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
6. Grattan CE, Boon AP, Eady RA et al (1990) The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late-phase reactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 93:198–204
7. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP et al (1997) Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 99:461–465
8. Tanus T, Atkins PC, Zweiman B (1996) Comparison of serum histamine-releasing activity and clinical manifestations in chronic idiopathic urticaria. *Clin Diagn Lab Immunol* 3:135–137
9. Zuberbier T, Henz BM, Fiebiger E et al (2000) Anti-FcεpsilonR1α serum autoantibodies in different subtypes of urticaria. *Allergy* 55:951–954
10. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M et al (2009) EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 64:1256–1268
11. Tedeschi A, Airaghi L, Lorini M et al (2003) Chronic urticaria: a role for newer immunomodulatory drugs? *Am J Clin Dermatol* 4:297–305

12. Grattan CE, Francis DM, Hide M et al (1991) Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 21:695–704
13. Puccetti A, Bason C, Simeoni S et al (2005) In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonRII/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy* 35:1599–1607
14. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M et al (2013) EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 68:27–36
15. Grattan CE, D'Cruz DP, Francis DM et al (1995) Antiendothelial cell antibodies in chronic urticaria. *Clin Exp Rheumatol* 13:272–273
16. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D et al (2011) IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase – a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* 6:e14794
17. Tedeschi A, Lorini M, Asero R (2001) Anti-thyroid peroxidase IgE in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 108:467–468
18. Altrichter A, Peter H-J, Pisarevskaja D et al (2011) IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase – a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS ONE* 6(4):e14794
19. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM et al (1999) Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-Fc epsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 40:443–450
20. Metz M, Gimenez-Arnau A, Borzova E et al (2009) Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 123:705–706
21. Staubach P, Onnen K, Vonend A et al (2006) Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology* 212:150–159
22. Alyasin S, Hamidi M, Karimi AA et al (2011) Correlation between clinical findings and results of autologous serum skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *South Med J* 104:111–115
23. Caproni M, Volpi W, Giomi B et al (2004) Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta Derm Venereol* 84:288–290
24. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L et al (2002) Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 27:29–31
25. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M et al (2006) Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 154:294–298
26. Asero R, Orsatti A, Tedeschi A et al (2005) Autoimmune chronic urticaria associated with type 1 diabetes and Graves' disease. *J Allergy Clin Immunol* 115:1088–1089
27. Bakos N, Hillander M (2003) Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 42:613–615
28. O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT et al (2005) Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 153:331–335
29. Asero R (2003) Sex differences in the pathogenesis of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 111:425–426
30. Magen E, Mishal J, Schlesinger M et al (2007) Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter* 12:567–571
31. Kulthanan K, Jiamton S, Gorvanich T et al (2006) Autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria: prevalence, correlation and clinical implications. *Asian Pac J Allergy Immunol* 24:201–206
32. Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E et al (2000) Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Invest Allergol Clin Immunol* 10:342–345
33. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F et al (2005) The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 60:256–258
34. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM et al (2000) Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic „idiopathic“ urticaria. *Br J Dermatol* 143:365–372
35. Boubouka CD, Charissi C, Kouimintzis D et al (2011) Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: a one-year follow-up. *Acta Derm Venereol* 91:50–54
36. Grattan CE, Francis DM, Slater NG et al (1992) Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 339:1078–1080
37. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK et al (1998) Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 138:101–106
38. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I et al (2007) Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 39:237–242
39. Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E et al (2006) Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol* 45:1224–1227
40. Pereira C (2007) Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 39(7):237–242
41. O'Donnell BF (1998) Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 138:101–106
42. Perez A, Woods A, Grattan CE (2010) Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol* 162:191–194
43. Asero R (2005) Oral cyclophosphamide in a case of cyclosporin and steroid-resistant chronic urticaria showing autoreactivity on autologous serum skin testing. *Clin Exp Dermatol* 30:582–583
44. Chakravarty SD, Yee AF, Paget SA (2011) Rituximab successfully treats refractory chronic autoimmune urticaria caused by IgE receptor autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 128:1354–1355
45. Asero R, Tedeschi A (2010) Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 20:386–390
46. Al-Ahmad M (2010) Omalizumab therapy in three patients with chronic autoimmune urticaria. *Ann Saudi Med* 30(6):478–481
47. Altman K (2013) Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clinic Rev Allergy Immunol* 45:47–62
48. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ et al (2008) Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 122:569–573
49. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J et al (2013) Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 368:924–935

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Bei dem Konzept der Autoimmunurtikaria spielen folgende Antikörper eine Rolle:

- ☐ IgE und/oder IgM-Antikörper gegen IgA
- ☐ IgG und/oder IgM-Antikörper gegen IgG
- ☐ IgE und/oder IgM-Antikörper gegen IgE
- ☐ IgG und/oder IgM-Antikörper gegen IgE
- ☐ IgE und/oder IgM-Antikörper gegen IgG

? Sie möchten bei Ihrer Patientin eine autoreaktive Urtikaria diagnostizieren. Welche Untersuchung führen Sie hierfür durch?

- ☐ Skin-Prick-Test
- ☐ ANA-Bestimmung
- ☐ Autologer Serumtest (ASST)
- ☐ Dermographismus
- ☐ Gesamt-IgE-Bestimmung

? Bei dem Autoantikörper-Nachweisverfahren ...

- ☐ wird die Funktionalität der Autoantikörper bestimmt.
- ☐ werden Autoantikörper gegen FcεRI und gegen IgE nachgewiesen.
- ☐ wird autologes Blut intrakutan injiziert.
- ☐ werden Mediatoren wie Histamin freigesetzt.
- ☐ handelt es sich um ein Screeningverfahren.

? Bei der chronischen spontanen Urtikaria ...

- ☐ treten die urtikariellen Beschwerden per Definition täglich auf.
- ☐ besteht die urtikarielle Symptomatik per Definition kürzer als 4 Wochen.
- ☐ treten die urtikariellen Beschwerden per Definition nach mechanischer Reizung auf.
- ☐ besteht die urtikarielle Symptomatik per Definition länger als 6 Wochen.

- ☐ halten die urtikariellen Beschwerden laut Definition länger als 24 h an.

? Zu der Klassifikation der chronischen spontanen Urtikaria entsprechend ihrer Ursache zählt die ...

- ☐ Kälteurtikaria.
- ☐ Wärmeurtikaria.
- ☐ autoreaktive Urtikaria.
- ☐ Urticaria factitia.
- ☐ cholinergische Urtikaria.

? Sie führen in Ihrer Praxis einen ASST durch. Welche der folgenden Aussagen ist bei der Durchführung zutreffend?

- ☐ Die Injektion erfolgt intrakutan.
- ☐ Heterologes Serum wird injiziert.
- ☐ Die Ablesung erfolgt typischerweise nach 15 min.
- ☐ Eine Negativ- und/oder Positivkontrolle werden nicht benötigt.
- ☐ Für die Auswertung des Tests wird der Erythemdurchmesser ausgemessen.

? Sie möchten bei Ihrem Patienten mit CSU die Diagnose einer autoimmunen bzw. einer autoreaktiven Urtikaria ausschließen bzw. bestätigen und führen dazu die zur Verfügung stehenden Tests durch. Welche der folgenden Aussagen können Sie bei der Beurteilung dieser Untersuchungen treffen?

- ☐ Bei einem positiven ASST kann die Diagnose Autoimmunurtikaria gestellt werden.
- ☐ Bei dem Nachweis von Anti-FcεRI-Autoantikörpern und/oder Anti-IgE-Autoantikörpern kann die Diagnose autoreaktive Urtikaria gestellt werden.
- ☐ Mittels Funktionalitätsnachweis (Zellaktivierungsassay) kann die Diagnose einer autoreaktiven Urtikaria gestellt werden.

- ☐ Die Diagnose einer Autoimmunurtikaria darf nur bei Nachweis der Anti-FcεRI-Autoantikörper und/oder Anti-IgE-Autoantikörper und ihrer Mastzell-aktivierenden Effekte (ASST und Zellaktivierungsassay) gestellt werden.
- ☐ Die autoreaktive Urtikaria ist eine Unterform der Autoimmunurtikaria.

? Bei allen Urtikariaformen ...

- ☐ werden die Symptome durch mechanische Reizung hervorgerufen.
- ☐ entstehen die klinischen Symptome durch die Degranulation von Mastzellen in der Haut.
- ☐ ist Cyclosporin A das Mittel der ersten Wahl.
- ☐ treten entweder nur Quaddeln oder nur Angioödem auf.
- ☐ sollten umfangreiche diagnostische Untersuchungen zur Ursachensuche durchgeführt werden.

? Sie haben bei Ihrer Patientin einen ASST durchgeführt. Wie beurteilen Sie diesen Test? Die Reaktion wird als positiv gewertet, wenn ...

- ☐ die seruminduzierte Quaddel den gleichen Durchmesser der Histaminquaddel aufweist.
- ☐ der Durchmesser der seruminduzierten Quaddel $\geq 0,5$ mm beträgt bzw. den Durchmesser der Kochsalzquaddel um $\geq 0,5$ mm übertrifft.
- ☐ die seruminduzierte Quaddel den gleichen Durchmesser der Kochsalzquaddel aufweist.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

- ☐ der Durchmesser der seruminduzierten Quaddel $\geq 1,5$ mm beträgt bzw. den Durchmesser der Kochsalzquaddel um $\geq 1,5$ mm übertrifft.
- ☐ eine histamininduzierte Quaddel entsteht, ohne dass eine Kochsalzquaddel entsteht.

? In Ihrer Praxis sehen Sie seit ungefähr 2 Jahren einen Patienten mit ausgeprägter CSU ohne bekannte Ursache. Zur weiteren Diagnostik untersuchen Sie neben den Aspekten der infekassozierten und intoleranzassozierten Urtikaria auch die Möglichkeit einer autoimmunen/autoreaktiven Urtikaria. Bei der Durchführung der unterschiedlichen Testverfahren ist zu berücksichtigen, dass...

- ☐ der Zellaktivierungsassay ein standardisierter, einfach durchzuführender, leicht verfügbarer Test ist.
- ☐ der Nachweis von AAK gegen $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ mittels ELISA durchgeführt wird und standardisiert, preisgünstig und in vielen Zentren etabliert ist.
- ☐ der ASST mit geringem Aufwand auch im klinischen Alltag durchführbar ist.
- ☐ der Nachweis von Autoantikörpern gegen $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ mittels Western-Blot durchgeführt wird und standardisiert, preisgünstig und in vielen Zentren etabliert ist.
- ☐ bei einem positiven ASST zur Diagnosestellung einer autoimmunen Urtikaria keine Bestätigung mittels Autoantikörper-

Nachweisverfahren und Zellaktivierungsassay durchgeführt werden muss.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.



e. Akademie – Automatische Übermittlung Ihrer CME-Punkte an die Ärztekammer

Die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte können auf Ihren Wunsch hin direkt an die Ärztekammer übermittelt werden.

So einfach geht's:

➤ Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN) hinterlegen

Möchten Sie Ihre in der e.Akademie gesammelten CME-Punkte direkt an Ihre Ärztekammer übermitteln, hinterlegen Sie Ihre EFN bitte bei der Registrierung. Wenn Sie bereits registriert sind, können Sie Ihre EFN jederzeit unter dem Punkt *Meine Daten* nachtragen. Ihre CME-Punkte werden ab sofort automatisch an Ihre Ärztekammer übermittelt.

➤ Weitere Informationen

Weitere Informationen zur elektronischen Punkteübermittlung der Bundesärztekammer finden Sie unter www.eiv-fobi.de.

Teilnehmen und weitere Informationen unter:
springermedizin.de/eAkademie

Unser Tipp: Noch mehr Fortbildung bietet das e.Med-Komplettpaket. Hier stehen Ihnen in der e.Akademie alle Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin zur Verfügung.

Testen Sie e.Med gratis und unverbindlich unter
springermedizin.de/eMed