

S3-Leitlinie

Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Urtikaria

AWMF-Register-Nr.: 013-028, 2022

ICD-10 Code: L50.-

Schlagworte: Urtikaria, Leitlinie, Quaddel, Angioödem, Konsensus,
evidenzbasiert, Diagnostik, Therapie

Zitation der Leitlinie:

Zuberbier et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Urtikaria, adaptiert von der internationalen S3-Leitlinie, 2022. AWMF-Leitlinienregister (013-028).

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. Torsten Zuberbier (klinische Koordination)

Prof. Dr. Alexander Nast (methodische Koordination)

Stand: 01/02/2022

Gültig bis: 31/01/2025

S3-Leitlinie: Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Urtikaria

AUTOREN:

Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, Brehler R, Brockow K, Dressler C, Fluhr J, Gaskins M, Hamelmann E, Kühne K, Merk H, Mülleneisen NK, Nast A, Olze H, Ott H, Pleimes M, Ruëff F, Staubach-Renz P, Wedi B*, Maurer M*

*Geteilte Letztautorenschaft

Affiliationen: siehe Tabelle 9

BASIEREND AUF:

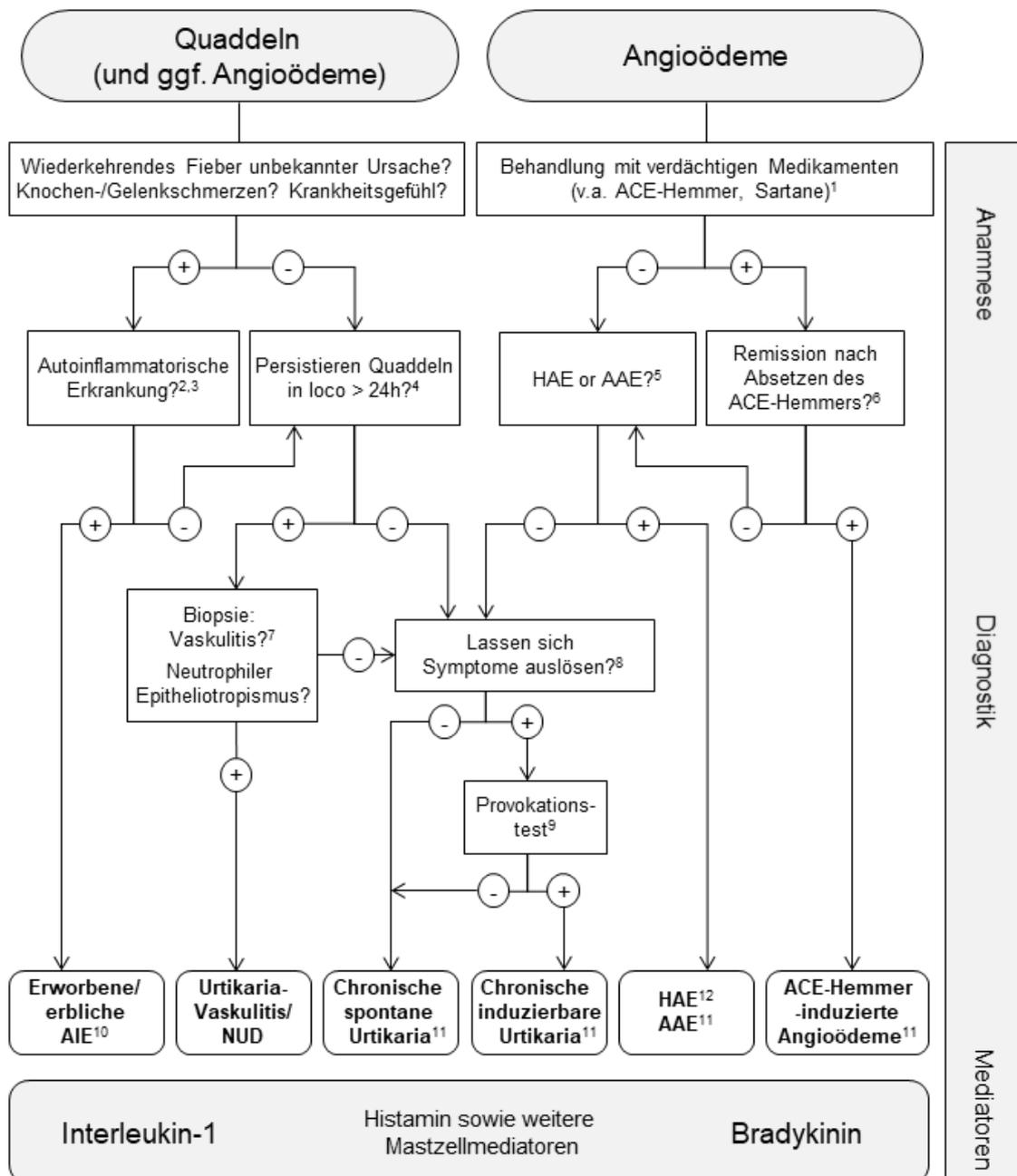
Beim Verfassen dieser Leitlinie haben die Autoren:innen auf einer Vorversion (vor dem Peer Review) der folgenden Publikation aufgebaut und diese außerdem adaptiert, neu zusammengesetzt und übersetzt: Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, Ballmer-Weber B, Bangert C, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brockow K, Brzoza Z, Chong Neto HJ, Church MK, Criado PR, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Fonacier L, Gaskins M, Gáspár K, Gelincik A, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Grosber M, Hamelmann E, Hébert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Kessel A, Kocatürk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Lauerma A, Leslie TA, Magerl M, Makris M, Meshkova RY, Metz M, Micallef D, Mortz CG, Nast A, Oude-Elberink H, Pawankar R, Pigatto PD, Ratti Sisa H, Rojo Gutiérrez MI, Saini SS, Schmid-Grendelmeier P, Sekerel BE, Siebenhaar F, Siiskonen H, Soria A, Staubach-Renz P, Stingeni L, Sussman G, Szegedi A, Thomsen SF, Vadasz Z, Vestergaard C, Wedi B, Zhao Z, Maurer M. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2021 Sep 18. Deren finale Fassung ist unter <https://doi.org/10.1111/all.15090> veröffentlicht und steht zudem auf der Webseite des European Dermatology Forum (<https://www.edf.one/home/Guidelines/Guidelines.html>) zur Verfügung (lizenzieren unter CC BY NC 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

INTERESSENKONFLIKTERKLÄRUNGEN:

Für die Autor:innen der deutschen Version: Siehe Leitlinienreport der deutschen Adaptation auf www.awmf.org. Für die Autor:innen der internationalen Version: Siehe Methods Report EuroGuiDerm Guideline (Dressler C, Nast A, Gaskins M. Methods Report. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Available at: [https://www.edf.one/dam/jcr:188170b4-f8f9-4fb2-8685-3d9015c1dfbc/Urticaria_2021_MR%20\(1\).pdf](https://www.edf.one/dam/jcr:188170b4-f8f9-4fb2-8685-3d9015c1dfbc/Urticaria_2021_MR%20(1).pdf) [letzter Zugriff: 30.11.2021])

Übersicht der wichtigsten Empfehlungen

Diagnostischer Algorithmus für Patient:innen, die sich mit Quaddeln und/oder Angioödemem mit > 6 Wochen Dauer vorstellen



Legende: AAE: erworbenes Angioödem aufgrund eines C1-Inhibitor-Mangels; ACE-Inh: Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor bzw. Hemmer; AE: Angioödem; AIE: autoinflammatorische Erkrankung; HAE: hereditäres Angioödem; NUD: neutrophile urtikarielle Dermatose

¹ Neben ACE-Hemmern sind Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker (Sartane), Dipeptidylpeptidase-IV-Inhibitoren (Gliptine) und Neprilysin-Inhibitoren als Auslöser von Angioödem beschrieben worden, jedoch wesentlich seltener

² Die Patient:innen sollten nach einer detaillierten Familienanamnese und dem Alter des Krankheitsbeginns gefragt werden

³ Test auf erhöhte Entzündungsmarker (C-reaktives Protein, Erythrozyten Sedimentationsrate), Test auf Paraproteinämie bei Erwachsenen, Suche nach Anzeichen von neutrophilen-reichen Infiltraten in der Hautbiopsie; Bei Verdacht Durchführung einer Genmutationsanalyse für erbliche periodische Fiebersyndrome (z. B. Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom).

⁴ Die Patient:innen sollten gefragt werden: „Wie lange hält jede einzelne Quaddel an?“

⁵ Testung auf Komplement C4, C1-INH-Spiegel und -Funktion; zusätzlich auf C1q- und C1-INH-Antikörper, wenn der Verdacht auf ein AAE besteht; eine Genmutationsanalyse ist indiziert, wenn frühere Tests unauffällig waren, aber die Krankengeschichte der Patient:innen auf ein hereditäres Angioödem hindeutet.

⁶ Die Remission sollte innerhalb weniger Tage eintreten, in seltenen Fällen bis zu 6 Monate nach Absetzen des ACE-Hemmers.

⁷ Zeigt die Biopsie der läsionalen Haut eine Schädigung der kleinen Gefäße in der papillären und retikulären Dermis und/oder fibrinoide Ablagerungen an perivaskulären und interstitiellen Stellen, die auf eine urtikarielle Vaskulitis hinweisen?

⁸ Die Patient:innen sollten gefragt werden: „Können Sie Ihre Quaddeln gezielt auslösen? Können Sie Ihre Quaddeln hervorbringen?“

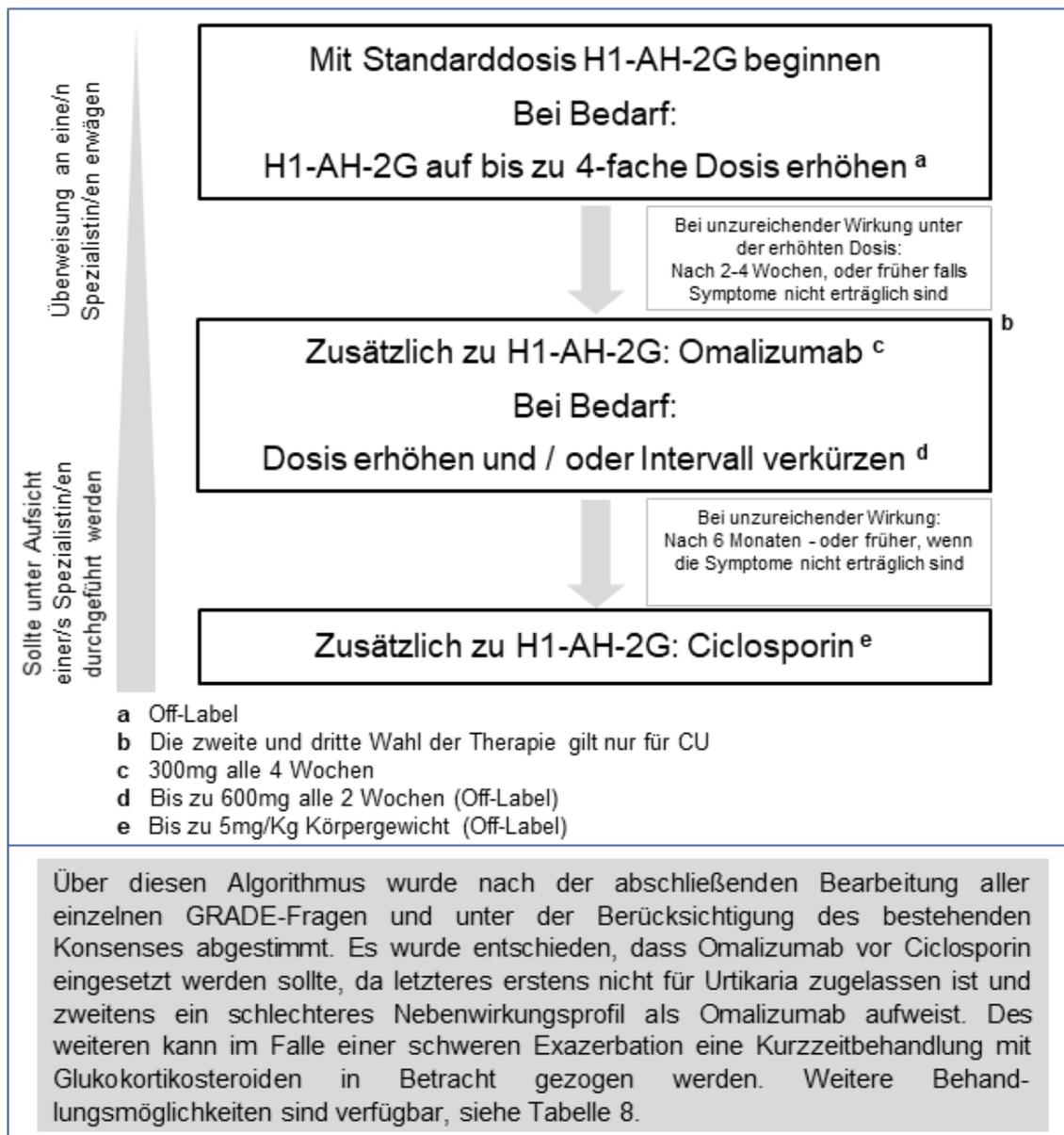
⁹ Bei Patient:innen mit einer Anamnese, die auf eine induzierte Urtikaria hinweist, sollten standardisierte Provokationstestungen gemäß den internationalen Konsens-Empfehlungen³⁵ durchgeführt werden.

¹⁰ Zu den erworbenen autoinflammatorischen Syndromen gehören das Schnitzler-Syndrom sowie die systemisch auftretende juvenile idiopathische Arthritis (sJIA) und der Morbus Still (AOSD) im Erwachsenenalter; zu den erblichen autoinflammatorischen Syndromen gehören die Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome („cryopyrin-associated periodic syndrome“, CAPS) wie das familiäre Kälte-induzierte autoinflammatorische Syndrom („familial cold autoinflammatory syndrome“, FCAS), das Muckle-Wells-Syndrom (MWS) und die neonatal beginnende multisystemische entzündliche Erkrankung („neonatal onset multisystem inflammatory disease“, NOMID), seltener das Hyper-IgD-Syndrom (HIDS) und das Tumor-Nekrosefaktor-Rezeptor-alpha-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS).

¹¹ In einigen seltenen Fällen ist das rezidivierende Angioödem weder Mastzellmediator- noch Bradykininvermittelt, und die zugrunde liegenden Pathomechanismen bleiben unbekannt. Diese seltenen Fälle werden von einigen Autoren als „idiopathisches Angioödem“ bezeichnet.

¹² Es sind mehrere Subtypen des HAE bekannt: HAE-1: Hereditäres Angioödem aufgrund eines C1-Inhibitor-Mangels; HAE-2: Hereditäres Angioödem aufgrund einer C1-Inhibitor-Dysfunktion; HAE nC1-INH: Hereditäres Angioödem mit normalen C1-Inhibitor-Spiegeln, entweder aufgrund einer Mutation in FXII (Faktor 12), ANGPT1 (Angiopoietin-1), PLG (Plasminogen), KNG1 (Kininogen), MYOF (Myoferlin) und HS3ST6 (Heparansulfat-Glucosamin 3-O-Sulfotransferase 6) oder unbekannt.

Empfohlener Behandlungsalgorithmus für Urtikaria



Legende: CU: chronische Urtikaria; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; H1-AH-2G: H1-Antihistaminikum der 2. Generation.

Therapie der ersten Wahl: H1-Antihistaminika der 2. Generation = Hohe Qualität der Evidenz; Geringe Kosten und weltweite Verfügbarkeit (z.B. gibt es moderne H1-Antihistaminika der 2. Generation auch in Entwicklungsländern meist günstiger als alte sedierende Antihistaminika); einmalige Gabe pro Tag möglich, da ihre Halbwertszeit viel länger ist; sehr gutes Sicherheitsprofil; gute Wirksamkeit.

Therapie der zweiten Wahl: Die zusätzliche Gabe von Omalizumab zu den H1-Antihistaminika der 2. Generation = Hochwertige Evidenz; sehr gutes Sicherheitsprofil, sehr gute Wirksamkeit, hohe Kosten.

Therapie der dritten Wahl: Die zusätzliche Gabe von Ciclosporin zu den H1-Antihistaminika der 2. Generation = Hochwertige Evidenz; gute Wirksamkeit; mittlere bis hohe Kosten; mäßiges Sicherheitsprofil.

Die Kurzzeitige Behandlung mit Glukokortikosteroiden = Geringe Qualität der Evidenz; Geringe Kosten, weltweite Verfügbarkeit, gutes Sicherheitsprofil (dies gilt aber nur in Bezug auf die Kurzzeittherapie!), gute Wirksamkeit während der Behandlung, aber nicht für eine Langzeittherapie geeignet.

Inhaltsverzeichnis

I.	Hinweise zur Anwendung der Leitlinie / Haftungsausschluss	8
II.	Ergänzende Dokumente	9
III.	Finanzierung	9
IV.	Gegenstand und Ziele der Leitlinie.....	9
V.	Patient:innenzielgruppe und zu behandelnde Fragestellungen	10
VI.	Zielgruppe dieser Leitlinie	11
VII.	Methodik	12
VIII.	Leitlinientext und Empfehlungen	16
1.	Definition der Urtikaria	16
1.1.	Definition	16
1.2.	Einteilung der Urtikaria anhand ihrer Dauer und der Relevanz der auslösenden Faktoren	16
1.3.	Pathophysiologische Aspekte.....	20
1.4.	Krankheitslast	20
2.	Diagnostik der Urtikaria.....	21
2.1.	Diagnostische Abklärung bei akuter Urtikaria.....	22
2.2.	Diagnostische Abklärung der CSU	23
2.2.1.	Diagnosesicherung bei der CSU und Ausschluss von Differentialdiagnosen	24
2.2.2.	Identifizierung der zugrunde liegenden Ursachen	27
2.2.3.	Identifizierung relevanter Faktoren, die die Krankheitsaktivität modifizieren ...	28
2.2.4.	Identifizierung von Komorbiditäten und Folgen der CSU	29
2.2.5.	Identifizierung von Prädiktoren für den Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf die Behandlung	29
2.2.6.	Beurteilung der Aktivität, Auswirkungen und Kontrolle der Krankheit	29
2.3.	Die diagnostische Abklärung bei CIndU	34
2.4.	Diagnostik bei Kindern.....	34

3.	Therapie der Urtikaria	36
3.1.	Grundlegende Überlegungen	36
3.2.	Erkennen und Beseitigen von zugrundeliegenden Ursachen und Vermeiden von auslösenden Faktoren.....	37
3.2.1.	Medikamente	38
3.2.2.	Definierte und spezifische Auslöser der CIndU	39
3.2.3.	Infektionen und entzündliche Prozesse	39
3.2.4.	Stress	40
3.2.5.	Reduktion von funktionellen Autoantikörpern	40
3.2.6.	Nahrungsmittel	41
3.3.	Induktion von Toleranz.....	41
3.4.	Symptomatische pharmakologische Behandlung	42
3.4.1.	Ziel und Zweck pharmakologischer Therapien und die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Behandlung	42
3.4.2.	Behandlung mit H1-Antihistaminika der 2. Generation	42
3.4.3.	Behandlung mit Omalizumab	46
3.4.4.	Behandlung mit Ciclosporin A	47
3.4.5.	Andere symptomatische Behandlungen	48
3.5.	Behandlung in speziellen Konstellationen	52
3.5.1.	Kinder	52
3.5.2.	Schwangere und stillende Frauen	52
IX.	Leitlinienkommission und Methodengruppe	55
X.	Referenzen	56

I. Hinweise zur Anwendung der Leitlinie / Haftungsausschluss

Bei dieser Leitlinie handelte es sich um eine Adaptation der International EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria von Zuberbier et al. (2021), deren finale Fassung unter <https://doi.org/10.1111/all.15090> veröffentlicht ist und zudem auf der Webseite des European Dermatology Forum (<https://www.edf.one/home/Guidelines/Guidelines.html>) zur Verfügung steht (lizenziert unter CC BY-NC 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Die Mitglieder der Leitlinienkommission (siehe Tabelle 9) haben eine deutsche Übersetzung der internationalen S3-Leitlinie sorgfältig überprüft und kommentiert, Teile der übersetzten Leitlinie an die Versorgungssituation in Deutschland angepasst und über alle Abschnitte, in denen Empfehlungen ausgesprochen werden, abgestimmt. Für weitere Informationen, auch bezüglich des Konsensverfahrens gemäß dem AWMF-Regelwerk, siehe Abschnitt Methodik unten sowie den separat veröffentlichten Methodenbericht.

Die internationale S3-Leitlinie wurde gemäß dem EuroGuiDerm Methods Manual v1.3 entwickelt, welches auf der Webseite der European Dermatology Forum (EDF) im Unterabschnitt „EuroGuiDerm/EDF Guidelines“ zu finden ist:

<https://www.edf.one/de/home/Guidelines/EDF-EuroGuiDerm.html>.

Diese Leitlinie unterliegt den Bestimmungen der Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Die Verwertungsrechte der Leitlinie liegen bei der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).

II. Ergänzende Dokumente

Eine ausführliche Darstellung der Methodik der Leitlinienerstellung und des Umgangs mit Interessenkonflikten findet sich im separat verfügbaren Leitlinienreport. Die ausführliche Darstellung der Methodik und Ergebnisse der systematischen Aufarbeitung der Evidenz findet sich im separat verfügbaren Evidenzbericht.

Alle genannten Leitliniendokumente sind auf den Seiten der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) verfügbar.

III. Finanzierung

Die deutsche adaptierte Fassung der internationalen S3-Leitlinie wurde durch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) finanziert. Die Entwicklung der englischsprachigen internationalen S3-Leitlinie ist durch das EuroGuiDerm Centre for Guideline Development sowie die Dermatology Section der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), das Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN) und seine „Urticaria and Angioedema Centers of Reference and Excellence (UCAREs and ACAREs)“, das European Dermatology Forum (EDF) und die Asia Pacific Association of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology (APAAACI) gefördert worden.

IV. Gegenstand und Ziele der Leitlinie

Urtikaria ist eine häufige, durch Mastzellen ausgelöste Erkrankung, die durch das Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödemem gekennzeichnet ist. Die Lebenszeitprävalenz für Urtikaria liegt bei nahezu 20 %. Die chronische Urtikaria (d.h. die chronische spontane Urtikaria und die chronische induzierbare Urtikaria) beeinträchtigt die Lebensqualität und wirkt sich auf die Leistungsfähigkeit bei der Arbeit und in der Schule aus.

Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Ärzt:innen in der Praxis und Klinik einen Überblick über expert:innengeleitete und evidenzbasierte diagnostische und therapeutische Ansätze für die verschiedenen Unterformen der Urtikaria an die Hand zu geben. Die deutschsprachige Version bezieht sich dabei ausdrücklich auf die zur Verfügung gestellten GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) Tabellen der internationalen Leitlinie. Sämtliche Empfehlungen wurden jedoch einzelnen für den deutschsprachigen Raum überarbeitet und im Anschluss abgestimmt. Ebenso erfolgte eine komplette Überarbeitung des Textes bezüglich möglicher veränderter Bedingungen im deutschsprachigen Raum. Generell wurde jedoch auch

darauf geachtet, dass Empfehlungen der internationalen Leitlinie, bei der auch Vertreter:innen von deutschsprachigen Gesellschaften mitgearbeitet und mitabgestimmt haben, soweit wie möglich erhalten blieben. Hier bestand Konsens bei allen Autor:innen, dass dies wichtig ist, um ein möglichst homogenes Vorgehen international in der Betreuung unserer Patient:innen zu ermöglichen.

V. Patient:innenzielgruppe und zu behandelnde Fragestellungen

Patient:innenzielgruppe sind Erwachsene und Kinder jeglichen Geschlechts mit akuter und/oder chronischer Urtikaria. Die in der Leitlinie zu behandelnden Hauptfragen sind wie folgt:

KLASSIFIKATION UND DIAGNOSTIK DER URTIKARIA

- Wie ist die Urtikaria zu definieren und klassifizieren?
- Sollten diagnostische Routinemaßnahmen bei einer akuten Urtikaria durchgeführt werden?
- Sollten Differentialdiagnosen bei Patient:innen mit einer chronischer spontanen Urtikaria in Betracht gezogen werden?
- Welche diagnostischen Routinemaßnahmen sollten bei einer chronischen spontanen Urtikaria durchgeführt werden?
- Sollten bei induzierbarer Urtikaria diagnostische Routinemaßnahmen durchgeführt werden?
- Sollten Patient:innen mit chronischer Urtikaria auf Aktivität, Auswirkungen und Kontrolle der Krankheit untersucht werden
- Welche Instrumente sollten zur Beurteilung und Überwachung der Krankheitsaktivität bei Patient:innen mit einer chronischen spontanen Urtikaria verwendet werden?
- Welche Instrumente sollten zur Beurteilung und Überwachung der Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patient:innen mit chronischer spontaner Urtikaria verwendet werden?
- Sollten Patient:innen mit chronischer Urtikaria auf Aktivität, Auswirkungen und Kontrolle der Krankheit untersucht werden?
- Welche Instrumente sollten zur Beurteilung und Überwachung der Krankheitsaktivität bei Patient:innen mit einer chronischen spontanen Urtikaria verwendet werden?
- Welche Instrumente sollten zur Beurteilung und Überwachung der Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patient:innen mit chronischer spontaner Urtikaria verwendet werden?

- Welche Instrumente sollten zur Beurteilung und Überwachung der Krankheitskontrolle bei Patient:innen mit chronischer spontaner Urtikaria verwendet werden?

THERAPIE DER URTIKARIA

- Sollte die Behandlung auf eine vollständige Kontrolle der Urtikaria abzielen?
- Sollte Patient:innen mit chronischer spontaner Urtikaria geraten werden, Medikamente abzusetzen, die im Verdacht stehen, die Erkrankung zu aggravierern?
- Sollten moderne H1-Antihistaminika der 2. Generation als Therapie der ersten Wahl bei einer Urtikaria eingesetzt werden?
- Ist eine Dosissteigerung von modernen H1-Antihistaminika der 2. Generation bis auf das Vierfache bei Urtikaria sinnvoll und gegenüber anderen Therapien zu bevorzugen?
- Sollten moderne H1-Antihistaminika der zweiten Generation kontinuierlich oder bei Bedarf eingenommen werden?
- Sollten verschiedene H1-Antihistaminika der 2. Generation gleichzeitig eingesetzt werden?
- Sollte bei unzureichendem Ansprechen eine höhere als die 4-fache Dosis von H1-Antihistaminika der 2. Generation eingesetzt werden?
- Ist Omalizumab als Add-On-Behandlung bei Patient:innen sinnvoll, die auf hochdosierte H1-Antihistaminika nicht ansprechen?
- Ist Ciclosporin A (CSA) als Add-On-Behandlung bei Patient:innen sinnvoll, die auf hochdosierte H1-Antihistaminika nicht ansprechen?
- Sollten orale Glukokortikosteroide als Add-on-Therapie bei der Behandlung der chronischen Urtikaria eingesetzt werden?
- Sind H2-Antihistaminika als Add-On-Therapie bei Patient:innen sinnvoll, die auf niedrige oder hohe Dosen von H1-Antihistaminika nicht ansprechen?
- Können weitere Behandlungsmöglichkeiten für die Behandlung der Urtikaria empfohlen werden?
- Sollte bei Kindern der gleiche Behandlungsalgorithmus angewendet werden?
- Sollte bei schwangeren Frauen und während der Stillzeit der gleiche Behandlungsalgorithmus verwendet werden?

VI. Zielgruppe dieser Leitlinie

Diese Leitlinie richtet sich an Dermatolog:innen in Klinik und Praxis, HNO-Ärzt:innen, Allergolog:innen, Kinder- und Jugendmediziner:innen, Pneumolog:innen, die an der Behandlung der

Urtikaria beteiligt sind. Des Weiteren soll die Leitlinie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträger:innen zur Orientierung dienen.

VII. Methodik

Für weitere Informationen, siehe auch Leitlinienreport (online supplement oder www.awmf.org). Diese Leitlinie ist eine Adaptation der S3-Leitlinie „International EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria“ von Zuberbier et al. (2021)¹, deren finale Fassung unter <https://doi.org/10.1111/all.15090> veröffentlicht ist und auf der Webseite des European Dermatology Forum (<https://www.edf.one/home/Guidelines/Guidelines.html>) zur Verfügung steht (lizenziiert unter CC BY NC 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Einige Abschnitte der Leitlinie wurden aus der internationalen S3-Leitlinie ohne inhaltliche Änderungen übernommen. Die internationale Leitlinie wurde entsprechend des EuroGuiDerm Methods Manual v1.3 entwickelt. Das Manual ist verfügbar über die Homepage des European Dermatology Forums (EDF) (<https://www.edf.one/de/home/Guidelines/EDF-EuroGuiDerm.html>).

Standardisierte Begriffe adaptiert von der GRADE Working Group wurden zur einheitlichen Formulierung aller Empfehlungen verwendet², siehe Übersicht in Tabelle 1.

Tabelle 1. Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014³)

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Symbol	Interpretation
Starke Empfehlung für eine Vorgehensweise	„wird empfohlen“	↑↑	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen eine Entscheidung zugunsten dieser Intervention treffen würden. Kliniker:innen müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit Patient:innen nehmen und können diese Zeit stattdessen für die Überwindung von Barrieren bei der Implementierung und der Therapieadhärenz einsetzen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
Schwache Empfehlung für eine Vorgehensweise	„kann empfohlen werden“	↑	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substantieller Anteil jedoch nicht, eine Entscheidung zugunsten dieser Intervention treffen würden. Kliniker:innen und andere Anbieter:innen von Gesundheitsleistungen müssen sich mehr Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit Patient:innen nehmen. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Interessengruppen.
Empfehlung offen / keine Empfehlung bezüglich einer Vorgehensweise	„es kann keine Empfehlung für oder gegen ... ausgesprochen werden“	0	Zurzeit kann eine Empfehlung für oder gegen diese Intervention aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (zum Beispiel unklares oder ausgeglichenes Nutzen-Risiko-Verhältnis, keine verfügbare Evidenz)

Schwache Empfehlung gegen eine Vorgehensweise	„kann nicht empfohlen werden“	↓	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, eine Entscheidung gegen diese Intervention treffen würden.
Starke Empfehlung gegen eine Vorgehensweise	„wird nicht empfohlen“	↓↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen eine Entscheidung gegen diese Intervention treffen würden. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.

Jede konsentrierte Empfehlung wird in der Leitlinie von einer Box eingerahmt und wie unten dargestellt: die linke Spalte beinhaltet den Inhalt der Empfehlung unter Verwendung der standardisierten Begriffe bzw. Leitliniensprache; die mittlere Spalte zeigt durch Pfeile und farbige Hinterlegung, die Richtung und Stärke der Empfehlung; und die rechte Spalte zeigt die Stärke des Konsenses in der Leitlinienkommission und die Evidenzbasis (konsensbasiert bzw. Expert:innenkonsens vs. evidenzbasiert). Die Klassifikation der Konsensstärke findet sich in Tabelle 2.

Beispiel einer Empfehlung mit standardisierter Leitliniensprache und Symbolik:

Es wird empfohlen , dass ...	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert
-------------------------------------	----	------------------------------------

Tabelle 2. Klassifikation der Konsensstärke

Starker Konsens	> 95%
Konsens	> 75 – 95 %
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75%
Keine Zustimmung	< 50 %

Konsensusprozess

Eine Übersetzung der „International EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria“ von Zuberbier et al. (2021)¹ wurde von allen Expert:innen gelesen. Die Hintergrundtexte wurden abschnittsweise und die Empfehlungen einzeln in einem online Delphi Verfahren vorabgestimmt, Kommentare gesammelt, von der Methodiker:innengruppe zusammengestellt, an die Expert:innen zurückgegeben und überarbeitete Entwürfe final im Rahmen einer Online-Konsensuskonferenz am 25.10.2021

diskutiert und konsentiert. Die Moderation erfolgte durch Prof. Dr. Alexander Nast, AMWF Leitlinienberater und methodischer Koordinator. Im Wesentlichen wurden alle Empfehlungen aus der internationalen Leitlinie übernommen; kleinere Abweichungen in der Formulierung ergeben sich jedoch aus übersetzungstechnischen Gründen oder weil die betreffende Empfehlung an die Versorgungssituation in Deutschland angepasst wurde (wie zum Beispiel die Hinzufügung eines Off-Label-Hinweises; weiteres siehe Leitlinienreport).

Externer Review / Freigabe durch die Fachgesellschaften / Implementierung

Die internationale S3-Leitlinie und die deutschsprachige Adaptation wurden jeweils einem ausgiebigen externen Review unterzogen. Im ersteren Fall lief der Review vom 21.06.2021 bis zum 31.07.2021 und umfasste u.a. verschiedene nationale Fachgesellschaften sowie die Mitglieder des European Dermatology Forums. Im letzteren Fall lief der Review vom 01.12.2021 bis zum 17.01.2022 und umfasste die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften (siehe Tabelle 9). In beiden Reviewverfahren konnten außerdem die Mitglieder der jeweiligen Leitlinienkommissionen weitere Kommentare einreichen.

Die Freigabe der für Deutschland adaptierten Fassung erfolgte nach Begutachtung durch die 2+2 Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen. Die Freigabe durch die Vorstände der anderen beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen erfolgte bis zum 31.01.2022.

Die Disseminierung und Implementierung erfolgt im Rahmen eines bestehenden Projektes der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.

Aktualisierung / Gültigkeit

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.01.2025. Ansprechpartner für eine Aktualisierung der Leitlinie ist Prof. Dr. Torsten Zuberbier (torsten.zuberbier@charite.de).

Die systematische Überarbeitung der englischsprachigen internationalen Leitlinie erfolgt alle vier Jahre und bereits jetzt ist das nächste Konsensusmeeting für Dezember 2024 geplant. Gegenwärtig sind jedoch eine Reihe von Medikamenten für die Indikation Urticaria in der klinischen Prüfung und im Rahmen der Leitlinienkonferenz wurden diese Entwicklungen diskutiert. Zur Zeit ist es noch zu früh hier Empfehlungen oder Einschätzungen abzugeben. Es ist jedoch geplant nach zwei Jahren eine Überprüfung der Leitlinie vorzunehmen, ob inzwischen neue Therapien zugelassen sind. Falls dies der Fall ist, werden diese Medikamente in einem separaten Amendment zur Leitlinie besprochen werden.

VIII. Leitlinientext und Empfehlungen

1. Definition der Urtikaria

1.1. Definition

Urtikaria ist eine Erkrankung, die durch das Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödemen gekennzeichnet ist. Die Urtikaria muss von anderen Erkrankungen abgegrenzt werden, bei denen Quaddeln und/oder Angioödeme als Teil des klinischen Spektrums auftreten können, z. B. Anaphylaxie, autoinflammatorische Syndrome, urtikarielle Vaskulitis oder Bradykinin-vermittelte Angioödeme einschließlich des hereditären Angioödems (HAE).

Definition der Urtikaria	
Urtikaria ist eine Erkrankung, die durch das Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödemen gekennzeichnet ist.	Starker Konsens, konsensbasiert

A) Eine Quaddel hat drei typische Merkmale:

1. Eine scharf begrenzte oberflächliche Schwellung von unterschiedlicher Größe und Form, die fast immer von einem Reflexerythem umgeben ist
2. Ein juckendes oder manchmal brennendes Gefühl
3. Flüchtigkeit, wobei sich das Erscheinungsbild der Haut gewöhnlich innerhalb von 30 Minuten bis 24 Stunden normalisiert.

B) Das Angioödem ist charakterisiert durch:

1. eine schnell auftretende, ausgeprägte, erythematöse oder hautfarbene tiefe Schwellung in der unteren Dermis und Subkutis oder der Schleimhäute
2. Kribbeln, Brennen, Spannungsgefühl und manchmal Schmerzen (eher als Juckreiz)
3. eine eher langsame Rückbildung, die mit bis zu 72 Stunden länger dauert als bei Quaddeln.

1.2. Einteilung der Urtikaria anhand ihrer Dauer und der Relevanz der auslösenden Faktoren

Das Spektrum der klinischen Manifestationen der verschiedenen Urtikaria-Typen und -Subtypen ist sehr breit. Zudem können bei Patient:innen zwei oder mehr Urtikariaunterformen gleichzeitig vorliegen.

Die Urtikaria wird nach ihrer Dauer als akut oder chronisch, und nach der Rolle bestimmter Auslöser als induzierbar oder spontan klassifiziert. Die akute Urtikaria ist definiert als das Auftreten

von Quaddeln und/oder Angioödemen über einen Zeitraum von sechs Wochen oder weniger. Die chronische Urtikaria ist definiert als das Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödemen für mehr als sechs Wochen. Sie kann mit täglichen oder fast täglichen Zeichen und Symptomen oder einem intermittierenden bzw. rezidivierenden Verlauf auftreten. CSU kann nach Monaten oder Jahren der vollständigen Remission erneut auftreten.

Die induzierbare Urtikaria ist durch definierte und subtypspezifische Auslöser für die Entwicklung von Quaddeln und/oder Angioödemen gekennzeichnet. Diese Auslöser können als definiert bezeichnet werden, weil die Quaddeln und/oder Angioödeme immer auftreten, wenn der Auslöser vorhanden ist, und nie auftreten, wenn dieser nicht vorhanden ist. Darüber hinaus sind diese Auslöser spezifisch, weil jede Unterform der induzierbaren Urtikaria ihren relevanten Auslöser hat (z. B. Kälte bei der Kälte-Urtikaria) und dieser Auslöser bei anderen Formen der induzierbaren Urtikaria nicht relevant ist. Es gibt seltene Unterformen der induzierbaren Urtikaria, bei denen die Kombination von zwei oder mehr definierten und spezifischen Auslösern für die Induktion von Quaddeln und/oder Angioödemen erforderlich ist, z. B. die kälteinduzierte cholinergische Urtikaria.

Bei einigen Patient:innen mit spontaner Urtikaria treten triggerinduzierte Quaddeln und/oder Angioödeme auf. Diese Auslöser sind nicht definiert bzw. eindeutig, da sie nicht immer Zeichen und Symptome hervorrufen und weil Quaddeln und/oder Angioödeme auch ohne sie, d. h. spontan, auftreten können. Einige Patient:innen können mehr als einen Unterform der Urtikaria aufweisen, die auch unabhängig voneinander auf eine Behandlung ansprechen können.

Wie ist die Urtikaria zu klassifizieren?		
Es wird empfohlen , die Urtikaria anhand ihrer Dauer als akut (<= 6 Wochen) oder chronisch (> 6 Wochen) zu klassifizieren.	↑↑	Konsens, konsensbasiert
Es wird empfohlen , dass die Urtikaria als spontan (kein definierter Auslöser vorhanden) oder induzierbar (spezifischer definierter Auslöser vorhanden) klassifiziert wird.	↑↑	

Tabelle 3 zeigt die Klassifizierung der Unterformen der chronischen Urtikaria (CU) für den klinischen Gebrauch. Diese Klassifizierung wurde von der internationalen Urtikaria-Leitlinie übernommen und beibehalten.

Sollte die Klassifikation der chronischen Urtikaria aus der vorangegangenen internationalen Leitlinie beibehalten werden?		
Es wird empfohlen , die Klassifikation der chronischen Urtikaria aus der vorangegangenen internationalen Leitlinie beizubehalten.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert

Tabelle 3. Empfohlene Klassifikation der chronischen Urtikaria

Unterformen der chronischen Urtikaria	
Chronische spontane Urtikaria (CSU)	Chronische induzierbare Urtikaria (CIndU)
Spontane Ausbildung von Quaddeln und/oder Angioödemem > 6 Wochen aufgrund bekannter ¹ oder unbekannter Ursachen	Symptomatischer Dermographismus ² Kälteurtikaria ³ Verzögerte Druckurtikaria ⁴ Lichturtikaria (auch solare Urtikaria genannt) Wärmeurtikaria ⁵ Vibratorisches Angioödem ⁶ Cholinergische Urtikaria Kontakturtikaria Aquagene Urtikaria
<p>¹ Zum Beispiel Typ I-Autoimmunität (Autoallergie), IgE gegen Autoantigene, und Typ IIb-Autoimmunität, mit Mastzell-aktivierenden Autoantikörpern; ² Früher Urticaria factitia oder dermatographische Urtikaria genannt; ³ Auch Kältekontakturtikaria genannt; ⁴ Auch Druckurtikaria genannt; ⁵ Auch Wärmekontakturtikaria genannt. ⁶ Auch vibratorische(s) Angioödem/Urtikaria genannt</p> <p>Die chronische Urtikaria (CU) wird in eine spontane (chronische spontane Urtikaria, CSU) und eine induzierbare (chronische induzierbare Urtikaria, CIndU) unterteilt. Die CSU wird unterschieden in eine CSU mit bekannter Ursache und eine CSU mit unbekannter Ursache. Die CIndU wird weiter unterteilt in symptomatischen Dermographismus, Kälteurtikaria, verzögerte Druckurtikaria, Lichturtikaria bzw. solare Urtikaria, Wärmeurtikaria und vibratorisches Angioödem (zusammen als</p>	

chronische physikalische Urtikaria bezeichnet), sowie cholinergische Urtikaria, Kontakturtikaria und aquagene Urtikaria. Oft können CU-Patient:innen mehr als eine Form von CU haben, einschließlich mehr als eine Form von ClndU.

Die Urtikariavaskulitis, die makulo-papulöse kutane Mastozytose (früher auch Urtikaria pigmentosa genannt) und die indolente systemische Mastozytose mit Beteiligung der Haut, das Mastzellaktivierungssyndrom („mast cell activation syndrome“, MCAS), autoinflammatorische Syndrome (z. B. Kryopyrin-assoziierte periodische Syndrome oder Schnitzler-Syndrom), das nicht Mastzellmediator-vermitteltes Angioödem (z. z. B. Bradykinin-vermitteltes Angioödem) und andere Erkrankungen und Syndrome, die sich mit Quaddeln und/oder Angioödemen manifestieren können, werden aufgrund ihrer deutlich unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen und/oder klinischen Präsentation nicht als Formen der Urtikaria angesehen (Tabelle 4).

Tabelle 4. Beispiele für Krankheiten, die aus historischen Gründen mit der Urtikaria in Verbindung gebracht werden, und Syndrome, die mit Quaddeln und/oder Angioödemen einhergehen

Folgende Krankheiten und Syndrome sind von der Krankheit Urtikaria abzugrenzen, 1) weil sie sich mit Quaddeln, Angioödemen oder beidem präsentieren können und/oder 2) aus historischen Gründen. Sie stellen Differentialdiagnosen der Urtikaria dar.

- Makulopapulöse kutane Mastozytose (Urticaria pigmentosa) und indolente systemische Mastozytose mit Beteiligung der Haut
- Mastzellaktivierungssyndrom („mast cell activation syndrome“, MCAS)
- Urtikarielle Vaskulitis
- Bradykinin-vermitteltes Angioödem (z. B. hereditäres Angioödem, HAE)
- Anstrengungsinduzierte Anaphylaxie
- Kryopyrin-assoziierte periodische Syndrome („cryopyrin-associated periodic syndrome“, CAPS; urtikarieller Ausschlag, rezidivierende Fieberschübe, Arthralgien oder Arthritis, Augenentzündungen, Müdigkeit und Kopfschmerzen), z. B. Familiäres Kälte-autoinflammatorisches Syndrom („familial cold autoinflammatory syndrome“, FCAS), Muckle-Wells-Syndrom (MWS) oder Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease („neonatal onset multisystem inflammatory disease“, NOMID).
- Schnitzler-Syndrom (rezidivierender urtikarieller Hautausschlag und monoklonale Gammopathie, rezidivierende Fieberschübe, Knochen- und Muskelschmerzen, Arthralgie oder Arthritis und Lymphadenopathie)
- Gleich-Syndrom (episodisches Angioödem mit Eosinophilie)
- Wells-Syndrom (granulomatöse Dermatitis mit Eosinophilie/eosinophile Zellulitis)
- Bullöses Pemphigoid (prä-bullöses Stadium)
- Morbus Still des Erwachsenen (Adult-onset Still's disease, AOSD)

1.3. Pathophysiologische Aspekte

Die Urtikaria ist eine vornehmlich durch Mastzellen gesteuerte Erkrankung.⁴ Histamin und andere Mediatoren, wie z. B. der Plättchen-aktivierende Faktor (PAF) und Zytokine, die von aktivierten Hautmastzellen freigesetzt werden, führen zu einer Aktivierung der sensorischen Nerven, zu einer Vasodilatation und Plasmaextravasation sowie zu einer Zellrekrutierung und zu urtikariellen Läsionen. Die Mastzell-aktivierenden Signale bei der Urtikaria sind heterogen, vielfältig und schließen T-Zell-gesteuerte Zytokine und Autoantikörper ein. Histologisch sind Quaddeln durch Ödeme der oberen und mittleren Dermis, mit Dilatation und erhöhter Permeabilität der postkapillären Venolen sowie der Lymphgefäße der oberen Dermis gekennzeichnet, was zum Austritt von Flüssigkeit in das Gewebe führt. Beim Angioödem treten ähnliche Veränderungen vor allem aber in der unteren Dermis und der Subkutis auf. Die von Quaddeln betroffene Haut zeigt ein gemischtes entzündliches perivaskuläres Infiltrat von unterschiedlicher Intensität, bestehend aus T-Zellen, Eosinophilen, Basophilen und anderen Zellen. Gefäßwandnekrosen (ein Kennzeichen der urtikariellen Vaskulitis) treten bei der Urtikaria nicht auf.⁵⁻⁹ Die nicht-läsionelle Haut von Patient:innen mit chronischer spontaner Urtikaria (CSU) zeigt eine Hochregulierung von Adhäsionsmolekülen, infiltrierende Eosinophile, und eine veränderte Zytokinexpression¹⁰ und manchmal einen leichten bis mäßigen Anstieg der Mastzellzahl.⁴ Diese Befunde unterstreichen die Komplexität der Pathogenese der Urtikaria, die neben der Freisetzung von Histamin aus dermalen Mastzellen viele weitere Merkmale aufweist.¹¹⁻¹³ Einige dieser Merkmale der Urtikaria treten auch bei einer Vielzahl anderer entzündlicher Erkrankungen auf und sind daher weder spezifisch noch von diagnostischem Wert. Die Suche nach spezifischeren histologischen Biomarkern für verschiedene Unterformen der Urtikaria und zur Unterscheidung der Urtikaria von anderen Erkrankungen ist wünschenswert.¹⁴

1.4. Krankheitslast

Die chronische Urtikaria ist mit einer erheblichen Belastung für Patient:innen, ihre Familie und Freunde, sowie für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft verbunden.¹⁵⁻¹⁸ Durch Fragebögen, die auf patient:innenberichteten Studienendpunkten basieren, kann die Krankheitslast ermittelt werden. Der Urtikaria-Aktivitätsscore (UAS), der Angioödem-Aktivitätsscore (AAS), der CU-Fragebogen zur Lebensqualität (CU-Q2oL, für CSU entwickelt), der Angioödem-Fragebogen zur Lebensqualität (AE-QoL), der Urtikaria-Kontroll-Test (UCT) und der Angioödem-Kontroll-Test (AECT) sind hiervon die wichtigsten Beispiele, die sowohl in Studien als auch in der klinischen Praxis dazu beigetragen haben, die Krankheitslast der CU und deren Auswirkungen auf Patient:innen besser zu definieren.¹⁹ Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass die Urtikaria

sowohl die objektive Funktionsfähigkeit als auch das subjektive Wohlbefinden deutlich beeinträchtigen kann.²⁰⁻²² O'Donnell et al. haben gezeigt, dass die Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patient:innen mit CSU den Auswirkungen der koronaren Herzkrankheit vergleichbar sind.²³ Darüber hinaus sind sowohl der Gesundheitszustand als auch das subjektive Wohlbefinden bei Patient:innen mit CSU schlechter als bei gesunden Probanden und bei Patient:innen mit Atemwegsallergien.²⁴ CU ist auch mit erheblichen Kosten für Patient:innen sowie für die Gesellschaft verbunden.¹⁶⁻¹⁸

2. Diagnostik der Urtikaria

Eine gründliche Anamnese ist bei der Urtikaria unerlässlich; hierfür muss unbedingt ausreichend Zeit vorhanden sein. Fragebögen können hilfreich sein. Die Anamnese ist der erste Schritt in der diagnostischen Abklärung aller Patient:innen mit Urtikaria. Der zweite Schritt ist die körperliche Untersuchung der Patient:innen. Da Quaddeln und Angioödeme vorübergehender Natur sind und zum Zeitpunkt der körperlichen Untersuchung möglicherweise nicht in Erscheinung treten, ist es wichtig, die Dokumentation der Anzeichen und Symptome der Patient:innen zu überprüfen (einschließlich durch Bilder von Quaddeln und/oder Angioödemem). Der dritte Schritt bei chronischer Urtikaria ist eine Basisdiagnostik mit einer begrenzten Anzahl von Tests (siehe Tabelle 5; empfohlene Routinediagnostik). Weitere individuell ausgewählte diagnostische Tests können je nach Ergebnis der ersten drei Schritte und in Abhängigkeit von Urtikariatyp und Unterform sinnvoll sein (Tabelle 5; erweitertes Diagnostikprogramm). Das Ziel jeder der durchgeführten diagnostischen Tests sollte Ärzt:innen und Patient:innen immer klar sein.

Tabelle 5. Empfohlene Diagnostik bei häufigen Urtikariaformen

Urtikariaform	Unterform	Empfohlene Routinediagnostik	Erweitertes Diagnostikprogramm ¹ (basierend auf der Anamnese) zur Identifikation von Ursachen oder auslösenden Faktoren und zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen (wenn indiziert)
Spontane Urtikaria	Akut-spontane Urtikaria	Keine	keine ²
	CSU	Differentialblutbild. BSG und / oder CRP IgG Anti-TPO und Gesamt-IgE ⁵	Vermeidung von vermuteten Auslösern (z.B. Medikamente); Diagnostische Tests für (in keiner bevorzugten Reihenfolge): (i) Infektionskrankheiten (z. B. Helicobacter pylori) (ii) chronische Rhinosinusitis (iii) funktionelle Autoantikörper (z. B. Basophilen-Aktivierungstest) (iv) Schilddrüsenerkrankungen (Schilddrüsenhormone und Autoantikörper) (v) Allergie (Hauttests und/oder Allergenvermeidungstest, z. B. Eliminationsdiät)

			(vi) Begleitende CIndU, siehe unten ³⁵ (vii) Schwere systemische Erkrankungen (z. B. Tryptase) (viii) Sonstiges (z. B. läsionelle Hautbiopsie)
Induzierbare Urtikaria	Kälteurtikaria	Kälteprovokation und Schwellentest ^{3,4}	Differentialblutbild und BSG oder CRP, Ausschluss anderer Erkrankungen, insbesondere Infektionen ³⁶
	Verzögerte Druckurtikaria	Drucktest und Schwellentest ^{3,4}	Keine
	Wärmeurtikaria	Hitzeprovokation und Schwellentest ^{3,4}	Keine
	Lichturtikaria (auch solare Urtikaria genannt)	UV- und sichtbares Licht verschiedener Wellenlängen und Schwellentest ³	Andere Licht-induzierbare Dermatosen ausschließen
	Symptomatischer Dermographismus	Auslösen von Dermographismus und Schwellentest ^{3,4}	Differentialblutbild, BSG oder CRP
Weitere Urtikariatypen	Vibratorisches Angioödem	Test mit Vibration z. B. Vortex-Mischer ⁴	Keine
	Aquagene Urtikaria	Provokations-Testung ⁴	Keine
	Cholinergische Urtikaria	Provokations- und Schwellentestung ⁴	Keine
	Kontakt-Urtikaria	Provokations-Testung ⁴	Keine

BSG, Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP, C-reaktives Protein; TPO: thyroïd-peroxidase; UV: Ultraviolett.

¹ Abhängig von der vermuteten Ursache.

² Soweit nicht durch die Anamnese der Patient:innen nahegelegt, z. B. Allergie.

³ Alle Tests werden mit verschiedenen Stufen des potenziellen Auslösers durchgeführt, um den Schwellenwert zu bestimmen.

⁴ Für Details zu Provokations- und Schwellentestungen siehe²⁵

⁵ Für Patient:innen in der fachärztlichen Versorgung

2.1. Diagnostische Abklärung bei akuter Urtikaria

Die akute Urtikaria erfordert, da sie selbstlimitierend ist, in der Regel neben der Anamnese auf mögliche Auslösefaktoren keine diagnostische Abklärung. Eine zielgerichtete Anamnese ist wichtig und kann zu sinnvollen diagnostischen Maßnahmen führen. Wenn z.B. der Verdacht besteht, dass eine akute Urtikaria aufgrund einer Typ-I-Nahrungsmittelallergie oder einer Medikamentenüberempfindlichkeit, insbesondere auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), aufgetreten ist, dann können eine allergologische Abklärung und eine Aufklärung der Patient:innen sinnvoll sein. Somit kann eine erneute Exposition gegenüber relevanten Auslösern vermieden werden. Ein typisches Unterscheidungsmerkmal zwischen einer akuten Urtikaria und einer Typ-I-allergische Reaktion z.B. auf Nahrungsmittel ist der zeitliche Verlauf. Die Reaktion tritt typischerweise innerhalb der ersten 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme auf und verschwindet nach einigen Stunden wieder spontan. Treten im Nüchternzustand Quaddeln am nächsten Morgen noch einmal auf, ist dies nicht typisch für eine IgE-vermittelte Allergie.

Sollten diagnostische Routinemaßnahmen bei einer akuten Urtikaria durchgeführt werden?		
Es wird nicht empfohlen , grundsätzlich diagnostische Routinemaßnahmen bei akuter spontaner Urtikaria durchzuführen.	↓↓	Konsens, konsensbasiert

2.2. Diagnostische Abklärung der CSU

Bei der CSU hat die diagnostische Abklärung sieben Hauptziele: Die Bestätigung der Diagnose und der Ausschluss von Differentialdiagnosen; die Suche nach den zugrundeliegenden Ursachen; die Identifizierung relevanter Faktoren oder Bedingungen, die die Krankheitsaktivität modifizieren; die Überprüfung auf Komorbiditäten; die Identifizierung der Folgen der CSU; die Bewertung von Prädiktoren für den Krankheitsverlauf sowie das Ansprechen auf die Behandlung; die Überwachung der Aktivität, Auswirkungen und Kontrolle der Krankheit (Tabelle 6).²⁶

Tabelle 6. Ziele der diagnostischen Abklärung bei Patient:innen mit CSU²⁶

Empfohlenes Vorgehen bei allen CSU-Patient:innen	
Anamnese	Körperliche Untersuchung ¹
Confirm	Differentialdiagnosen ausschließen
Cause	Suche nach Indikatoren für Auslöser von CSU ^{aiTI} , CSU ^{aiTIb}
Cofactors	Mögliche zusätzliche Auslöser oder Trigger identifizieren
Comorbidities	z. B. auf CInDU, Autoimmunität, psychische Gesundheit prüfen
Consequences	z. B. Identifizierung von Problemen mit Schlaf, Stress, sexueller Gesundheit, Arbeit, sozialem Verhalten
Components	Bewertung potenzieller Biomarker oder Prädiktoren für das Ansprechen auf die Behandlung
Course	Beobachtung der Aktivität, Auswirkungen und Kontrolle der Krankheit

CSU = chronische spontane Urtikaria; CSU^{aiTI} = Typ I autoimmune (autoallergische) CSU; CSU^{aiTIb} = Typ IIb autoimmune CSU; UCT = Urtikaria-Kontrolltest

¹ Einschließlich Durchsicht der Fotodokumentation der Patient:innen

² Differentialblutbild, CRP/Erythrozyten-Senkungsgeschwindigkeit; IgG-anti-TPO, Gesamt-IgE bei Patient:innen in fachärztlicher Betreuung

Bei allen CSU-Patient:innen umfasst das diagnostische Work-Up eine gründliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung (einschließlich der Überprüfung von Bildern von Quaddeln und/oder Angioödemen), Basistests und die Beurteilung der Aktivität, Auswirkungen und Kontrolle der Krankheit. Zu den Basistests gehören ein Differentialblutbild und CRP und/oder BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) bei allen Patient:innen sowie Gesamt-IgE und IG-anti-TPO bei Patient:innen in fachärztlicher Betreuung. Basierend auf den Ergebnissen dieser Maßnahmen können je nach Indikation weitere diagnostische Tests durchgeführt werden.

2.2.1. Diagnosesicherung bei der CSU und Ausschluss von Differentialdiagnosen

Quaddeln oder Angioödeme treten auch bei Patient:innen mit anderen Erkrankungen als CSU auf (Abbildung 1). Bei Patient:innen, die ausschließlich Quaddeln (aber keine Angioödeme) entwickeln, müssen urtikarielle Vaskulitiden und autoinflammatorische Erkrankungen wie das Schnitzler-Syndrom oder das Kryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS) ausgeschlossen werden. Hinweise sind z.B. länger anhaltende Quaddeln, die über 24 Stunden bestehen und eine familiäre Anamnese. Andererseits sollten bei Patient:innen, die ausschließlich an rezidivierenden Angioödemen (aber nicht an Quaddeln) leiden, bradykininvermittelte Angioödeme wie Angiotensin-converting-enzyme (ACE)-Hemmer-induzierte Angioödeme und HAE als Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden (Abbildung 1). Die Beurteilung der Patient:innen hinsichtlich der Differentialdiagnosen der CSU richtet sich nach der Anamnese (Abbildung 1) und wird durch die Basistests unterstützt, z.B. CRP und/oder BSG, Differentialblutbild. Weitere Tests sollten nur durchgeführt werden, wenn die Ergebnisse der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und der Basistests dies nahelegen.

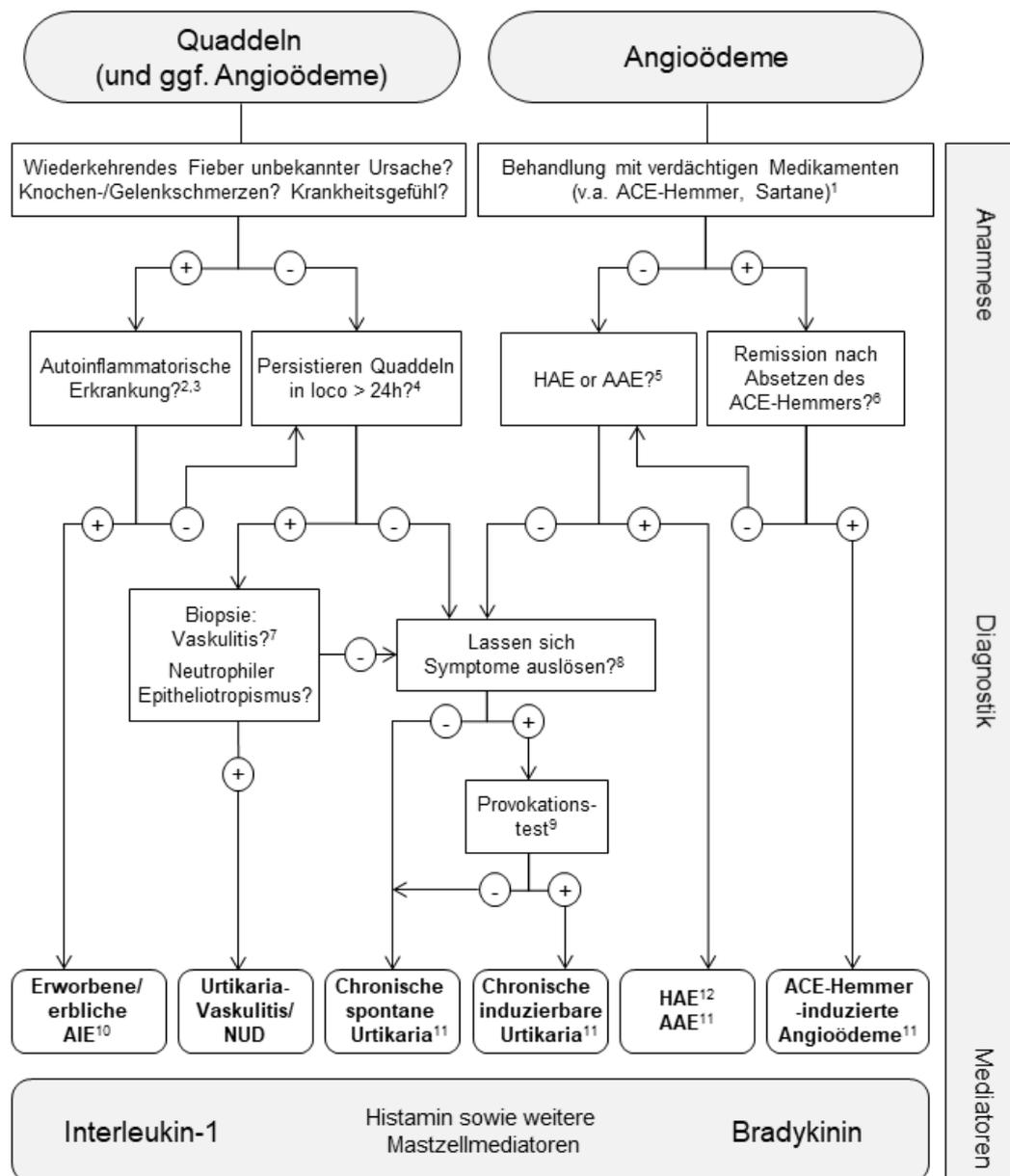


Abbildung 1. Diagnostischer Algorithmus für Patient:innen, die sich mit Quaddeln und/oder Angioödemem mit > 6 Wochen Dauer vorstellen

Legende zur Abbildung 1:

AAE: erworbenes Angioödem aufgrund eines C1-Inhibitor-Mangels; ACE-Inh: Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; AE: Angioödem; AIE: autoinflammatorische Erkrankung; HAE: hereditäres Angioödem; NUD: neutrophile urtikarielle Dermatose

¹ Neben ACE-Hemmern sind Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker (Sartane), Dipeptidylpeptidase-IV-Inhibitoren (Gliptine) und Neprilysin-Inhibitoren als Auslöser von Angioödemem beschrieben worden, jedoch wesentlich seltener

² Die Patient:innen sollten nach einer detaillierten Familienanamnese und dem Alter des Krankheitsbeginns gefragt werden

³ Test auf erhöhte Entzündungsmarker (C-reaktives Protein, Erythrozyten Sedimentationsrate), Test auf Paraproteinämie bei Erwachsenen, Suche nach Anzeichen von neutrophilen-reichen Infiltraten in der

Hautbiopsie; Bei Verdacht Durchführung einer Genmutationsanalyse für erbliche periodische Fiebersyn-
drome (z. B. Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom).

⁴ Die Patient:innen sollten gefragt werden: „Wie lange hält jede einzelne Quaddel an?“

⁵ Testung auf Komplement C4, C1-INH-Spiegel und -Funktion; zusätzlich auf C1q- und C1-INH-Antikörper,
wenn der Verdacht auf ein AAE besteht; eine Genmutationsanalyse ist indiziert, wenn frühere Tests un-
auffällig waren, aber die Krankengeschichte der Patient:innen auf ein hereditäres Angioödem hindeutet.

⁶ Die Remission sollte innerhalb weniger Tage eintreten, in seltenen Fällen bis zu 6 Monate nach Absetzen
des ACE-Hemmers.

⁷ Zeigt die Biopsie der läsionalen Haut eine Schädigung der kleinen Gefäße in der papillären und retikulä-
ren Dermis und/oder fibrinoide Ablagerungen an perivaskulären und interstitiellen Stellen, die auf eine
urtikarielle Vaskulitis hinweisen?

⁸ Die Patient:innen sollten gefragt werden: „Können Sie Ihre Quaddeln gezielt auslösen? Können Sie Ihre
Quaddeln hervorbringen?“

⁹ Bei Patient:innen mit einer Anamnese, die auf eine induzierte Urtikaria hinweist, sollten standardisierte
Provokationstestungen gemäß den internationalen Konsens-Empfehlungen ³⁵ durchgeführt werden.

¹⁰ Zu den erworbenen autoinflammatorischen Syndromen gehören das Schnitzler-Syndrom sowie die sys-
temisch auftretende juvenile idiopathische Arthritis (sJIA) und der Morbus Still (AOSD) im Erwachsenen-
alter; zu den erblichen autoinflammatorischen Syndromen gehören die Cryopyrin-assoziierten periodi-
schen Syndrome („cryopyrin-associated periodic syndrome“, CAPS) wie das familiäre Kälte-induzierte au-
toinflammatorische Syndrom („familial cold autoinflammatory syndrome“, FCAS), das Muckle-Wells-Syn-
drom und die neonatal beginnende multisystemische entzündliche Erkrankung („neonatal onset multisys-
tem inflammatory disease“, NOMID), seltener das Hyper-IgD-Syndrom (HIDS) und das Tumor-Nekrose-
faktor-Rezeptor-alpha-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS).

¹¹ In einigen seltenen Fällen ist das rezidivierende Angioödem weder Mastzellmediator- noch Bradykinin-
vermittelt, und die zugrunde liegenden Pathomechanismen bleiben unbekannt. Diese seltenen Fälle wer-
den von einigen Autoren als „idiopathisches Angioödem“ bezeichnet.

¹² Es sind mehrere Subtypen des HAE bekannt: HAE-1: Hereditäres Angioödem aufgrund eines C1-Inhi-
bitor-Mangels; HAE-2: Hereditäres Angioödem aufgrund einer C1-Inhibitor-Dysfunktion; HAE nC1-INH:
Hereditäres Angioödem mit normalen C1-Inhibitor-Spiegeln, entweder aufgrund einer Mutation in FXII
(Faktor 12), ANGPT1 (Angiopoietin-1), PLG (Plasminogen), KNG1 (Kininogen), MYOF (Myoferlin) und
HS3ST6 (Heparansulfat-Glucosamin 3-O-Sulfotransferase 6) oder unbekannt.

Sollten Differentialdiagnosen bei Patient:innen mit einer chronischer spontanen Urtikaria in Betracht gezogen werden?		
Es wird empfohlen , dass bei allen Patient:innen mit Anzeichen oder Symptomen, die auf eine chronische Urtikaria hindeuten, Differentialdiagnosen basierend auf dem Leitlinien-Algorithmus in Betracht gezogen werden.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert

Welche diagnostischen Routinemaßnahmen sollten bei einer chronischen spontanen Urtikaria durchgeführt werden?		
<p>Es wird empfohlen, zunächst eine begrenzte Anzahl von Untersuchungen durchzuführen. Zu den Basisuntersuchungen gehören das Differentialblutbild, CRP und/oder BSG und in der spezialisierten Versorgung Gesamt-IgE und IgG-Anti-TPO sowie ggf. weitere Biomarker.</p> <p>Es wird empfohlen, weitere diagnostische Maßnahmen auf der Grundlage der Anamnese und der Untersuchung der Patient:innen, insbesondere bei Patient:innen mit lang andauernder und/oder unkontrollierter Erkrankung durchzuführen.</p>	↑↑	Konsens, konsensbasiert

Sollten bei induzierbarer Urtikaria diagnostische Routinemaßnahmen durchgeführt werden?		
<p>Es wird empfohlen, Provokationstests zur Diagnose der chronischen induzierbaren Urtikaria durchzuführen.</p> <p>Es wird empfohlen, Provokationsschwellenmessungen und den Urtikaria-Kontroll-Test (UCT) zur Messung der Krankheitsaktivität bzw. -kontrolle bei Patient:innen mit chronisch induzierbarer Urtikaria durchzuführen.</p>	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert

2.2.2. Identifizierung der zugrunde liegenden Ursachen

Obwohl die Pathogenese der CSU noch nicht vollständig geklärt ist, steht fest, dass ihre Anzeichen und Symptome auf die Aktivierung von Mastzellen in der Haut und die anschließende Freisetzung und Wirkung ihrer Mediatoren zurückzuführen sind.⁴ Aufgrund neuerer Erkenntnisse weiß man, dass zu den Ursachen der CSU die Autoimmunität Typ I (CSU^{aiTI}, oder „autoallergische CSU“; mit IgE-Autoantikörpern gegen Selbstantigene) und die Autoimmunität Typ IIb (CSU^{aiIIb}; mit Mastzell-gerichteten aktivierenden Autoantikörpern) gehören. Bei der CSU „due to unknown cause“ (CSU^{uc}) sind noch unbekannte Mechanismen für die Degranulation der Haut-Mastzellen relevant. Die Anamnese und die körperliche Untersuchung können Hinweise auf zugrundeliegende Ursachen liefern. Die Ergebnisse der bei CSU durchgeführten Basistests können auf CSU^{aiTI} vs. CSU^{aiIIb} hinweisen, wobei das CRP häufiger erhöht und Eosinophilen- und Basophilenzahlen häufiger bei CSU^{aiIIb} reduziert sind. Die Untersuchung auf IgG-anti-TPO und Gesamt-IgE sind Basistests, die bei CSU-Patient:innen in der fachärztlichen Versorgung

durchgeführt werden sollten, und können helfen, mehr Klarheit zu schaffen. CSU^{aiTIIb}-Patient:innen haben ein eher niedriges oder sehr niedriges Gesamt-IgE und erhöhte IgG-anti-TPO-Werte, und ein hohes Verhältnis von IgG-anti-TPO und niedrigem Gesamt-IgE ist eine typische Konstellation bei CSU^{aiTIIb}. Weitergehende Tests, wie z. B. der basophile Degranulationstest mit CSU^{aiTIIb}, können mehr Klarheit bringen und sollten sich an der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und den Ergebnissen der Basistests orientieren und darauf basieren. Andere zugrundeliegende Ursachen sind aktive Schilddrüsenerkrankungen, Infektionen, entzündliche Prozesse, Nahrungsmittel und Medikamente, die jedoch sowohl die Ursache als auch nur ein aggravierender Faktor sein können und weiter unten behandelt werden. Von allgemeinen Screening-Programmen nach Ursachen der Urtikaria wird abgeraten, da diese bei geringem Nutzen aus Public-Health-Sicht zeit- und kostenintensiv sein können.

Wichtig ist, dass es erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit der zugrundeliegenden Ursachen in verschiedenen Regionen der Welt geben kann, und dass diese Unterschiede nicht gut erforscht und verstanden sind.

2.2.3. Identifizierung relevanter Faktoren, die die Krankheitsaktivität modifizieren

Die Identifizierung relevanter Faktoren, die die Krankheitsaktivität der CSU modifizieren und Faktoren, die die CSU aggravieren können, wie z. B. Medikamente, Nahrungsmittel, Distress und Infektionen, kann Ärzt:innen und Patient:innen helfen, den Verlauf der CSU zu besser zu verstehen und manchmal sogar zu ändern.

Medikamente können eine Exazerbation der CSU auslösen. NSARs sind dabei die häufigsten Medikamente, die dies bei bis zu einem von vier Patient:innen verursachen können. Ärzt:innen sollten daher die Patient:innen unbedingt nach der Einnahme von NSARs befragen. Auch bei einer nur gelegentlichen Einnahme, sollten Patient:innen darüber informiert werden, dass die Vermeidung von bestimmten NSARs eine Exazerbation verhindern kann. Provokations-Tests sind hierbei in der Regel nicht sinnvoll.

Da Nahrungsmittel eine CSU-Exazerbation auslösen können, sollten Patient:innen auch dazu befragt werden. Basierend auf deren Antworten können Pseudoallergen- und Histamin-arme Diäten als zusätzliche, individuelle diagnostische Maßnahme evtl. in Betracht gezogen werden. Diagnostische Diäten sollten aber nur für eine begrenzte Zeit durchgeführt werden, um Nebenwirkungen und Sicherheitsrisiken zu vermeiden; in der Regel werden drei bis vier Wochen empfohlen. Hervorzuheben ist aber, dass diagnostische Diäten eine effektive Behandlung nicht verzögern sollen.²⁷

Stress kann die CSU intensivieren, und bis zu einem Drittel der CSU-Patient:innen sehen Stress als einen verschlimmernden Faktor ihrer Krankheit an. Deswegen sollten Ärzt:innen Patient:innen nach den Auswirkungen von Stress auf ihre Erkrankung fragen und sie darauf aufmerksam machen, dass Stressabbau hilfreich sein kann.

2.2.4. Identifizierung von Komorbiditäten und Folgen der CSU

Bei CSU sind die häufigsten Komorbiditäten CInDUs, Autoimmunerkrankungen und Allergien. Häufige Folgen sind psychische Störungen, d. h. Depressionen und Angstzustände, sexuelle Dysfunktion und Schlafstörungen. Sollten Befunde aus der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder aus den Basistests auf eine Komorbidität oder Folge der CSU hinweisen, dann sollten möglichst umgehend weitere Untersuchungen veranlasst werden, z. B. Screening auf bestimmte Krankheiten durch Fragebögen, Provokationstests, weitere Labortests oder Überweisung an einen entsprechenden Spezialisten.

2.2.5. Identifizierung von Prädiktoren für den Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf die Behandlung

Bei der CSU sind Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität und Ansprechen auf die Behandlung mit klinischen Merkmalen und Labormarkern verknüpft. Obwohl keiner dieser Faktoren jeweils ein eindeutiger Prädiktor ist, können sie Ärzt:innen helfen, ihre Patient:innen über den Schweregrad und die zu erwartende Dauer ihrer Erkrankung und über das, was sie von der Behandlung erwarten können, zu beraten. Eine gleichzeitig bestehende CInDU, eine hohe Krankheitsaktivität, ein erhöhtes CRP und/oder das Vorhandensein von Angioödemem deuten zum Beispiel auf eine lange Dauer der CSU und ein schlechtes Ansprechen auf die Behandlung mit Antihistaminika hin.

2.2.6. Beurteilung der Aktivität, Auswirkungen und Kontrolle der Krankheit

Die Patient:innen sollten bei der ersten und jeder folgenden Untersuchung auf die Krankheitsaktivität und auf Auswirkungen und Kontrolle hin untersucht werden. Zu diesem Zweck sollten auch für Studien validierte Fragebögen wie der Urtikaria-Aktivitätsscore (UAS und der daraus berechnete UAS7), Angioödem-Aktivitätsscore (AAS), CU-Fragebogen zur Lebensqualität (CU-Q2oL, für CSU entwickelt), Angioödem-Fragebogen zur Lebensqualität (AE-QoL), Urtikaria-Kontroll-Test (UCT) und Angioödem-Kontroll-Test (AECT) verwendet werden. Diese Fragebögen stehen in einer Vielzahl von Sprachen zur Verfügung.

Bei CSU-Patient:innen, die Quaddeln entwickeln, sollte die Krankheitsaktivität sowohl in der klinischen Versorgung als auch in den Studien mit dem UAS7 (Tabelle 7) bewertet werden, einem

einheitlichen und einfachen Scoring-System, das in der letzten Version der Leitlinie vorgeschlagen wurde und validiert ist.^{28,29} Der UAS7 basiert auf der Bewertung der wichtigsten Urtikaria-Zeichen und -Symptome (Quaddeln und Pruritus), die von Patient:innen dokumentiert werden, was diesen Score besonders wertvoll macht. Die Verwendung des UAS7 erleichtert den Vergleich von Studienergebnissen aus verschiedenen Zentren. Da sich die Urtikaria-Aktivität häufig ändert, lässt sich die gesamte Krankheitsaktivität am besten messen, indem man den Patient:innen rät, die 24-Stunden-Selbsteinschätzungs-Scores einmal täglich über mehrere Tage zu dokumentieren. Der UAS7, d.h. der Summenscore von sieben aufeinanderfolgenden Tagen, sollte in der klinischen Routinepraxis zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und des Ansprechens auf die Behandlung von Patient:innen mit CSU verwendet werden. Bei CSU-Patient:innen, die ein Angioödem mit oder ohne Quaddeln entwickeln, sollte der Angioödem-Aktivitäts-Score (AAS) zur Beurteilung der Krankheitsaktivität verwendet werden (Tabelle 7).³⁰ CSU-Patient:innen, bei denen Quaddeln und Angioödeme auftreten, sollten den UAS7 und den AAS in Kombination verwenden.

Tabelle 7. Der Urtikaria-Aktivitäts-Score (UAS) und Angioödem-Aktivitäts-Score (AAS) zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei CSU

Urtikaria-Aktivitäts-Score (UAS)		
Score	Quaddeln	Juckreiz
0	keine	kein
1	leicht (<20 Quaddeln/24 h)	leicht (vorhanden, doch nicht störend)
2	mittel (20-50 Quaddeln/24 h)	mittel (störend, aber keine wesentliche Beeinflussung der täglichen Aktivitäten oder des Schlafs)
3	stark (>50 Quaddeln /24 h oder große konfluierende Flächen)	stark (schwerer Juckreiz, der die täglichen Aktivitäten oder den Schlaf wesentlich beeinflusst)
Angioödem-Aktivitäts-Score (AAS)		
Score	Dimension	Antwortmöglichkeiten
–	Hatten Sie in den letzten 24 Stunden eine Schwellung?	nein, ja
0–3	In welchem Zeitraum/Zeiträumen bestand(en) die Schwellung(en)? (bitte alle zutreffenden Zeiträume auswählen)	0–8 Uhr, 8–16 Uhr, 16–24 Uhr
0–3	Wie stark sind oder waren die durch die Schwellung(en) bedingten körperlichen Beschwerden (z.B. Schmerzen, Brennen, Juckreiz)?	keine, leicht, mittel, stark
0–3	Können oder konnten Sie durch die aktuelle(n) Schwellung(en) Ihre alltäglichen Tätigkeiten verrichten?	keine Einschränkung, leichte Einschränkung, starke Einschränkung, Tätigkeiten nicht möglich

0–3	Fühlen oder fühlten Sie sich durch die aktuelle(n) Schwellung(en) kosmetisch beeinträchtigt?	nein, leicht, mittel, stark
0–3	Als wie stark würden Sie die aktuelle Schwellung insgesamt bewerten?	vernachlässigbar, leicht, mittel, stark

Hinweis zu Tabelle 7: Für den UAS7 wird die Summe der Punkte (0-3 für Quaddeln + 0-3 für Juckreiz) für jeden Tag über eine Woche (7 Tage) summiert, so dass sich ein Höchstwert von 42 ergibt. Für den AAS werden die Werte zu einem AAS-Tagessummenwert (0-15), die 7 AAS-Tagessummenwerte zu einem AAS-Wochensummenwert (AAS7, 0-105) und die 4 ASS-Wochensummenwerte zu einem AAS-4-Wochen-Summenwert (AAS28, 0-420) summiert. Copyright für UAS: GA²LEN; Copyright für AAS: MOXIE GmbH (www.moxie-gmbh.de).

Zusätzlich zur Krankheitsaktivität ist es sowohl in der klinischen Praxis als auch in Studien wichtig, die Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität sowie die Krankheitskontrolle zu beurteilen. Der CU-Q2oL sollte verwendet werden, um die Beeinträchtigung der Lebensqualität bei CSU-Patient:innen mit Quaddeln zu bestimmen. Bei CSU-Patient:innen mit Angioödemen, mit oder ohne Quaddeln, sollte der AE-QoL und bei CSU-Patient:innen mit Quaddeln und Angioödemen sollten der CU-Q2oL und der AE-QoL verwendet werden.

Es ist darüber hinaus wichtig, die Krankheitskontrolle bei Patient:innen mit CSU zu beurteilen. Dazu sollte bei CSU-Patient:innen, die Quaddeln mit oder ohne Angioödeme entwickeln, der Urticaria Control Test (UCT) verwendet werden (Abbildung 2A). Bei CSU-Patient:innen, die nur Angioödem entwickeln, sollte der Angioödem-Kontrolltest (AECT) verwendet werden (Abbildung 2B). Bei CSU-Patient:innen, die beides entwickeln, sollten sowohl der UCT als auch der AECT angewandt werden. Der UCT wurde entwickelt und validiert, um den Grad der Krankheitskontrolle bei allen Formen von CU (CSU und CIndU) zu bestimmen.^{31,32} Der UCT ist ein einfaches Vier-Punkte-Instrument mit einem klar definierten Grenzwert für Patient:innen mit „gut kontrollierter“ vs. „schlecht kontrollierter“ Krankheit und eignet sich daher für das Management von Patient:innen in der klinischen Routinepraxis. Die rückwirkende Erfassungsdauer bzw. Erinnerungszeit beträgt vier Wochen. Eine Version des UCTs mit einer rückwirkenden Erfassungsdauer von sieben Tagen ist ebenfalls erhältlich (UCT7). Der UCT-Cut-off-Wert für eine gut kontrollierte Erkrankung liegt bei 12 von 16 möglichen Punkten. Der AECT quantifiziert die Krankheitskontrolle bei CSU-Patient:innen mit Angioödemen und Patient:innen mit anderen Formen des rezidivierenden Angioödems.³³ Wie der UCT basiert der retrospektiven patient:innenberichteten Studienendpunkten. Es existieren zwei Versionen, eine mit einer 4-wöchigen und eine mit einer dreimonatigen Erfassungszeit. Der AECT besteht, wie der UCT, aus nur vier Fragen. Sein Cut-Off für eine gut kontrollierte Erkrankung liegt bei 10 Punkten. Sowohl der UCT als auch der AECT sind einfach durchzuführen, auszufüllen und zu bewerten und können helfen, Behandlungsentscheidungen zu treffen.

Sollten Patient:innen mit chronischer Urtikaria auf Aktivität, Auswirkungen und Kontrolle der Krankheit untersucht werden?		
Es wird empfohlen , Patient:innen mit CU bei jedem Besuch auf Aktivität, Auswirkungen und Kontrolle der Krankheit zu untersuchen.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert

Welche Instrumente sollten zur Beurteilung und Überwachung der Krankheitsaktivität bei Patient:innen mit einer chronischen spontanen Urtikaria verwendet werden?		
Es wird empfohlen , die Krankheitsaktivität bei Patient:innen mit chronischer spontaner Urtikaria mit Hilfe des Urtikaria-Aktivitäts-Scores (UAS7) und/oder des Angioödem-Aktivitäts-Scores (AAS) zu ermitteln.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert

Welche Instrumente sollten zur Beurteilung und Überwachung der Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patient:innen mit chronischer spontaner Urtikaria verwendet werden?		
Es wird empfohlen , die Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patient:innen mit chronischer spontaner Urtikaria mit Hilfe des Fragebogens zur Lebensqualität bei chronischer Urtikaria (CU-Q2oL) sowie des Fragebogens zur Lebensqualität bei Angioödem (AE-QoL) zu ermitteln.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert

Welche Instrumente sollten zur Beurteilung und Überwachung der Krankheitskontrolle bei Patient:innen mit chronischer spontaner Urtikaria verwendet werden?		
Es wird empfohlen , die Krankheitskontrolle bei Patient:innen mit CSU mit Hilfe des Urtikaria-Kontroll-Tests (UCT) und/oder des Angioödem-Kontroll-Tests (AECT), zu ermitteln.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert

A**Urtikariakontrolltest**

Name: _____

Datum: ____ . ____ . _____

Geburtsdatum: ____ . ____ . _____

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

1. Wie sehr haben Sie in den vergangenen 4 Wochen unter den **körperlichen Beschwerden der Urtikaria (Juckreiz, Quaddelbildung und/oder Schwellungen)** gelitten?
 sehr stark stark mittelmäßig wenig gar nicht
2. Wie sehr war Ihre **Lebensqualität** in den vergangenen 4 Wochen wegen der Urtikaria beeinträchtigt?
 sehr stark stark mittelmäßig wenig gar nicht
3. Wie oft hat die **Therapie** für Ihre Urtikaria in den vergangenen 4 Wochen **nicht ausgereicht**, um die Urtikariabeschwerden zu kontrollieren?
 sehr oft oft gelegentlich selten gar nicht
4. Wie gut hatten Sie Ihre Urtikaria in den vergangenen 4 Wochen **insgesamt unter Kontrolle**?
 gar nicht kaum mittelmäßig gut vollständig

B**Angioödemkontrolltest****(AECT)**

Name: _____

Datum: ____ . ____ . _____

Geburtsdatum: ____ . ____ . _____

Anleitung: Sie haben wiederkehrende Schwellungen (Angioödeme). Angioödeme sind flüchtige, viele Stunden bis wenige Tage anhaltende, tief sitzende Schwellungen der Haut oder Schleimhäute, z.B. der Lippen, Augenlider, der Zunge, Hände oder Füße. Manche Patienten leiden auch unter Angioödem im Bauchinnenraum. Diese sind oft nicht sichtbar aber schmerzhaft. Bei anderen Patienten können neben Angioödem auch Quaddeln an der Haut auftreten.

Mit den folgenden vier Fragen soll Ihre aktuelle Krankheitssituation erfasst werden. Bitte wählen Sie aus den fünf Antwortmöglichkeiten jeweils diejenige aus, die für Sie *am besten zutrifft*. Bitte beantworten Sie *alle Fragen* und wählen Sie *für jede Frage nur eine Antwort* aus.

1. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen Angioödeme?
 sehr oft oft gelegentlich selten gar nicht
2. Wie sehr war Ihre Lebensqualität in den letzten 4 Wochen durch Angioödeme beeinträchtigt?
 sehr stark stark mittelmäßig kaum gar nicht
3. Wie sehr hat Sie die Unvorhersagbarkeit von Angioödem in den letzten 4 Wochen belastet?
 sehr stark stark mittelmäßig kaum gar nicht
4. Wie gut waren Ihre Angioödeme in den letzten 4 Wochen durch Ihre Therapie unter Kontrolle?
 gar nicht kaum mittelmäßig gut sehr gut

Abbildung 2. A: Der Urtikaria-Kontrolltest (UCT) und B: der Angioödem-Kontrolltest (AECT; angioedema control test) Copyright: MOXIE GmbH, Berlin, Germany (www.moxie-gmbh.de)

2.3. Die diagnostische Abklärung bei CIndU

Bei Patient:innen mit CIndU sollte die Routinediagnostik den Konsens-Empfehlungen zur Definition, Diagnostik und Behandlung von CIndUs folgen.²⁵ Die Diagnostik bei CIndU zielt darauf ab, Differentialdiagnosen auszuschließen, den CIndU-Subtyp zu identifizieren und Trigger-Schwellen zu bestimmen.²⁵ Letzteres ist wichtig, da es die Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Ansprechens auf die Behandlung ermöglicht.

Für die meisten CIndU-Subtypen stehen validierte Hilfsmittel für Provokationstests zur Verfügung.²⁵ Beispiele sind die Kälte- und Wärmeurtikaria, für die ein Provokationsgerät auf Basis von Peltier-Elementen (TempTest®) verfügbar ist,³⁴ der symptomatische Dermographismus, für den Dermographometer (Dermographic Tester®, FricTest®) entwickelt wurde,^{35,36} und die verzögerte Druckurtikaria (Dermographic Tester®). Bei der cholinergischen Urtikaria steht ein abgestufter Provokationstest mit Methoden, z. B. die pulsgesteuerte Ergometrie, zur Verfügung, die auch außerhalb von spezialisierten Zentren im klinischen Alltag eingesetzt werden kann.^{37,38} Patient:innen mit Kontakturtikaria oder aquagener Urtikaria sollten durch entsprechende kutane Provokationstests untersucht werden.²⁵

Die Krankheitskontrolle bei Patient:innen mit CIndU wird durch Provokationstests und die Anwendung des UCT und AECT beurteilt. Für einige CIndU-Formen stehen patient:innenbezogene Studienendpunkten für Krankheitsaktivität und Auswirkungen zur Verfügung oder finden sich in der Entwicklung.^{38,39}

2.4. Diagnostik bei Kindern

Eine Urtikaria kann in allen Altersgruppen auftreten, also auch bei Säuglingen und Kleinkindern. Neuere Berichte deuten darauf hin, dass bei Kindern die Prävalenz von CIndU und CSU, die Krankheitscharakteristika, die zugrundeliegenden Ursachen der CSU und das Ansprechen auf die Behandlung sehr ähnlich sind wie bei Erwachsenen.⁴⁰⁻⁴⁵

Die diagnostische Abklärung von CSU bei Kindern hat die gleichen Ziele wie bei den Erwachsenen. Mit einem besonderen Augenmerk auf das Kryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS), sollten die Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. CAPS ist eine seltene Erkrankung mit einem Urtikaria-ähnlichen Ausschlag, der sich im Kindesalter manifestiert.⁴⁶ Wenn möglich, d. h. abhängig vom Alter des Kindes, sollten die Aktivität, Auswirkungen und Kontrolle der Erkrankung mithilfe von Beurteilungsinstrumenten eingestuft werden, die den bei Erwachsenen verwendeten ähnlich sind, obwohl dabei zu beachten ist, dass bisher keine validierten

krankheitsspezifischen Instrumente für Kinder verfügbar sind. Auslöser von Exazerbationen sollten identifiziert werden und, falls angezeigt, sollte nach zugrundeliegenden Ursachen gesucht werden, die denen bei Erwachsenen ähnlich zu sein scheinen. Bei Kindern mit CIndU sollten die gleichen Tests wie bei Erwachsenen zur Provokation und zur Bestimmung von Trigger-Schwellen durchgeführt werden (soweit dies aufgrund der altersbedingte Kooperation möglich ist).

3. Therapie der Urtikaria

3.1. Grundlegende Überlegungen

1. Das Ziel der Behandlung ist es, die Krankheit so lange zu behandeln, bis sie komplett abgeklungen ist, und zwar so effizient und sicher wie möglich mit dem Ziel eines kontinuierlichen UAS7 = 0, einer vollständigen Kontrolle und einer Normalisierung der Lebensqualität.
2. Der therapeutische Ansatz bei der CU sollte beinhalten:
 - a. die Suche nach und, wenn möglich, die Beseitigung der zugrundeliegenden Ursachen, d. h. die Heilung der Erkrankung
 - b. die Vermeidung von auslösenden Faktoren, wodurch die Krankheitsaktivität vermindert wird
 - c. die Induktion von Toleranz, wodurch die Krankheitsaktivität verringert wird
 - d. die Anwendung einer pharmakologischen Behandlung zur Verhinderung der Freisetzung von Mastzellmediatoren und/oder der Auswirkungen der Mastzellmediatoren, wodurch die Krankheitsaktivität reduziert wird
3. Die Behandlung sollte dem Grundprinzip folgen, so viel wie nötig und so wenig wie möglich zu behandeln, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Krankheitsaktivität variieren kann. Dies bedeutet, dass der Behandlungsalgorithmus je nach Krankheitsverlauf nach dem Prinzip „assess, adjust, act and reassess“ hoch- oder heruntergestuft werden sollte (Abbildung 3).

Chronische Urtikaria: Therapieentscheidungen und Anpassungen*

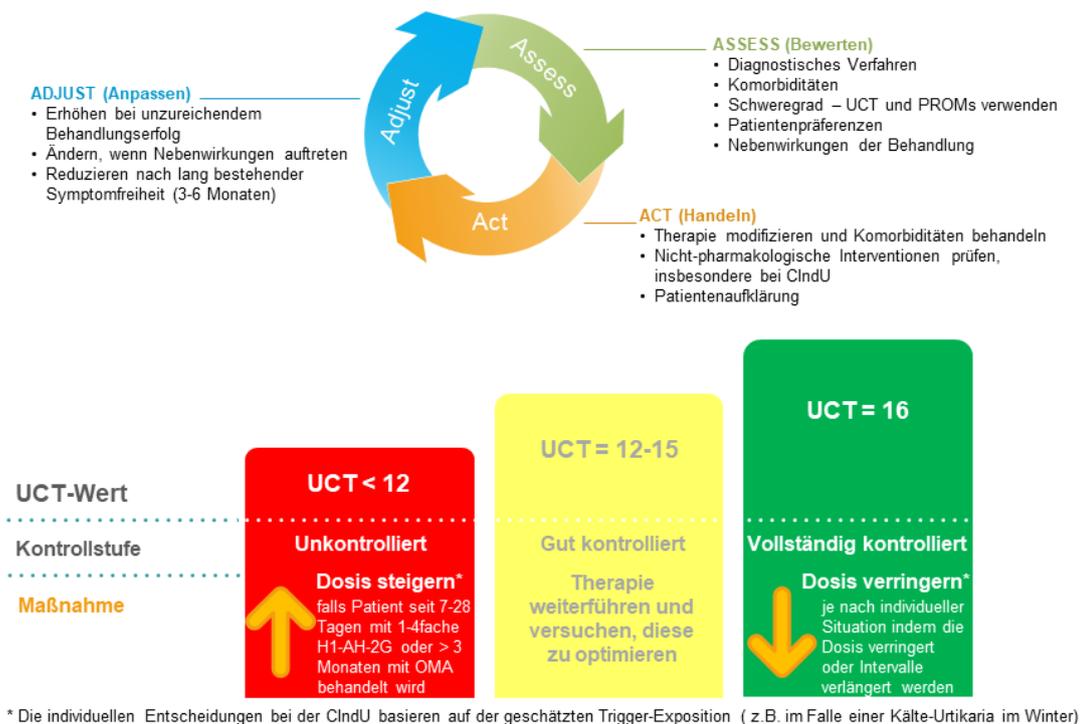


Abbildung 3. Chronische Urtikaria: Therapieentscheidungen und Anpassungen

Legende zur Abbildung 3:

Die Abbildung wurde im Rahmen der Konsensuskonferenz mit starkem Konsens konsentiert, und die Inhalte sind konsensbasiert. CIndU: chronische induzierbare Urtikaria; H1-AH-2G: H1-Antihistaminikum der 2. Generation; OMA: Omalizumab; PROMs: patient:innenberichtete Studienendpunkte (patient-reported outcome measures); UCT: Urtikaria-Kontroll-Test

Sollte die Behandlung auf eine vollständige Kontrolle der Urtikaria abzielen?		
Es wird empfohlen , eine vollständige Kontrolle der Urtikaria anzustreben und dabei so weit wie möglich die Sicherheit und Lebensqualität aller Patient:innen jeweils individuell zu berücksichtigen.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert

3.2. Erkennen und Beseitigen von zugrundeliegenden Ursachen und Vermeiden von auslösenden Faktoren

Obwohl es wünschenswert wäre, ist die Eliminierung der zugrunde liegenden Ursachen bei den meisten Urtikaria-Patient:innen nicht möglich. Denn die zugrundeliegenden Ursachen der CIndU sind unbekannt und die der akuten spontanen Urtikaria bleiben bei den meisten Patient:innen

unentdeckt. Des Weiteren sind die häufigsten zugrundeliegenden Ursachen der CSU (Autoimmunität vom Typ I und Typ IIb) zwar bekannt, können aber nicht beseitigt werden. Die Reduktion von Autoantikörpern durch Plasmapherese hat sich bei einigen, schwer betroffenen Patient:innen mit CSU zumindest vorübergehend als hilfreich erwiesen,⁴⁷ aber sowohl die klinischen Erfahrungen damit, als auch die wissenschaftlich darüber gesicherte Evidenz ist begrenzt, und dem gegenüber sind Kosten für die Therapie außerdem sehr hoch.

Wenn jedoch möglich, kann im Gegensatz dazu, die Vermeidung von auslösenden Faktoren für Patient:innen mit Urtikaria von Nutzen sein.⁴⁸ Bei der ClndU kann die Meidung spezifischer und definierter Auslöser für die Ausbildung von Anzeichen und Symptomen, z. B. Kälte bei der Kälteurtikaria, die Krankheitsaktivität reduzieren. Bei der CSU kann die Vermeidung von individuell relevanten und unspezifischen Trigger-Faktoren (z. B. die Einnahme von NSAR, Stress) helfen, Krankheitsexazerbationen zu verringern. Zu beachten dabei ist allerdings, dass die Vermeidung von Auslösern sowohl bei Patient:innen mit ClndU als auch bei Patient:innen mit CSU zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann, wenn z. B. Patient:innen mit cholinergischer Urtikaria auf körperliche Betätigung oder Patient:innen mit solarer Urtikaria auf Aufenthalte im Freien gänzlich verzichten.

3.2.1. Medikamente

Wenn im Rahmen der Diagnostik der Verdacht auf die Urtikaria triggernde Medikamente besteht, sollten diese (falls erforderlich nach Rücksprache mit dem Behandler) ganz weggelassen oder, wenn dies nicht möglich sein sollte, durch eine andere Wirkstoffklasse ersetzt werden. Medikamente, die nicht-allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen (Prototypen hierfür sind die NSAR), können nicht nur eine vorbestehende CSU auslösen, sondern auch aggravieren,⁴⁸ so dass eine Elimination im letzteren Fall bei einigen Patient:innen nur zu einer Verbesserung der Symptome führt.

Sollte Patient:innen mit chronischer spontaner Urtikaria geraten werden, Medikamente abzusetzen, die im Verdacht stehen, die Erkrankung zu aggravieren?		
<p>Es wird empfohlen, dass Patient:innen mit chronischer spontaner Urtikaria Medikamente, die im Verdacht stehen, die Erkrankung zu aggravieren, z. B. NSAR*, soweit möglich absetzen.</p> <p>*Nicht steroidale Antirheumatika wie Ibuprofen, Diclofenac, ASS</p>		<p>Starker Konsens, konsensbasiert</p>

3.2.2. Definierte und spezifische Auslöser der CIndU

Die Vermeidung spezifischer und definierter Auslöser von CIndUs kann helfen, die Entstehung von Quaddeln und Angioödemen zu reduzieren, reicht aber in der Regel nicht aus, um die Erkrankung zu kontrollieren und kann mit einer erheblichen Belastung verbunden sein. Patient:innen sollten im Rahmen eines ausführlichen Aufklärungsgesprächs mit Informationen versorgt werden, die ihnen helfen, relevante Trigger-Expositionen zu erkennen und zu minimieren. Patient:innen mit verzögerter Druckurtikaria sollten z. B. darüber aufgeklärt werden, dass Druck als Kraft pro Fläche definiert ist und dass einfache Maßnahmen, wie z. B. die Verbreiterung des Griffes von schweren Taschen, zur Vorbeugung derartiger Symptome hilfreich sein können. Ähnliche Überlegungen gelten für die Kälte-Urtikaria, bei der der Einfluss des Windchill-Effekts bei kaltem Wind beachtet werden muss. Bei der Lichturtikaria kann die genaue Bestimmung des Bereichs der auslösenden Wellenlängen wichtig für die geeignete Auswahl von Sonnenschutzmitteln oder für die Auswahl von Lichtquellen mit einem entsprechenden UV-Filter sein. Bei vielen Patient:innen ist jedoch die Schwelle für den relevanten physikalischen Auslöser niedrig und damit eine völlige Vermeidung der Symptome praktisch unmöglich. So wird z. B. ein schwerer symptomatischer Dermographismus manchmal mit der CSU verwechselt, weil scheinbar spontane Quaddel-Bildungen beobachtet werden, wenn selbst locker sitzende Kleidung auf der Haut reibt oder ein unbeabsichtigtes Kratzen durch die Patient:innen leicht zur Entwicklung von Quaddeln in diesem Bereich führt.

3.2.3. Infektionen und entzündliche Prozesse

Im Gegensatz zu der CIndU wird die CSU mit einer Vielzahl von entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Dies wird zwar in einigen Fällen als signifikant angesehen, jedoch zeigen Studien auch widersprüchliche Ergebnisse und weisen methodische Schwächen auf. Zu den Infektionen, die zur Krankheitsaktivität der CSU beitragen können, gehören solche des Magen-Darm-Trakts wie eine *H. pylori*-Infektion⁴⁹ und bakterielle Infektionen des Hals-Nasen-Rachen-Raum sowie der Zähne und des Zahnhalteapparates.⁵⁰ Auch wenn die Assoziation mit der Urtikaria bei einzelnen Patient:innen nicht eindeutig ist, sollte *H. pylori* bei Erwachsenen ausgeschlossen werden, da eine Assoziation mit Magenkrebs nahegelegt wird.⁵¹ Es gibt eine neuere Metaanalyse zu *Helicobacter pylori*, die bei guter Verträglichkeit moderate Evidenz für die Wirksamkeit der Eradikation hinsichtlich Remission und Symptomreduktion der Urtikaria gezeigt hat.⁵⁴

Darmparasiten, die in den entwickelten Industrieländern zwar eine seltene, aber mögliche Ursache für eine CSU darstellen, sollten bei entsprechender Indikation eliminiert werden.^{49,52} In

der Vergangenheit wurde die intestinale Candidose als sehr wichtige Ursache für CSU angesehen,⁴⁹ neuere Befunde sprechen jedoch nicht für eine signifikant ursächliche Rolle.⁵³ Außer Infektionskrankheiten wurden aus diversen anderen Erkrankungen resultierende chronische Entzündungsprozesse als potenzielle Auslöser für CSU identifiziert. Dies gilt insbesondere für die Gastritis, die Refluxösophagitis oder für Entzündung des Gallengangs bzw. der Gallenblase.^{55,56} So konnte gezeigt werden, dass eine erfolgreiche Eradikation von Helicobacter nur dann einen Einfluss auf die CSU hat, wenn auch die nachfolgende Entzündung, d. h. Gastritis und Ösophagitis, ausgeheilt ist.⁵⁷ Ähnlich wie bei den Infektionen ist es jedoch nicht ohne weiteres möglich, zu unterscheiden, ob es sich um relevante Ursachen für die CSU handelt, die aber dennoch behandelt werden sollten, da viele von ihnen auch mit der Entwicklung von Malignomen assoziiert sein können.

Ein Zusammenhang einer CSU mit einer chronischen oder rezidivierenden akuten Tonsillitis kann nicht regelhaft unter der Annahme eines entzündlichen Fokus bei dermatologischen Erkrankungen postuliert werden. Die Evidenzlage ist hier nicht tragfähig. Lediglich ein häufiger, wiederholter enger zeitlicher Zusammenhang zwischen einer rezidivierenden akuten Tonsillitis und entsprechender dermatologischer Symptomatik könnte einen ursächlichen Zusammenhang im Individualfall nahelegen. Diese Annahme sollte interdisziplinär zwischen Dermatologie und HNO-Heilkunde beraten werden. Hierbei ist die Morbidität vor allem durch auch lebensbedrohliche Nachblutungen durch die Tonsillektomie in der Abwägung zu beachten.⁵⁸⁻⁶⁰

3.2.4. Stress

Obwohl die Mechanismen der stressinduzierten Exazerbation bisher nicht gut untersucht sind, deuten jedoch einige Anhaltspunkte darauf hin, dass die Krankheitsaktivität bei Patient:innen mit CSU mit Stress in Verbindung gebracht werden kann.^{61,62} Es sind aber weitere Studien erforderlich, um die Prävalenz und Relevanz der CSU-Exazerbation durch Stress sowie die zugrunde liegenden Mechanismen zu charakterisieren.

3.2.5. Reduktion von funktionellen Autoantikörpern

Die direkte Reduktion funktioneller Autoantikörper durch die Plasmapherese hat sich bei einigen schwer betroffenen Patient:innen als vorübergehend nützlich erwiesen.⁴⁷ Aufgrund der begrenzten Erfahrung und der hohen Kosten kann diese Therapie nur für Autoantikörper-positive CSU-Patient:innen in Erwägung gezogen werden, die auf alle anderen Behandlungsformen nicht angesprochen haben. Autoantikörper können auch durch immunsuppressive Medikamente, wie z.B. durch Ciclosporin, reduziert werden.⁶³

3.2.6. Nahrungsmittel

Eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie ist äußerst selten die zugrundeliegende Ursache der CSU.^{64,65} Wenn eine solche diagnostiziert wird, dann müssen die spezifischen Nahrungsmittelallergene anschließend so weit wie möglich weggelassen werden, was zu einer Remission innerhalb von weniger als 24 Stunden führt. Bei einigen CSU-Patient:innen wurden pseudoallergische Reaktionen (nicht IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen) auf natürlich vorkommende Nahrungsmittelbestandteile und in einigen Fällen auf Nahrungsmittelzusatzstoffe beobachtet.⁶⁴⁻⁶⁹ Eine pseudoallergenfreie Diät, die nur geringe Mengen an natürlichen sowie künstlichen Nahrungsmittelpseudoallergenen enthält, wurde in verschiedenen Ländern getestet,⁷⁰ und auch eine Histamin-arme Diät kann die Symptome bei einigen Patient:innen verbessern.⁷¹ Die Evidenz für diese Diäten ist umstritten, da zwar viele offene Studien vorliegen mit gutem Ergebnis, jedoch naturgemäß der höchste Grad der Evidenz einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie nicht durchführbar ist. Wenn sie eingesetzt werden, müssen sie in der Regel mindestens zwei bis drei Wochen lang beibehalten werden, bevor positive Effekte beobachtet werden könnten. Diese Art der Behandlung erfordert kooperative Patient:innen, und die Erfolgsraten können aufgrund regionaler Unterschiede in den Essens- und Ernährungsgewohnheiten stark variieren. Weitere Untersuchungen zu den Auswirkungen von natürlichen und künstlichen Nahrungsbestandteilen auf die Urtikaria sind deshalb notwendig.

3.3. Induktion von Toleranz

Die Induktion von Toleranz kann bei einigen Subtypen der CIndU sinnvoll sein. Beispiele hierfür sind die Kälte-Urtikaria, die cholinergische Urtikaria und die Lichturtikaria; bei Letzter kann in Einzelfällen eine 3-tägige Rush-Therapie mit UV-A wirksam sein kann.⁷² Allerdings hält die Toleranzinduktion nur wenige Tage an, so dass eine konsequente tägliche Exposition gegenüber dem Stimulus auf dem aktuellen Schwellen-Niveau erforderlich ist. Toleranzinduktion und -aufrechterhaltung werden von den Patient:innen oft nicht akzeptiert, z. B. bei der Kälte-Urtikaria, da dazu tägliche kalte Bäder/Duschen erforderlich sind. Um die Akzeptanz zu erhöhen, ist eine ausführliche Aufklärung der Betroffenen als sehr wichtig zu betrachten. Bei regelmäßiger UV-A-Exposition wären auch mögliche Risiken durch die Bestrahlung zu beachten, so dass sich diese Maßnahme nur zeitlich befristet eignet.

3.4. Symptomatische pharmakologische Behandlung

3.4.1. Ziel und Zweck pharmakologischer Therapien und die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Behandlung

Die derzeit empfohlenen Behandlungsoptionen für Urtikaria beziehen sich auf Mastzellmediatoren wie Histamin oder Aktivatoren wie Autoantikörper. Neuartige Behandlungen, die sich derzeit in der Entwicklung befinden, zielen darauf ab, Mastzellen über inhibitorische Rezeptoren zu hemmen oder deren Anzahl zu reduzieren. Das übergeordnete Ziel all dieser symptomatischen Behandlungen ist es, den Patient:innen zu helfen, frei von Anzeichen und Symptomen zu sein, bis ihre Urtikaria eine Spontanremission zeigt. Um dies zu erreichen, sollte die pharmakologische Behandlung kontinuierlich erfolgen, bis sie letztlich nicht mehr benötigt wird. H1-Antihistaminika der 2. Generation (H1-AH-2G) sollten zum Beispiel täglich und nicht nur bei Bedarf eingesetzt werden, um Quaddeln und Angioödeme grundsätzlich zu verhindern. Dafür sprechen ihr Sicherheitsprofil (es liegen Sicherheitsdaten für eine mehrjährige kontinuierliche Anwendung vor), die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien und Studien aus der Praxis,^{73,74} und ihr Wirkmechanismus, d. h. ihre inverse agonistische Wirkung auf den H1-Rezeptor, die dessen inaktiven Zustand stabilisiert. Einige Patient:innen mit CIndU können von einer kurzfristigen prophylaktischen Antihistaminbehandlung vor einer relevanten Trigger-Exposition profitieren.

3.4.2. Behandlung mit H1-Antihistaminika der 2. Generation

H1-Antihistaminika sind seit den 1950er Jahren für die Behandlung der Urtikaria verfügbar. Die älteren H1-Antihistaminika der 1. Generation (H1-AH-1G) haben ausgeprägte anticholinerge und sedierende Wirkungen, viele Wechselwirkungen mit Alkohol und anderen Medikamenten wie Analgetika, Hypnotika, Sedativa und stimmungsaufhellenden Medikamenten sind beschrieben worden. Sie können auch die Rapid-Eye-Movement- (REM-) Schlafphase beeinträchtigen und sich auf die Lern- und Leistungsfähigkeit auswirken. Die Beeinträchtigung ist besonders ausgeprägt beim Multitasking und bei der Ausführung komplexer sensomotorischer Aufgaben wie dem Autofahren. In einem GA²LEN-Positionspapier⁷⁵ wird dringend empfohlen, H1-AH-1G zur Therapie einer Allergie sowohl bei Erwachsenen als auch insbesondere bei Kindern nicht mehr einzusetzen. Diese Ansicht wird auch von der World Health Organization-Leitlinie ARIA geteilt.⁷⁶ Aufgrund deutlicher Hinweise auf potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen von H1-AH-1G (es wurde über tödliche Überdosierungen berichtet) empfehlen wir, sie nicht für die routinemäßige Behandlung einer CU als Therapeutikum der ersten Wahl einzusetzen.

Moderne H1-Antihistaminika der 2. Generation (H1-AH-2G) sind nur minimal oder nicht sedierend und frei von anticholinergen Wirkungen.⁷⁷ Es wurde jedoch gezeigt, dass zwei H1-AH-2G, Astemizol und Terfenadin, kardiotoxische Wirkungen bei Patient:innen haben, die mit Inhibitoren des Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Isoenzym wie Ketoconazol oder Erythromycin behandelt werden. Astemizol und Terfenadin ist in den meisten Ländern nicht mehr erhältlich, und wir empfehlen, es nicht zu verwenden.

Die meisten, aber nicht alle H1-AH-2G wurden speziell bei Urtikaria getestet, und die Evidenz unterstützt die Anwendung von Bilastin, Cetirizin, Desloratadin, Ebastin, Fexofenadin, Levocetirizin, Loratadin und Rupatadin. Wir empfehlen die Anwendung eines modernen H1-AH-2G in Standarddosierung als symptomatische Behandlung der ersten Wahl bei einer Urtikaria. Es kann jedoch keine Empfehlung ausgesprochen werden, welches der H1-AH-2G zu wählen ist, da bis dato gut konzipierte klinische Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit aller modernen H1-AH-2G bei Urtikaria mit einander vergleichen, weitgehend fehlen.

Sollten moderne H1-Antihistaminika der 2. Generation als Therapie der ersten Wahl bei einer Urtikaria eingesetzt werden?		
Es wird empfohlen , ein H1-Antihistaminikum der 2. Generation als Therapie der ersten Wahl für alle Arten von Urtikaria einzusetzen.	↑↑	Starker Konsens, evidenz- und konsens- basiert (siehe Evidenzbericht, S. 4-9, S. 10-18)

Ist eine Dosissteigerung von modernen H1-Antihistaminika der 2. Generation bis auf das Vierfache bei Urtikaria sinnvoll und gegenüber anderen Therapien zu bevorzugen?		
Bei Patient:innen mit einer chronischen Urtikaria, die auf ein standarddosiertes H1-Antihistaminikum der 2. Generation nicht ansprechen, wird als Therapieoption der zweiten Wahl, bevor andere Behandlungen in Betracht gezogen werden, die Steigerung der Dosis auf das bis zu 4-fache* empfohlen . *Off-label	↑↑	Konsens, evidenz- und konsens- basiert (siehe Evidenzbericht, S. 24-31)

Sollten moderne H1-Antihistaminika der 2. Generation kontinuierlich oder bei Bedarf eingenommen werden?		
Die kontinuierliche Einnahme von H1-Antihistaminika der 2. Generation zur Behandlung von Patient:innen mit einer chronischen Urtikaria kann empfohlen werden.	↑	Starker Konsens, evidenz- und konsens- basiert (siehe Evidenzbericht, S. 18-20)

Sollten verschiedene H1-Antihistaminika der 2. Generation gleichzeitig eingesetzt werden?		
Die gleichzeitige Anwendung verschiedener H1-Antihistaminika kann nicht empfohlen werden.	↓	Starker Konsens, evidenz- und konsens- basiert (siehe Evidenzbericht, S. 21-23)

Mehrere Studien zeigen den Nutzen des Einsatzes eines höher als standardmäßig dosierten H1-AH-2G bei Urtikaria-Patient:innen⁷⁸⁻⁸⁰ und bestätigen frühere Studien mit H1-AH-1G, die zu demselben Ergebnis kamen.^{81,82} Studien unterstützen den Einsatz von Bilastin, Cetirizin, Desloratadin, Ebastin (maximal 40 mg/Tag), Fexofenadin, Levocetirizin und Rupatadin in bis zu vierfacher Standarddosierung (off-label).^{78,79,83-86}

Zusammenfassend deuten diese Studien darauf hin, dass einige Patient:innen mit Urtikaria, die ein unzureichendes Ansprechen auf ein standarddosiertes H1-AH-2G zeigen, von einer Dosis-Erhöhung profitieren. Dieser Ansatz ist einer Kombination aus verschiedenen H1-AH-2G vorzuziehen, da die pharmakologischen Eigenschaften der H1-AH-2G unterschiedlich sind. Wir empfehlen daher, die Dosis bei solchen Patient:innen auf das bis zu Vierfache der altersgerechten Standarddosis zu erhöhen (Abbildung 4). Die Patient:innen müssen aber darüber informiert werden, dass eine Hochdosierung von H1-AH-2G „off-label“ ist. Die Hochdosierung wird jedoch seit dem Jahr 2000 in der Urtikaria-Leitlinie empfohlen, und es wurden bisher weder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse noch Nebenwirkungen in der Literatur berichtet, die auf eine langfristige Einnahme und mögliche Akkumulation zurückzuführen sind. Eine höhere Dosierung über das Vierfache hinaus wird aber nicht empfohlen, da sie bisher nicht getestet wurde.

Sollte bei unzureichendem Ansprechen eine höhere als die 4-fache Dosis von H1-Antihistaminika der 2. Generation eingesetzt werden?

Eine höhere als die 4-fache Standarddosis an H1-Antihistaminika **wird** bei der chronischen Urtikaria **nicht empfohlen**.



Starker Konsens,
evidenz- und konsens-
basiert

(siehe Evidenzbericht,
S. 32)

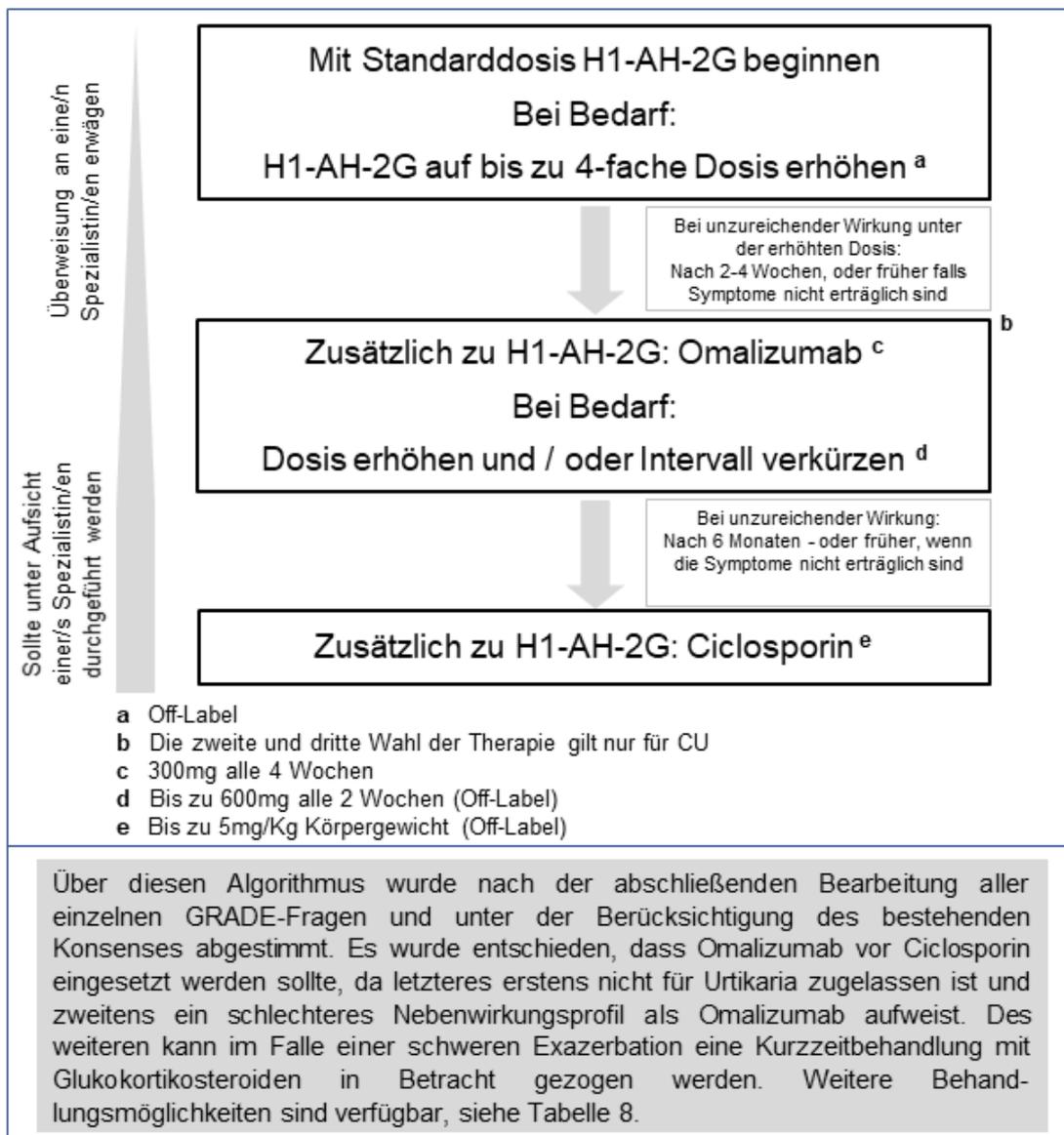


Abbildung 4. Empfohlener Behandlungsalgorithmus für Urtikaria

Legende zur Abbildung 4: Die Abbildung wurde im Rahmen der Konsensuskonferenz mit starkem Konsens konsentiert, und die Inhalte sind konsensbasiert. CU: chronische Urtikaria; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; H1-AH-2G: H1-Antihistaminikum der 2. Generation.

Therapie der ersten Wahl: H1-Antihistaminika der 2. Generation = Hohe Qualität der Evidenz; Geringe Kosten und weltweite Verfügbarkeit (z.B. gibt es moderne H1-Antihistaminika der 2. Generation auch in Entwicklungsländern meist günstiger als alte sedierende Antihistaminika); einmalige Gabe pro Tag möglich, da ihre Halbwertszeit viel länger ist; sehr gutes Sicherheitsprofil; gute Wirksamkeit.

Therapie der zweiten Wahl: Die zusätzliche Gabe von Omalizumab zu den H1-Antihistaminika der 2. Generation = Hochwertige Evidenz; sehr gutes Sicherheitsprofil, sehr gute Wirksamkeit, hohe Kosten.

Therapie der dritten Wahl: Die zusätzliche Gabe von Ciclosporin zu den H1-Antihistaminika der 2. Generation = Hochwertige Evidenz; gute Wirksamkeit; mittlere bis hohe Kosten; mäßiges Sicherheitsprofil. Die kurzzeitige Behandlung mit Glukokortikosteroiden = geringe Qualität der Evidenz; geringe Kosten, weltweite Verfügbarkeit, gutes Sicherheitsprofil (dies gilt aber nur in Bezug auf die Kurzzeittherapie!), gute Wirksamkeit während der Behandlung, aber nicht für eine Langzeittherapie geeignet.

3.4.3. Behandlung mit Omalizumab

Omalizumab ist die derzeit einzige andere zugelassene Behandlung bei Urtikaria für Patient:innen, die keinen ausreichenden Nutzen aus der Behandlung mit einem H1-AH-2G zeigen, und daher der nächste Schritt im Algorithmus. Omalizumab (Anti-IgE) hat sich bei der Behandlung von CSU als sehr wirksam und sicher erwiesen.⁸⁷⁻⁹² Omalizumab wurde auch bei ClndU^{93,94} einschließlich der cholinergischen Urtikaria,⁹⁵ Kälte-Urtikaria,^{96,97} Lichturtikaria,⁹⁸ Wärme-Urtikaria,⁹⁹ dem symptomatischen Dermographismus,^{100,101} sowie der verzögerten Druck-Urtikaria als wirksam beschrieben.¹⁰² Bei der CSU verhindert Omalizumab die Entwicklung von Quaddeln und Angioödemem,¹⁰³ verbessert deutlich die Lebensqualität,^{104,105} ist für eine Langzeitbehandlung geeignet¹⁰² und wirkt effektiv bei der erneuten Behandlung von Rezidiven nach Absetzen einer Therapie.^{102,106} Die empfohlene Anfangsdosis bei CSU beträgt 300 mg alle vier Wochen. Die Dosierung ist unabhängig vom Gesamtserumspiegel-IgE.¹⁰⁷

Patient:innen mit Urtikaria, die keinen ausreichenden Nutzen aus der Behandlung mit Omalizumab in der zugelassenen Dosis von 300 mg alle 4 Wochen zeigen, können mit Omalizumab in höheren Dosen und/oder kürzeren Intervallen. Studien unterstützen den Einsatz einer Omalizumab-Behandlung mit Dosen bis zu 600 mg und Intervallen von 2 Wochen bei Patient:innen, die nicht ausreichend auf die Standarddosis Omalizumab ansprechen. Die Patient:innen müssen aber darüber informiert werden, dass eine Omalizumab-Dosis-Erhöhung bzw. eine Intervallverkürzung off-label ist und daher vorab die Kostenübernahme durch die Krankenversicherung beantragt und genehmigt werden muss.

Ist Omalizumab als Add-On-Behandlung bei Patient:innen sinnvoll, die auf hochdosierte H1-Antihistaminika nicht ansprechen?		
Die zusätzliche Gabe von Omalizumab* zur Behandlung von Patient:innen mit CU, die auf hochdosierte H1-Antihistaminika der 2. Generation nicht angesprochen haben, wird empfohlen .	↑↑	Starker Konsens, evidenz- und konsensbasiert
*gegenwärtig zugelassen für chronische spontane Urtikaria		(siehe Evidenzbericht, S. 33-41)

3.4.4. Behandlung mit Ciclosporin A

Patient:innen mit Urtikaria, die keinen ausreichenden Nutzen aus einer Behandlung mit Omalizumab zeigen, sollten mit Ciclosporin A (CSA) 3,5-5mg/KG pro Tag behandelt werden. CSA wirkt immunsuppressiv und hat einen moderaten, direkten Effekt auf die Freisetzung von Mastzellmediatoren.^{108,109} Die Wirksamkeit von CSA in Kombination mit einem modifizierten H1-Antihistaminikum der 2. Generation wurde in Placebo-kontrollierten Studien^{63,110,111} sowie in offenen kontrollierten Studien¹¹⁰ bei CSU gezeigt, jedoch kann dieses Medikament aufgrund einer höheren Inzidenz von unerwünschten Wirkungen nicht als Standardbehandlung empfohlen werden.¹¹⁰ CSA ist für die Urtikaria nur im Rahmen eines „off-label use“ möglich und wird nur für Patient:innen mit einer schweren Erkrankung empfohlen, die refraktär auf jede Dosis von Antihistaminika und Omalizumab in Kombination reagieren (Abbildung 4). Die Patient:innen müssen auch hier darüber informiert werden, dass ein solcher Einsatz von CSA einen „off-label use“ darstellt und daher vorab die Kostenübernahme durch die Krankenversicherung beantragt und genehmigt werden muss. Allerdings hat CSA ein weitaus besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zur Langzeitanwendung von Glukokortikosteroiden. Bei Patient:innen mit Hypertonie oder Niereninsuffizienz sollte CSA nicht bzw. nur nach gründlicher Risikoabwägung angewendet werden.

Ist Ciclosporin A (CSA) als Add-On-Behandlung bei Patient:innen sinnvoll, die auf hochdosierte H1-Antihistaminika nicht ansprechen?		
Bei Patient:innen mit CU, die auf hochdosierte H1-Antihistaminika und Omalizumab nicht ansprechen, kann der Einsatz von Ciclosporin A (CSA) zusätzlich zu H1-AH-2G empfohlen werden .	↑	Starker Konsens, evidenz- und konsensbasiert
		(siehe Evidenzbericht,

3.4.5. Andere symptomatische Behandlungen

Einige frühere RCTs haben den Einsatz von Leukotrienrezeptorantagonisten untersucht. Die Studien sind aufgrund der unterschiedlichen untersuchten Populationen schwer vergleichbar, z. B. durch den Einschluss nur von Patient:innen mit einer Aspirin- und Nahrungsmittelzusatzstoff-Intoleranz oder den Ausschluss von autologer-Serumtest-(ASST)-positiven Patient:innen. Generell ist für die Urtikaria die Evidenzlage über die Wirksamkeit von Leukotrienrezeptor-Antagonisten gering, am besten noch für Montelukast.

Gegenwärtig werden topische Glukokortikosteroide bei vielen allergischen Erkrankungen häufig und erfolgreich eingesetzt, bei der Urtikaria sind topische Glukokortikosteroide jedoch nicht hilfreich (mit der möglichen Ausnahme einer Druckurtikaria an den Fußsohlen, als alternative Therapie mit einer geringen Evidenz). Wenn systemische Glukokortikosteroide eingesetzt werden, sind Dosen zwischen 20-50mg/d Prednison-Äquivalent erforderlich (diese Dosis ist für Erwachsene, aber nicht für Kinder geeignet). Da solch hohe Dosen langfristig zu erheblichen Nebenwirkungen führen, raten wir dringend von deren Verwendung außerhalb von Fachzentren ab. Des Weiteren ist je nach Land zu beachten, dass Glukokortikosteroide auch nicht für die CU zugelassen sein können (z. B. ist Prednisolon in Deutschland nur für die akute Urtikaria zugelassen). Bei der akuten Urtikaria und einer akuten Exazerbation der CU kann dennoch eine Kurzzeitbehandlung mit oralen Glukokortikosteroiden, d.h. eine Behandlung von maximal bis zu 10 Tagen, hilfreich sein, um die Krankheitsdauer/-aktivität zu reduzieren.^{112,113} Es fehlen hierfür allerdings gut konzipierte RCTs.

Sollten orale Glukokortikosteroide als Add-on-Therapie bei der Behandlung der chronischen Urtikaria eingesetzt werden?		
Ein langfristiger oder regelmäßiger Einsatz systemischer Glukokortikosteroide bei CU wird nicht empfohlen.	↓↓↓	Starker Konsens ¹ evidenz- und konsens- basiert (siehe Evidenzbericht, S. 50)

Während mittels Antihistaminika in bis zu vierfacher Höhe (off-label) der vom Hersteller empfohlenen Dosierung die Symptome bei einem großen Teil der Urtikaria-Patient:innen in der allgemeinen Praxis gut behandelt werden können, sind für die verbleibenden, nicht ansprechenden Patient:innen alternative Therapien erforderlich. Es wird ausdrücklich empfohlen, sich an den Algorithmus zu halten, dabei ist aber der Leitlinienkommission bewusst, dass sowohl Omalizumab aufgrund seiner hohen Kosten und Ciclosporin aufgrund seines Sicherheitsprofils mit Einschränkungen behaftet sind.

Da der Schweregrad der Urtikaria fluktuiert und jederzeit eine Spontanremission auftreten kann, wird außerdem empfohlen, die Notwendigkeit einer fortgesetzten oder alternativen medikamentösen Behandlung alle drei bis sechs Monate neu zu bewerten. Dies ist auch in Abbildung 3 dargestellt.

Alle Behandlungen, die nicht im Behandlungsalgorithmus (Abbildung 4) aufgeführt sind, basieren auf klinischen Studien mit einem niedrigen Evidenzgrad (Tabelle 8).

Für H2-Antagonisten und Dapson, die in früheren Versionen der Leitlinie empfohlen wurden, ist die Evidenz im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen zu gering, um eine Beibehaltung im Algorithmus zu rechtfertigen. Sulfasalazin, Methotrexat, Interferon, Plasmapherese, Phototherapie, intravenöse Immunglobuline (IVIg/IGIV) und andere Behandlungsoptionen haben eine geringe Qualität der Evidenz oder es wurden nur Fallserien darüber veröffentlicht¹¹⁴ (Tabelle 8). Trotz des Mangels an publizierter Evidenz können all diese Medikamente für einzelne Patient:innen in einem entsprechenden klinischen Kontext und bei ausführlicher Aufklärung der Patient:innen über mögliche Nebenwirkungen von Wert sein.¹¹⁵

Sind H2-Antihistaminika als Add-On-Therapie bei Patient:innen sinnvoll, die auf niedrige oder hohe Dosen von H1-Antihistaminika nicht ansprechen?		
Es kann keine Empfehlung für oder gegen den kombinierten Einsatz von H1- und H2-Antagonisten bei Patient:innen mit chronischer Urtikaria gegeben werden.	0	Starker Konsens, konsensbasiert

Antagonisten des Tumornekrosefaktors alpha (TNF-alpha)¹¹⁶ und IVIg/IGIV,¹¹⁷⁻¹²⁰ die in Fallberichten erfolgreich eingesetzt wurden, werden derzeit nur in spezialisierten Zentren als letzte Option empfohlen (d.h. Anti-TNF-alpha bei verzögerter Druckurtikaria und IVIg/IGIV bei CSU).^{121,122}

Zur Behandlung der CSU und des symptomatischen Dermographismuses können UV-B (Schmalband-UVB, TL01), UV-A und eine PUVA-Therapie (Psoralen plus UV-A bzw. Photochemotherapie) für ein bis drei Monate zusätzlich zur Antihistamin-Behandlung eingesetzt werden,¹²³⁻¹²⁵ aber hinsichtlich der kanzerogenen Eigenschaften der UV-Behandlung ist Vorsicht geboten.

Einige früher vorgeschlagene Behandlungsalternativen haben sich in doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien als unwirksam erwiesen und sollten nicht mehr verwendet werden, da der Empfehlungsgrad für sie gering ist. Dazu gehören Tranexam-Säure und Natriumcromoglycat bei CSU,^{126,127} Nifedipin beim symptomatischen Dermographismus und der Urtikaria factitia¹²⁸ sowie Colchicin und Indometacin bei einer abgeschwächten Druckurtikaria.^{129,130} Möglicherweise sind jedoch weitere Untersuchungen für Patient:innen-Untergruppen erforderlich, z. B. zeigte kürzlich¹³¹ eine Pilotstudie bei Patient:innen mit erhöhten D-Dimer-Werten, dass eine Therapie mit Heparin und Tranexam-Säure wirksam sein kann.

Können weitere Behandlungsmöglichkeiten für die Behandlung der Urtikaria empfohlen werden?		
Es kann keine Empfehlung für oder gegen spezielle weitere Behandlungsoptionen als Standardtherapien gegeben werden, diese können aber in besonderen Fällen in Betracht gezogen werden.	0	Starker Konsens, konsensbasiert

Tabelle 8. Alternative Behandlungsmöglichkeiten

<i>Obwohl die Evidenz aus Publikationen gering ist, deutet die klinische Erfahrung darauf hin, dass folgende Behandlungsmöglichkeiten in bestimmten Kontexten nützlich sein könnten. Die Interventionen sind in alphabetischer Reihenfolge nach Häufigkeit der Anwendung und <u>nicht</u> nach ihrer Wirksamkeit aufgeführt.</i>		
Intervention	Substanz bzw. Substanzklasse	Indikation
Häufig angewandt		
Antidepressivum	Doxepin*	CSU
Diät	Pseudoallergen-freie Diät**	CSU
H2-Antihistaminikum	Ranitidine***	CSU
Immunsuppressivum	Methotrexat	CSU +/- VDU****
	Mycophenolat mofetil	Autoimmun CSU
Leukotrienrezeptor- Antagonist	Montelukast	CSU, VDU

Sulphonamid	Dapson, Sulphasalazin	CSU +/- VDU CSU +/- VDU
gelegentlich angewandt		
Anabolikum	Danazol	Cholinergische Urtikaria
Antikoagulation	Warfarin	CSU
Antifibrinolytikum	Tranexamsäure	CSU mit Angioödem
Immunmodulator	IVIG	Autoimmun CSU
	Plasmapheresis	Autoimmun CSU
Verschiedenes	Eigenblut/Serum	CSU
	Hydroxychloroquin	CSU
Fototherapie	Schmalband- UV-B, oder PUVA	Symptomatischer Dermographismus, CSU
Psychotherapie	Ganzheitliche Medizin	CSU
Selten angewandt		
Antikoagulation	Heparin	CSU
Immunsuppressiva	Cyclophosphamid	Autoimmun CSU
	Rituximab	Autoimmun CSU
Verschiedenes	Anakinra	DPU
	Anti-TNF-alpha	CSU +/- VDU
	Camostatmesilat	CSU
	Colchicin	CSU
	Miltefosin	CSU
	Mirtazepin	CSU
Sehr selten angewandt		
Immunsuppressivum	Tacrolimus	CSU
Verschiedenes	Vitamin D	CSU
	Interferon alpha	CSU

CSU: chronische spontane Urtikaria; IVIG: intravenöse Immunglobuline; PUVA: Psoralen plus UV-A bzw. Photochemotherapie; TNF: Tumornekrosefaktors alpha; UV-B: Ultraviolett-B; VDU: verzögerte Druckurtikaria

* hat auch H1- und H2-Antihistaminergische Eigenschaften

** beinhaltet eine histaminarme Diät, da eine pseudoallergenfreie Diät auch histaminarm ist

*** in den meisten Ländern nicht mehr erhältlich; alternative H2-Antihistaminika sind verfügbar, einschließlich Famotidin und Nizatidin, aber die Beweise für ihre Verwendung bei chronischer Urtikaria variieren.

**** Behandlung kann in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn CSU und VDU bei Patient:innen koexistent sind

3.5. Behandlung in speziellen Konstellationen

3.5.1. Kinder

Viele Kliniker:innen verwenden H1-AH-1G als Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung von Kindern mit Urtikaria in der Annahme, da ihr Sicherheitsprofil besser bekannt sei, als das der modernen H1-AH-2G aufgrund einer längeren Erfahrung mit ihnen. Außerdem ist die Verwendung von modernen H1-AH-2G in vielen Ländern nicht für Kinder unter sechs Monaten zugelassen. Allerdings ist das Sicherheitsprofil der H1-AH-1G nicht so gut wie das der H1-AH-2G, und deshalb werden H1-AH-1G als Therapie der ersten Wahl bei Kindern mit Urtikaria nicht empfohlen. Zu den H1-AH-2G mit nachgewiesener Wirksamkeit und Sicherheit in der pädiatrischen Population gehören Bilastin,¹³² Cetirizin,¹³³ Desloratadin,^{134,135} Fexofenadin,¹³⁶ Levocetirizin,¹³⁷ Loratadin¹³³ und Rupatadin.¹³⁸ Bei der Wahl, welche H1-AH-2G bei Kindern mit Urtikaria eingesetzt werden sollen, sollten das Alter des Kindes und die verfügbaren Darreichungsformen sowie die Art der Verstoffwechslung des Medikaments berücksichtigt werden, da nicht alle als für Kinder geeigneter Sirup bzw. Saft oder als schnell lösliche Tablette verfügbar sind. Auch das niedrigste, jeweilige Zulassungsalter unterscheidet sich von Land zu Land, ggf. muss über Off-label-Einsatz informiert werden. Alle weiteren Schritte sollten auf individuellen Überlegungen beruhen und vorsichtig erfolgen, da die Hochdosierung von Antihistaminika und weitere Behandlungsoptionen bei Kindern nicht gut untersucht sind.

Sollte bei Kindern der gleiche Behandlungsalgorithmus angewendet werden?		
Bei Kindern mit Urtikaria kann empfohlen werden , den gleichen Behandlungsalgorithmus mit Vorsicht (z. B. gewichtsangepasste Dosierungen) anzuwenden.	↑	Starker Konsens, konsensbasiert

3.5.2. Schwangere und stillende Frauen

Für schwangere und stillende Frauen gelten im Prinzip die gleichen Überlegungen. Im Allgemeinen sollte die Anwendung jeder systemischen Behandlung bei schwangeren Frauen vermieden werden, insbesondere im ersten Trimester. Andererseits haben schwangere Frauen ein Recht

auf die bestmögliche Therapie. Zwar wurde auf der einen Seite die Sicherheit der Behandlung bei schwangeren Frauen mit Urtikaria bisher nicht systematisch untersucht, doch in diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die möglichen negativen Auswirkungen des bei der Urtikaria auftretenden erhöhten Histamin-Spiegels ebenfalls nicht in der Schwangerschaft untersucht wurden. Hinsichtlich der Behandlung sind aber bisher keine Berichte über Geburtsfehler bei Frauen bekannt, die modernen H1-AH-2G während der Schwangerschaft angewendet haben. Allerdings liegen nur Studien mit kleinen Stichprobenumfängen für Cetirizin¹³⁹ und eine große Metaanalyse für Loratadin vor.¹⁴⁰ Da außerdem mehrere moderne H1-AH-2G inzwischen rezeptfrei erhältlich und sowohl bei einer allergischen Rhinitis als auch bei einer Urtikaria weit verbreitet sind, muss davon ausgegangen werden, dass viele Frauen diese Medikamente vor allem zu Beginn, zumindest aber vor der Bestätigung einer Schwangerschaft, verwendet haben. Da jedoch höchste Sicherheit in der Schwangerschaft zwingend erforderlich ist, wird für den Einsatz der modernen H1-AH-2G Loratadin mit der möglichen Extrapolation zu Desloratadin und Cetirizin mit einer möglichen Extrapolation zu Levocetirizin empfohlen. Alle H1-Antihistaminika werden in geringen Konzentrationen in der Muttermilch ausgeschieden. Die Verwendung von H1-AH-2G wird empfohlen, da es bei gestillten Säuglingen gelegentlich zu einer Sedierung durch die alten H1-AH-1G kommen kann.

Die erhöhte Dosierung moderner H1-AH-2G kann in der Schwangerschaft nur vorsichtig empfohlen werden, da keine Sicherheitsstudien darüber vorliegen. Bei Loratadin ist zu bedenken, dass dieses Medikament in der Leber verstoffwechselt wird, was bei seinem Metaboliten Desloratadin vermutlich nicht der Fall ist. H1-AH-1G sollten vermieden werden.⁷⁵ Die Anwendung von Omalizumab in der Schwangerschaft gilt als sicher und bisher gibt es keinen Hinweis auf eine Teratogenität.¹⁴¹⁻¹⁴³ Alle weiteren Schritte sollten auf individuellen Überlegungen beruhen, wobei Medikamente zu bevorzugen sind, die ein zufriedenstellendes Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Schwangeren und Neugeborenen in Bezug auf Teratogenität und Embryotoxizität aufweisen. Zum Beispiel ist Ciclosporin, obwohl nicht teratogen, in Tiermodellen embryotoxisch und wird mit Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht bei menschlichen Säuglingen in Verbindung gebracht. Ob der Nutzen von Ciclosporin bei der CU die Risiken bei schwangeren Frauen wert ist, muss von Fall zu Fall entschieden werden. Alle Entscheidungen sollten jedoch anhand der aktuellen Empfehlungen der Zulassungsbehörden neu bewertet werden.

Sollte bei schwangeren Frauen und während der Stillzeit der gleiche Behandlungsalgorithmus verwendet werden?

Sowohl bei schwangeren als auch bei stillenden Frauen **kann** nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung **empfohlen werden**, den gleichen Behandlungsalgorithmus mit Vorsicht anzuwenden. Medikamente, die in der Schwangerschaft kontraindiziert sind, sollen nicht verwendet werden.



Starker Konsens,
konsensbasiert

IX. Leitlinienkommission und Methodengruppe

Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten einschließlich der Rolle in der Leitlinienentwicklung, der benennenden Fachgesellschaft/Organisation und der Institution.

Tabelle 9. Mitglieder der Leitlinienkommission und Methodengruppe

Vertretung (Name)	Institution und Ort	Fachgesellschaft / Organisation
Leitlinienkommission		
PD Dr. Sabine Altrichter	Kepler Universitätsklinikum Linz	Österreichische Gesellschaft für Allergologie (ÖGAI)*
Prof. Dr. Randolf Brehler	Universitätsklinikum Münster	Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)*
Prof. Dr. Knut Brockow	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
Prof. Dr. Joachim Fluhr	Charité – Universitätsmedizin Berlin	Gesellschaft für Dermatopharmazie (GD)*
Prof. Dr. Eckard Hamelmann	Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)
Prof. Dr. Marcus Maurer	Charité – Universitätsmedizin Berlin	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)*
Prof. Dr. Hans Merk	Universitätsklinik RWTH Aachen	Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)*
Norbert K. Mülleneisen	Asthma und Allergie Zentrum Leverkusen	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)*
Prof. Dr. Heidi Olze	Charité – Universitätsmedizin Berlin	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V. (DGHNO-KHC)*
PD Dr. Hagen Ott	Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult Hannover	Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) / Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)*
Prof. Dr. Oliver Pfaar (stellvertr. Mandatsträger)	Universitätsklinikum Marburg	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V. (DGHNO-KHC)
Dr. Marc Pleimes	Kinderdermatologie Praxis Heidelberg	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)*
Prof. Dr. Franziska Ruëff	LMU Klinikum der Universität München	Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)*
Prof. Dr. Petra Staubach-Renz	Universitätsmedizin Mainz	Urtikaria Netzwerk e.V. (UNEV)*
Prof. Dr. Bettina Wedi	Medizinische Hochschule Hannover	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
Prof. Dr. Torsten Zuberbier	Charité – Universitätsmedizin Berlin	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)*
Patient*innenvertretung		
Sabine Bauer	Patient:innenvertreterin	Urtikaria-Helden e.V.*
Kathrin Kühne	Patient:innenvertreterin	Urtikaria Helden e.V.*
Methodiker*innen		
Martin Dittmann	Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	Information specialist, Leitlinienoffice
Dr. Corinna Dressler, MSc	Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	Methodikerin
Matthew Gaskins, MPH	Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	Methodiker
Prof. Dr. Alexander Nast	Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	Methodiker, methodische Koordination, Moderation
* stimmberechtigt		

X. Referenzen

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. Sep 18 2021;doi:10.1111/all.15090
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. Apr 2011;64(4):383-94. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
3. Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Gartlehner G, et al. [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2014;108(7):413-20. GRADE Leitlinien: 14. Von der Evidenz zur Empfehlung: Die Bedeutung und Darstellung von Empfehlungen. doi:10.1016/j.zefq.2014.08.003
4. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. Mar 2018;282(1):232-247. doi:10.1111/imr.12632
5. Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol*. Mar 1998;115(3):210-4. doi:10.1159/000015210
6. Peteiro C, Toribio J. Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *The American Journal of dermatopathology*. Dec 1989;11(6):528-33.
7. Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy*. Aug 2011;66(8):1107-13. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02570.x
8. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1294-302. doi:10.1111/bjd.13621
9. Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Calcitonin gene-related peptide and vascular endothelial growth factor are expressed in lesional but not uninvolved skin in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. Aug 2014;44(8):1053-60. doi:10.1111/cea.12348
10. Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial wheals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol*. Sep 2014;171(3):505-11. doi:10.1111/bjd.12991
11. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med*. Jun 29 1995;332(26):1767-72. doi:10.1056/NEJM199506293322608
12. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*. Jan 17 2002;346(3):175-9. doi:10.1056/NEJMcp011186346/3/175
13. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 1999;103(2 Pt 1):307-14. doi:S0091674999001542
14. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. Mar 2011;66(3):317-30. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x
15. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. Feb 2021;184(2):226-236. doi:10.1111/bjd.19561
16. Parisi CA, Ritchie C, Petriz N, Morelo Torres C. Direct Medical Costs of Chronic Urticaria in a Private Health Organization of Buenos Aires, Argentina. *Value Health Reg Issues*. Dec 2016;11:57-59. doi:10.1016/j.vhri.2016.07.008
17. Broder MS, Raimundo K, Antonova E, Chang E. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *Am J Clin Dermatol*. Aug 2015;16(4):313-21. doi:10.1007/s40257-015-0134-8

18. Graham J, McBride D, Stull D, et al. Cost Utility of Omalizumab Compared with Standard of Care for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *Pharmacoeconomics*. Aug 2016;34(8):815-27. doi:10.1007/s40273-016-0412-1
19. Baiardini I, Braido F, Bindslev-Jensen C, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA(2) LEN taskforce position paper. *Allergy*. Jul 2011;66(7):840-4. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02580.x
20. Maurer M, Staubach P, Raap U, et al. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought - first results of the multicenter real-life AWARE study. *Clin Exp Allergy*. May 2017;47(5):684-692. doi:10.1111/cea.12900
21. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Baier-Ebert M, Chapman-Rothe N. ATTENTUS, a German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol*. Apr 2016;174(4):892-4. doi:10.1111/bjd.14203
22. Maurer M, Abuzakouk M, Berard F, et al. The Burden of Chronic Spontaneous Urticaria Is Substantial: Real-World Evidence From ASSURE-CSU. *Allergy*. May 19 2017; doi:10.1111/all.13209
23. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Br J Dermatol*. Feb 1997;136(2):197-201.
24. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy*. Jul 2003;58(7):621-3.
25. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. Jun 2016;71(6):780-802. doi:10.1111/all.12884
26. Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, et al. Diagnostic workup in chronic spontaneous urticaria – what to test and why? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021 Jun; 9(6):2274-2283. doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.049
27. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. Jul 2018;73(7):1393-1414. doi:10.1111/all.13397
28. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. Jun 2008;63(6):777-80.
29. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, et al. Comparison and Interpretability of the available Urticaria Activity Scores. *Allergy*. Aug 16 2017;doi:10.1111/all.13271
30. Weller KG, M. Magerl, M. Tohme, N. Martus, P. Krause, K. Metz, M. Staubach, P. Maurer M. Development, Validation and Initial Results of the Angioedema Activity Score *Allergy* 2013;68(9):1185-92.
31. Ohanyan T, Schoepke N, Bolukbasi B, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 16 2017; doi:10.1016/j.jaci.2017.04.050
32. Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. May 2014;133(5):1365-72, 1372 e1-6. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1076
33. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2020;181(5):321-333. doi:10.1159/000507218
34. Magerl M, Abajian M, Krause K, Altrichter S, Siebenhaar F, Church MK. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Oct 2015;29(10):2043-5. doi:10.1111/jdv.12739

35. Schoepke N, Abajian M, Church MK, Magerl M. Validation of a simplified provocation instrument for diagnosis and threshold testing of symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol*. Jun 2015;40(4):399-403. doi:10.1111/ced.12547
36. Mlynek A, Vieira dos Santos R, Ardelean E, et al. A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol*. Jun 2013;38(4):360-6; quiz 366. doi:10.1111/ced.12107
37. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, Church MK, Werner A, Maurer M. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci*. Aug 2014;75(2):88-93. doi:10.1016/j.jdermsci.2014.04.007
38. Koch K, Weller K, Werner A, Maurer M, Altrichter S. Antihistamine updosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. Nov 2016;138(5):1483-1485 e9. doi:10.1016/j.jaci.2016.05.026
39. Ruft J, Asady A, Staubach P, et al. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL). *Clin Exp Allergy*. Apr 2018;48(4):433-444. doi:10.1111/cea.13102
40. Azkur D, Civelek E, Toyran M, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. Nov 2016;37(6):450-457.
41. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, et al. Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. May 2017;9(3):212-219. doi:10.4168/aair.2017.9.3.212
42. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol*. Feb 2011;22(1 Pt 1):1-8. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01120.x
43. Maurer M, Church MK, Weller K. Chronic urticaria in children - still itching for insight. *JAMA Dermatol*. 2017;in press
44. Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. Feb 2020;75(2):423-432. doi:10.1111/all.14037
45. Balp MM, Weller K, Carboni V, et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol*. Sep 2018;29(6):630-636. doi:10.1111/pai.12910
46. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis*. Jun 2017;76(6):942-947. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209686
47. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet*. May 2 1992;339(8801):1078-80. doi:0140-6736(92)90666-Q [pii]
48. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. Aug 2015;136(2):245-51. doi:10.1016/j.jaci.2015.06.021
49. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. Aug 2010;10(4):362-9. doi:10.1097/ACI.0b013e32833c79d7
50. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2009/12/01 2009;5(1):10. doi:10.1186/1710-1492-5-10
51. Ishaq S, Nunn L. Helicobacter pylori and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8(Suppl1):6-14.
52. Henz BM ZT, Grabbe J, Monroe E. *Urticaria. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects*. In: *Causes of urticaria*. Springer; 1998.

53. Ergon MC, ilknur T, Yucesoy M, Ozkan S. Candida spp. colonization and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol*. Nov 2007;32(6):740-3. doi:10.1111/j.1365-2230.2007.02512.x
54. Watanabe J, Shimamoto J, Kotani K. The Effects of Antibiotics for Helicobacter pylori Eradication or Dapsone on Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. Feb 4 2021;10(2)doi:10.3390/antibiotics10020156
55. Zuberbier T, ChantraineKess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria - A prospective study. *Acta Derm Venereol*. Nov 1995;75(6):484-487.
56. Bruno G., Andreozzi P., U. G. Exercise-induced urticaria-angioedema syndrome: A role in gastroesophageal reflux. In: Vena G. A. PP, ed. *Proceedings of the international symposium on urticaria*. Bari. Editrice CSH, Milan; 1998:85-89.
57. Zheleznov S, Urzhumtseva G, Petrova N, et al. Gastritis Can Cause and Trigger Chronic Spontaneous Urticaria Independent of the Presence of Helicobacter pylori. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(4):246-251. doi:10.1159/000487669
58. Stuck BA, Windfuhr JP, Genzwürker H, Schroten H, Tenenbaum T, Götte K. Die Tonsillektomie im Kindesalter. *Dtsch Arztebl International*. December 5, 2008 2008;105(49):852-60. doi:10.3238/arztebl.2008.0852
59. Müller A, Neuber K, Metternich FU, Wenzel S. Effekt der Fokus-Tonsillektomie bei chronischen Dermatosen–Klinische Studie und Metaanalyse. *Laryngorhinootologie*. // 04.03.2004 2004;83(02):26_12.
60. Schulze W. *Tonsillektomie zur Fokussanierung bei der Psoriasis, der atopischen Dermatitis und der chronischen Urtikaria*. Staats-und Universitätsbibliothek Hamburg Carl von Ossietzky; 2012.
61. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Apr 2016;116(4):344-348 e1. doi:10.1016/j.anai.2016.01.016
62. Schut C, Magerl M, Hawro T, et al. Disease activity and stress are linked in a subpopulation of chronic spontaneous urticaria patients. *Allergy*. Jan 2020;75(1):224-226. doi:10.1111/all.14015
63. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol*. Aug 2000;143(2):365-72. doi:bjd3664 [pii]
64. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol*. Nov 1995;75(6):484-7.
65. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol*. Apr 1981;104(4):369-81.
66. Pfrommer C BR, Vieths S, Ehlers I, Henz BM, Zuberbier T. Characterization of naturally occurring pseudoallergens causing chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996 97(367)
67. Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. Clinical Trial Controlled Clinical Trial. *Allergy*. Mar 2000;55(3):306-8.
68. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, Stanke M, Luger TA, Brehler R. Incremental build-up food challenge--a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. Clinical Trial. *Clin Exp Allergy*. Jan 2009;39(1):116-26.
69. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. Oct 2004;151(4):898-902. doi:BJD6095 10.1111/j.1365-2133.2004.06095.x
70. Akoglu G, Atakan N, Cakir B, Kalayci O, Hayran M. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Archives of dermatological research*. May 2012;304(4):257-62. doi:10.1007/s00403-011-1203-3

71. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, et al. A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;31(4):650-655.
72. Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. Case Reports. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Jun 2000;42(6):1030-2.
73. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy*. Apr 2009;64(4):605-612. doi:DOI 10.1111/j.1398-9995.2008.01913.x
74. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can On-demand Non-sedating Antihistamines Improve Urticaria Symptoms? A Double-blind, Randomized, Single-dose Study. *Acta Derm Venereol*. Oct 11 2013;93(2):168-74. doi:10.2340/00015555-1434
75. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. Apr 2010;65(4):459-66. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
76. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen). *Allergy*. Apr 2008;63 Suppl 86:8-160. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
77. Kubo N, Senda M, Ohsumi Y, et al. Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Human psychopharmacology*. Mar 2011;26(2):133-9. doi:10.1002/hup.1184
78. Kontou-Fili K, Paleologos G, Herakleous M. Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *European journal of clinical pharmacology*. 1989;36(6):617-9.
79. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology*. 1996;193(4):324-7.
80. Kontou-Fili KM, G. Demaka, P. Paleologos, G. Therapeutic effect of cetirizine 2 HCl in delayed pressure urticaria. *Health Sci Rev*. 1989;3:23-25.
81. Wanderer AA, Ellis EF. Treatment of cold urticaria with cyproheptadine. *J Allergy Clin Immunol*. Dec 1971;48(6):366-71. doi:0091-6749(71)90083-2 [pii]
82. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, Beaven MA. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 1975;55(6):394-402. doi:0091-6749(75)90078-0 [pii]
83. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2010;125(3):676-82. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.047
84. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2009;123(3):672-9.
85. Gimenez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Sep 2009;23(9):1088-1091. doi:DOI 10.1111/j.1468-3083.2009.03289.x
86. Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillen-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. Dec 2016;175(6):1153-1165. doi:10.1111/bjd.14768
87. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H-1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* Sep 2011;128(3):567-U195. doi:DOI 10.1016/j.jaci.2011.06.010

88. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 2011;128(1):202-209 e5. doi:10.1016/j.jaci.2011.04.038
89. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. Jan 2015;135(1):67-75. doi:10.1038/jid.2014.306
90. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. Mar 07 2013;368(10):924-35. doi:10.1056/NEJMoa1215372
91. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 2013;132(1):101-9. doi:10.1016/j.jaci.2013.05.013
92. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 2016;137(6):1742-1750 e4. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1342
93. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab Treatment in Chronic Inducible Urticaria: A Systematic Review of Published Evidence. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 24 2017;doi:10.1016/j.jaci.2017.06.032
94. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(2):177-80. doi:10.1159/000320233
95. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. Feb 2008;63(2):247-9.
96. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 2006;117(6):1415-8. doi:S0091-6749(06)00852-9 10.1016/j.jaci.2006.04.003
97. Metz M, Schutz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. Apr 04 2017;doi:10.1016/j.jaci.2017.01.043
98. Guzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. Nov 2008;63(11):1563-5.
99. Bullerkotte U, Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. Case Reports. *Allergy*. Jul 2010;65(7):931-2. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02268.x
100. Krause K, Ardelean E, Kessler B, et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. Nov 2010;65(11):1494-5. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02409.x
101. Maurer M, Schutz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. Apr 04 2017;doi:10.1016/j.jaci.2017.01.042
102. Maurer M, Kaplan A, Rosén K, et al. The XTEND-CIU study: long term use of Omalizumab in Chronic Idiopathic Urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 141(3); doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.018
103. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1 -antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy*. Aug 2016;71(8):1135-44. doi:10.1111/all.12870
104. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA, et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. Jun 02 2017;doi:10.1111/jdv.14384

105. Maurer M, Sofen H, Ortiz B, Kianifard F, Gabriel S, Bernstein JA. Positive impact of omalizumab on angioedema and quality of life in patients with refractory chronic idiopathic/spontaneous urticaria: analyses according to the presence or absence of angioedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jun 2017;31(6):1056-1063. doi:10.1111/jdv.14075
106. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*. Mar 2014;150(3):288-90. doi:10.1001/jamadermatol.2013.8705
107. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H-1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Sep 2011;128(3):567-U195. doi:DOI 10.1016/j.jaci.2011.06.010
108. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol*. May 1992;98(5):800-4.
109. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *British journal of pharmacology*. Feb 2007;150(4):509-18. doi:10.1038/sj.bjp.0707002
110. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Oct 2006;55(4):705-9. doi:10.1016/j.jaad.2006.04.078
111. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;in press
112. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol*. Jul 1996;76(4):295-7.
113. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a Short Course of Oral Prednisone in Antihistamine-Resistant Chronic Urticaria: A Retrospective Analysis. *J Invest Allerg Clin*. 2010;20(5):386-390.
114. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*. Oct 2009;64(10):1427-43. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02178.x
115. Rutkowski K, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(6):710-718.
116. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immun*. Mar 2007;119(3):752-754. doi:DOI 10.1016/j.jaci.2006.12.658
117. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol*. Jan 1998;138(1):101-6.
118. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, O'Neill SM, Douglas WS. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol*. Oct 2003;149(4):836-40. doi:5486
119. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. Sep 2007;39(7):237-42.
120. Mitzel-Kaoukhov H, Staubach P, Muller-Brenne T. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Mar 2010;104(3):253-258. doi:DOI 10.1016/j.anai.2009.12.007
121. Bangsgaard N, Skov L, Zachariae C. Treatment of Refractory Chronic Spontaneous Urticaria with Adalimumab. *Acta Derm Venereol*. Apr 06 2017;97(4):524-525. doi:10.2340/00015555-2573
122. Sand FL, Thomsen SF. TNF-Alpha Inhibitors for Chronic Urticaria: Experience in 20 Patients. *J Allergy (Cairo)*. 2013;2013doi:10.1155/2013/130905
123. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*. 1985;65(5):449-50.

124. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CEH. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: A pilot study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Nov 2008;59(5):752-757. doi:DOI 10.1016/j.jaad.2008.07.016
125. Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrow-band ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. Randomized Controlled Trial. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(3):247-51. doi:10.2340/00015555-0434
126. Thormann J, Laurberg G, Zachariae H. Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy*. Mar 1980;35(2):139-41.
127. Laurberg G. Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol*. 1977;57(4):369-70.
128. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW. Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermatographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica*. 1988;177(5):287-91.
129. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol*. Mar 1989;120(3):403-8.
130. Dover JS, Black AK, Ward AM, Greaves MW. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Jun 1988;18(6):1289-98.
131. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(4):384-9. doi:10.1159/000292947
132. Novak Z, Yanez A, Kiss I, et al. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. Aug 2016;27(5):493-8. doi:10.1111/pai.12555
133. Nayak AS, Berger WE, LaForce CF, et al. Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. May 01 2017;38(3):222-230. doi:10.2500/aap.2017.38.4050
134. Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, Banfield C. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol*. May 2007;63(5):534-40. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02810.x
135. Gupta SK, Kantesaria B, Banfield C, Wang Z. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *Br J Clin Pharmacol*. Aug 2007;64(2):174-84. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.02859.x
136. Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis--a pooled analysis of three studies. *Pediatr Allergy Immunol*. Jun 2004;15(3):253-60. doi:10.1111/j.1399-3038.2004.00167.x
137. Pampura AN, Papadopoulos NG, Spicak V, Kurzawa R. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(4):367-78. doi:10.1159/000321181
138. Potter P, Mitha E, Barkai L, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol*. Feb 2016;27(1):55-61. doi:10.1111/pai.12460
139. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Reprod Toxicol*. Sep 2008;26(1):19-23. doi:10.1016/j.reprotox.2008.05.053
140. Schwarz EB MM, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2008;31(9):775-88.

141. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2015;135(2):407-12. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.025

142. González-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, Giménez-Arnau A. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):e245-e246.

143. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Successful and Safe Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab in a Woman during Two Consecutive Pregnancies. *Case Rep Med*. 2015;2015doi:10.1155/2015/368053

Versions-Nummer: 3.0

Erstveröffentlichung: 07/2002

Überarbeitung von: 02/2022

Nächste Überprüfung geplant: 01/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online