

## Diagnostik bei Verdacht auf Urtikaria



Abb. 1 Klinische Bilder der Urtikaria

Die Urtikaria ist eine Mastzell-assoziierte Erkrankung, die ca. 9 % der deutschen Bevölkerung in ihrem Leben mindestens 1x betrifft. Durch unterschiedliche Auslöser kommt es bei den Betroffenen zur Freisetzung von Histamin und weiteren vasoaktiven Mediatoren durch die Mastzellen der Haut. Das klinische Erscheinungsbild der Urtikaria ist charakterisiert durch die Bildung von Quaddeln und/oder Angioödem (Abb. 1). Die Erkrankung ist mit einem hohen Leidensdruck verbunden, da die Patienten zum einen unter starkem Juckreiz leiden und zum anderen Angst vor den teils unerwartet auftretenden Schwellungen haben.

### Klassifikation der Urtikaria-Formen

Je nach Dauer und Auslöser werden bei der Urtikaria folgende Typen und Sub-Typen unterschieden:

- **akute Urtikaria:** Dauer < 6 Wochen
- **chronisch spontane Urtikaria (CSU):** Dauer > 6 Wochen
  - Allergisch
  - „Auto-Allergisch“ (Typ I)
  - Autoimmun (Typ IIb)
- **induzierbare (physikalische) Urtikaria:**
  - Kältekontakturtikaria
  - Verzögerte Druckurtikaria
  - Wärmekontakturtikaria
  - Lichturtikaria
  - Urticaria factitia
  - Vibratorische Urtikaria
  - Aquagene Urtikaria
  - Cholinergische Urtikaria (Anstrengung/Sport)
- **allergisch bedingte Urtikaria:**
  - Kontakturtikaria
  - Anstrengungsinduzierte Urtikaria

Differentialdiagnostisch ist die Urtikaria von der Urtikaria-vaskulitis, der Urtikaria pigmentosa, der familiären Kälteurtikaria und dem nichthistaminergen Hereditären Angioödem (Diagnostikinformatio 316) zu unterscheiden.

### Diagnostik

Die akute spontane Urtikaria bedarf nur in Ausnahmefällen einer weiterführenden Diagnostik. Hierzu zählen der Verdacht auf Nahrungsmittelallergien oder die Unverträglichkeit von Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Halten die Beschwerden jedoch über 6 Wochen an, so spricht man definitionsgemäß von einer chronischen Urtikaria. In diesem Fall ist eine weiterführende Diagnostik indiziert. Neben der Erfassung der Krankheitsaktivität und Krankheitskontrolle (z. B. mittels Urtikaria Aktivitätsscore und Urtikariakontrolltest), um später den Behandlungserfolg einschätzen zu können, sollte nach möglichen individuellen Auslösern und Triggerfaktoren gefahndet werden. Während die Auslöser bei der induzierbaren Urtikaria schnell identifiziert sind, sind sie bei der CSU meist unbekannt.

### Identifikation externer Triggerfaktoren

Auch wenn man nach aktuellem Kenntnisstand davon ausgeht, dass primär autoimmunologische Prozesse die CSU auslösen, so können verschiedenste Triggerfaktoren eine begünstigende oder Schub-auslösende Rolle spielen.

Bei eindeutiger Anamnese empfiehlt sich die gezielte Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern gegen den verdächtigsten Auslöser (z.B. gegen  $\alpha$ -Gal - rotes Fleisch oder Anisakis simplex - Fischparasit). Für den Fall, daß eine anamnestische Eingrenzung nicht möglich ist, kann ein Screening häufig berichteter Auslöser mittels **IgE-Symptomprofil Urtikaria** erfolgen (Abb. 2). Ein allumfassendes Sensibilisierungsprofil bietet ebenfalls **das ALEX-IgE-Allergenprofil**, welches spez. IgE gegenüber 300 bekannten Allergie-Auslösern (inkl. Nahrungsmittel, Tierepithelien, Schimmelpilzen und Milben) untersucht.

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht		
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich	
<b>Allergenspezifisches IgE</b>				
mx1 Schimmelpilzmischung enthält: P. chrysogenum, C. herbarum, A. fumigatus, A. alternata	< 0.10	kU/l	< 0.10	
ex1 Epithelienmischung enthält: Katze, Pferd, Rind, Hund	< 0.10	kU/l	< 0.10	
fx5 Nahrungsmittelscreen enthält: Ei, Milch, Dorsch, Weizen, Erdnuss, Soja	< 0.10	kU/l	< 0.10	
f98 Gliadin	< 0.10	kU/l	< 0.10	
f433 rTri a 14, Weizen: LTP	< 0.10	kU/l	< 0.10	
o215 $\alpha$ -Gal	<b>4.63</b>	kU/l	< 0.10	
p4 Anisakis (Fischparasit)	< 0.10	kU/l	< 0.10	
Hinweis zum Allergiebefund Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber alpha-Gal als Hinweis einer möglichen allergischen Reaktion nach Verzehr von Säugetierfleisch, Innereien und/oder Gelatine-haltigen Produkten.				

Abb. 2 Musterbefund des IgE-Symptomprofils Urtikaria

Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 (0)30 770 01-220.

Ein Teil der Urtikaria-Patienten profitiert von einer Pseudoallergen- oder Histamin-armen Diät. So genannte pseudoallergische Triggerfaktoren (z. B. Nahrungsmittelzusätze und Medikamente) können durch die IgE-Bestimmung jedoch nicht erfasst werden, da diese Reaktionen zumeist IgE unabhängig sind. Hier empfiehlt sich der **Basophilenaktivierungstest (BAT)**. Bei diesem Test werden angereicherte Basophile Granulozyten des Patienten im Labor mit dem vermuteten Allergen konfrontiert. Bei bestehender allergischer Sensibilisierung werden die in diesem Fall gebildeten Leukotriene nachgewiesen. Es handelt sich somit um einen „in vitro-Provokationstest“ [Diagnostikinformation 104 & 122].

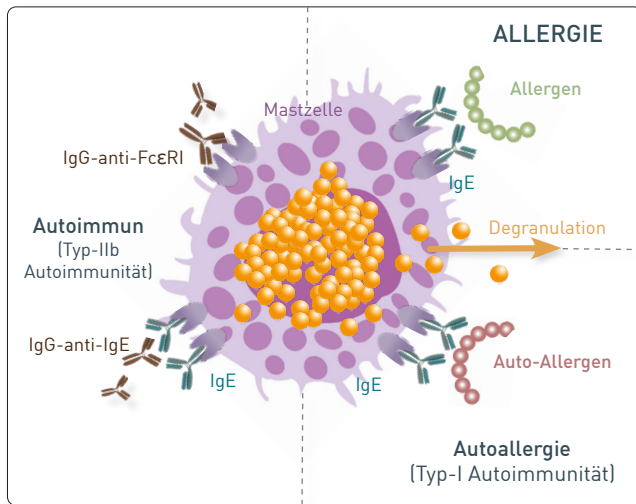


Abb. 3 Kategorisierung der chronisch spontanen Urtikaria (CSU) nach Pathomechanismus

### Identifikation autoimmunbedingter Auslöser

Der BAT kann unter Verwendung isolierter Basophiler Granulozyten ebenfalls dazu genutzt werden, um die autoimmun-bedingte CSU zu diagnostizieren. Hier wird die „autoallergische“ Form vom autoimmunen Typ IIb unterschieden. Bei der autoallergischen Form entwickeln die Patienten IgE-Antikörper gegen körpereigene Strukturen. Beim autoimmunen Typ IIb richten sich Auto-Antikörper vom Typ IgG gegen IgE-Antikörper oder gegen den IgE-Rezeptor (FcεRI) (Abb. 3). Die CSU vom TYP IIb ist mit einer Prävalenz von 1:500 zwar die seltenere Form, im Labor kann sie jedoch mit hoher Zuverlässigkeit durch einen **BAT auf Patienteneigenes Serum** diagnostiziert werden. Liegen in dem Serum entsprechende Autoantikörper vor, kommt es zur Basophilen Granulozyten-Aktivierung (Abb. 4).

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht		
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich	
<b>BAT chronische Urtikaria</b>				
Die durch das Eigenserum induzierte Leukotrienmenge wird in pg/ml angegeben und kennzeichnet bei Werten > 200 pg/ml eine bestehende Sensibilisierung.				
Eigene Zellen + Eigenserum	762	pg/ml	< 200	
Fremde Zellen + Eigenserum	617	pg/ml	< 200	
Interpretation				
Nachweis einer erhöhten Leukotrien-Ausschüttung der Basophilen Granulozyten des Patienten und des Kontrollprobanden nach Stimulation mit Eigenserum des Patienten.				
Somit ist ein autoimmunologischer Prozess von Typ IIb als Ursache des chronisch spontanen Urtikaria (CSU) wahrscheinlich.				

Abb. 4 Basophilenaktivierungstest auf Eigenserum zur Diagnose autoimmun-bedingter CSU

Für die auto-allergische Urtikaria ist eine Identifikation der Autoallergene aktuell nur in spezialisierten Zentren (z. B.

Allergy-Centrum-Charité) möglich, da hier eine Vielzahl an Auslösern beschrieben sind (z.B. IL-24 und TPO). Da bei unserem Test aufgereinigte Zellen zum Einsatz kommen, setzen wir neben den Fremdzellen eines gesunden Spenders auch die Zellen des Patienten ein. Reagiert nur der Patient, jedoch nicht der gesunde Spender auf das Patientenserum, ist dies ein Hinweis auf ein autoallergisches Geschehen.

### Behandlung

Neben der Vermeidung der auslösenden Triggerfaktoren (Tabelle 1) werden entsprechend der aktuell gültigen europäischen Leitlinie zur symptomatischen Behandlung in erster Linie Anti-Histaminika der 2ten Generation eingesetzt. Sofern sich hier bei regelmäßiger Gabe der empfohlenen Dosis nach 2-4 Wochen keine Besserung ergeben hat, kann die Dosis bis auf ein 4faches erhöht werden. Bei Patienten, die auch unter dieser Therapie keine Besserung verspüren, kann auf ein Biologikum (Omalizumab oder Ligelizumab) zurückgegriffen werden.

Da mehrere Studien eine hohe Prävalenz für Vitamin D-Mangel bei CSU-Patienten belegen und in diesem Falle eine Supplementierung zur Verbesserung der Symptomatik beiträgt bei bisher ausbleibenden Nebenwirkungen, empfiehlt sich die Kontrolle der Vitamin D-Spiegel und ggfls. der Ausgleich von Mangelzuständen.

Patienten mit diagnostizierter CSU vom Typ IIb haben ein erhöhtes Risiko für autoimmun-bedingte Schilddrüsenerkrankungen, daher sollten bei diesen Patienten ebenfalls die Schilddrüsen-Autoantikörper untersucht werden. Darüber hinaus werden hohe Titer von autoreaktiven IgG-Antikörpern gegen thyroideale Peroxidase (TPO-AK) in Verbindung mit einem niedrigen gesamt-IgE mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert. Auch weitere Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie, Typ 1 Diabetes, rheumatoide Arthritis, SLE und Sjögren's syndrome treten bei diesen Patienten gehäuft auf.

### Material

**Bestimmung von spez. IgE:** 10 ml Vollblut zur Serumgewinnung (ausreichend für mindestens 20 Allergene)

**BAT (pro Allergen):** 2 ml EDTA- oder Heparinblut

**BAT Urtikaria:** 4 ml EDTA- oder Heparinblut + 3 ml Vollblut (1 ml Serum)

Für den BAT muss ein Probeneingang im Labor innerhalb von 24 Stunden (24h) gewährleistet sein. Das Blut sollte bei Raumtemperatur gelagert und transportiert werden. Innerhalb der Berliner Stadtgrenzen bieten wir Ihnen unseren Fahrdienst an (+49 (0)30 77001-250), für überregionale Abholungen kontaktieren Sie bitte den kostenfreien Kurierservice unter +49 (0)30 77001-450.

**ALEX IgE-Profil:** 3 ml Vollblut (1 ml Serum)

### Abrechnung

Eine Abrechnung ist (mit Ausnahme des ALEX) bei gegebener Indikation im kassen- und privatärztlichen Bereich gegeben. Eine Abrechnung des ALEX ist derzeit nur im privatärztlichen Bereich möglich. Für Selbstzahler kostet das gesamte Profil (295-Allergene) 262,30 €.

### Literatur

- Zuberbier et al. EAACI/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy 2018
- Maurer Chronische Urtikaria – Was bringt die neue Leitlinie? JDDG 2018
- Jaros et al. Diet and Chronic Urticaria: Dietary Modification as a Treatment Strategy. Dermatol. Pract. Concept 2020
- Bansal & Bansal. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. Allergy Asthma Clin Immunol 2019
- Pollack et al. α-Gal Syndrome vs Chronic Urticaria. Jama Dermatol 2019
- Confino-Cohen et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. JACI 2012

**Tabelle 1** Übersicht empfohlener Trigger-Diagnostik bei Urtikaria

KLINIK	DIAGNOSTIK
<b>Diagnostik entsprechend EAACI/WAO Leitlinie (2018)</b>	
Akute spontane Urtikaria	Keine (außer bei Verdacht auf Allergie)
induzierbare Urtikaria	Keine Labordiagnostik, jedoch Nachweis des auslösenden Reizes sowie des Schwellenwertes mittels Provokation. Da häufig gleichzeitig mehrere Subtypen der induzierbaren Urtikaria vorkommen, sollten alle in Frage kommenden Auslöser überprüft werden.
Chronisch spontane Urtikaria (CSU)	<p><b>Allgemein:</b> Differentialblutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP</p> <p><b>Klinisch:</b> Bestimmung der Krankheitsaktivität mittels Urtikaria-Aktivitätstest (UAS)</p> <p><b>Labordiagnostisch:</b>                      Infektionskrankheiten als Auslöser (z.B. Helicobacter pylori)                      BAT Urtikaria (Autoimmunität als Auslöser)                      Schilddrüsenerkrankungen (Hormone und Auto-Antikörper)                      Systemische Erkrankung (z. B. Mastozytose: Tryptase-Bestimmung <a href="#">DiagInfo 244</a>)                      Zusätzliche induzierbare Urtikaria                      Allergietestung (Identifikation Triggerfaktoren, siehe unten)</p>
<b>Identifikation von Triggerfaktoren</b>	
Patienten mit Urtikaria-Schüben 2-6 Stunden nach Verzehr von rotem Fleisch und Zeckenbiss in der Anamnese	Spezifisches IgE auf $\alpha$ -Gal (Anforderung: o215) <b>Material:</b> 1 ml Vollblut (Serum)
Patienten mit Urtikaria-Schüben nach Verzehr von rohem, mariniertem oder geräuchertem Fisch	Spezifisches IgE auf Anisakis simplex (p4)
Patienten mit Verdacht auf allergischen Auslöser (z. B. Nahrungsmittel, Schimmel, Milbe, Tiere,...) und atopische Komorbiditäten (z.B. Asthma)	- IgE Symptomprofil Urtikaria <b>Material:</b> 3 ml Vollblut (Serum) oder - ALEX-IgE-Allergenprofil (enthält Anisakis, jedoch kein $\alpha$ -Gal) <a href="#">DiagInfo 318</a> <b>Material:</b> 3 ml Vollblut (Serum), keine gesetzliche Kassenleistung
Patienten mit Urtikaria-Schüben nach Genuss stark verarbeiteter Lebensmittel und assoziiertem Verdacht auf pseudoallergische Triggerfaktoren	BAT auf Nahrungsmittelzusätze und Tomate <a href="#">DiagInfo 104</a> <b>Material:</b> 2 ml EDTA- oder Heparinblut/Allergen - Probeneingang innerhalb 24 Std.
Patienten mit Urtikaria-Schüben nach Genuss Histamin-haltiger Nahrungsmittel	Histamin im EDAT-Blut und DAO-Aktivität <a href="#">DiagInfo 118</a> <b>Material:</b> 2 ml Heparinblut, 3 ml Vollblut (Serum) - Probeneingang innerhalb 24 Std.
Patienten mit Urtikaria-Schüben nach Medikamenteneinnahme (z. B. Nichtsteroidale Antirheumatika)	BAT auf mitgesendetes Medikament <a href="#">DiagInfo 108</a> <b>Material:</b> 2 ml EDTA- oder Heparinblut/Allergen - Probeneingang innerhalb 24 Std.