

Dermatologie 2022 · 73:788–794
<https://doi.org/10.1007/s00105-022-05023-3>
Angenommen: 31. Mai 2022
Online publiziert: 22. Juni 2022
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2022



Anti-IgE-gerichtete Therapie der Urtikaria in der dermatologischen Praxis

Evangelia Diamanti · Julia Föhr · Andria Papageorgiou · Matthias Herbst · Sigbert Jahn
Dermatologische Praxis Dr. Herbst & Kollegen, Darmstadt, Deutschland

Zusammenfassung

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse von 26 Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria (CSU), von denen 12 mit Anti-IgE-Therapie (Omalizumab) behandelt wurden, vorgenommen. Die Subkohorte der Omalizumab-therapierten Patienten hatte schwerere und länger andauernde klinische Verläufe, war mit verschiedenen Therapien und häufig stationär vorbehandelt und zeigte häufiger ein begleitendes Angioödem. Die Erhebung des Urticaria Activity Scores aus den 7-Tages-Werten für Quaddeln und Juckreiz (UAS7) war ein wichtiges und geeignetes Instrument für die Indikationsstellung und Beurteilung des Therapieverlaufes unter Praxisbedingungen. Ein aufwendiges Laborscreening hingegen scheint wenig aussagestark für Schwere, Prognose und Therapieverlauf. Omalizumab erwies sich als gut verträgliche und sichere Therapieoption. Ein Drittel der Patienten erreichte Erscheinungsfreiheit, ein weiteres eine sehr gute Besserung. Bei einem Drittel blieb die Wirkung komplett aus, selbst wenn die Omalizumab- und/oder die Begleittherapien eskaliert wurden.

Schlüsselwörter

Allergie · Chronisch spontane Urtikaria · Immuntherapie · Omalizumab · Retrospektive Datenanalyse

Die chronische Urtikaria ist gekennzeichnet durch das Auftreten juckender Quaddeln mit oder ohne begleitendes Angioödem über einen Zeitraum länger als 6 Wochen [15, 22]. In Abhängigkeit davon, ob die Quaddeln spontan (ohne erkennbare Ursachen) auftreten, wird die chronisch spontane Urtikaria (CSU) von der chronisch induzierbaren Urtikaria (CIndU; Trigger: physikalische Reize, körperliche Belastung, Kontakt, Wasser) unterschieden [18]. Das gleichzeitige Auftreten von CSU und CIndU bei ein und demselben Patienten wurde beschrieben [9]. Etwa 60% der Patienten mit CSU berichten über ein begleitendes Angioödem. Mit einer Prävalenz von 0,7–1,0% (altersgruppenabhängig) gehört die chronische Urtikaria zu den häufigen dermatologischen Erkrankungen [16]. Die Degranulation der Mastzellen ist das pathologische Schlüsselereignis der CSU. Nach neuesten Erkenntnissen werden 2 Pathogenesetypen von CSU für die meisten Erkrankungs-

fälle verantwortlich gemacht [16]: Typ-I-Autoimmunität (IgE reagiert mit Autoallergenen) und Typ-IIb-Autoimmunität (IgG oder IgM-Autoantikörper reagieren mit Mastzellrezeptoren). Abgesehen von diesen Definitionen und Zahlen stellt die Urtikaria für die dermatologische Praxis eine v. a. zeitaufwendige Erkrankung hinsichtlich Anamnese, Leidensdruck, dermatologischer und immunologischer Diagnostik sowie dem Therapiemanagement dar. Im Unterschied zu den anderen häufigen Dermatosen (atopische Dermatitis, Psoriasis) sieht der Dermatologe die Hautveränderung bei den CSU-Patienten häufig nicht beim Vorstellungstermin in der Praxis und ist bei der Bewertung des Schweregrades auf sorgfältige anamnestische Erhebung, ergänzt durch Fotos von Patientenhandys, angewiesen. Wir stellen die Daten einer Patientenkohorte „chronisch spontane Urtikaria“ sowie einer Subkohorte „Omalizumab-Therapie“ aus unserer Praxis vor und diskutieren



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Anamneseerhebung bei Patienten mit CSU
Erkrankungsverlauf Zeitpunkt der ersten Urtikae Verweildauer der Urtikae auf der Haut, kleine oder große Urtikae Schübe, Schubfrequenz, Saisonalität Auslöser für Schübe Begleitendes Angioödem Familiäre Prädisposition
Begleiterkrankungen Atopische Erkrankungen (atopische Dermatitis, allergische Rhinokonjunktivitis, Asthma) Nahrungsmittelallergien und/oder -unverträglichkeiten Schilddrüsenerkrankungen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes Infekte im zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der Urtikaria Konsultation anderer Facharztgruppen (Internisten, Rheumatologen, Zahnärzte)
Bisherige Behandlung Medikamentöse Behandlung der Urtikaria Medikamentenanamnese (andere, z. B. NSAR)

praxisnahe Aspekte von Diagnose und Therapie.

Retrospektive Datenauswertung

Es erfolgt eine retrospektive Datenanalyse von Patientendaten. Es wurden keine ergänzenden Daten erhoben [11]. Einziges Einschlusskriterium war die Diagnose CSU (alle Patienten) bzw. die Therapie mit Omalizumab (Subkohorte).

Die Bestimmung des Schweregrades bei den Patienten mit CSU erfolgte in unserer Patientenkohorte mit dem UAS7 (*Urticaria Activity Score* 7). Die Patienten werden dazu gebeten, über 7 aufeinanderfolgende Tage (meist über die Woche vor dem nächsten Sprechstundentermin) anhand eines Fragebogens die Intensität der Quaddeln sowie des Pruritus zu dokumentieren. Wir bitten die Patienten, dies einmal am Tag zu tun, und halten dies für realistischer als die 2-mal tägliche Analyse, die zum UAS7TD führt. Beide Scores sind laut Studien vergleichbar [12]. Hinsichtlich des Auftretens der Quaddeln wurde pro Tag bewertet: keine (Score 0), <20 (1), 20–50 (2), >50 (3). Der Pruritus geht in den Score ein als: 0 (kein Juckreiz), 1 (leichter Juckreiz, eben gerade bemerkbar), 2 (mittelschwerer Juckreiz, den Schlaf oder Tagesaktivitäten nicht beeinträchtigend),

Tab. 2 Charakteristika der Patientenkohorte („CSU“) und der Subkohorte („CSU/Omalizumab“)	Kohorte „CSU“ (alle Patienten <i>n</i> = 26)	Subkohorte „CSU/Omalizumab“ (<i>n</i> = 12)
Parameter		
Alter (Jahre; Durchschnitt [Median])	38 [33]	40 [35]
Geschlecht (w:m)	22:4	11:1
Erkrankungsdauer der CSU (Monate)		
Durchschnitt [Median]	19 [8]	33 [14]
Anteil Patienten mit begleitendem Angioödem	8/26 (31 %)	6/12 (50 %)
Begleitend andere Formen der CU (CInDU und cholinergische Urtikaria)	8/26	7/12
Begleitend Erkrankungen des atopischen Formenkreises	10/26	2/12
Begleitend Angioödem	8/26	7/12
Therapien vor Erstvorstellung:		
Antihistaminika	20/26	10/12
Prednisolon-Stoß	6/26	4/12
Cyclosporin	2/26	2/12
Omalizumab	2/26	2/12
Hyposensibilisierung	5/26	1/12
Ohne	6/26	–
Zahl der Patienten mit erhöhtem IgE-Spiegel ^a	4/24	2/11
Spezifische IgE-Bindung an Allergene („Atopie“)	11/24	3/11
Schwerster UAS7 anamnestisch	<i>n</i> = 21	<i>n</i> = 12
Durchschnitt [Median]	21 [14]	30 [28]
Stationäre Aufenthalte	8/26	8/12

^aIgE-Serumspiegel erhöht bei Werten > 100 IU/ml

3 starker, beeinträchtigender Juckreiz [7]. Daraus ergeben sich ein Minimum-UAS7 von 0 (keine Krankheitsaktivität) sowie ein Maximalwert von 42 (schwere Krankheitsaktivität). Es wurden anamnestische Daten v. a. hinsichtlich Krankheitsdauer und -verlauf, familiärer Prädisposition, Vortherapien und verdächtiger Trigger ausgewertet (■ Tab. 1). Bei der Erhebung anamnestischer Angaben (z. B. schwerster UAS7 im Krankheitsverlauf) helfen Handy-Fotos, über welche die meisten unserer Patienten verfügen. Bei allen Patienten erfolgte eine Laboranalyse mit Differenzialblutbild, CRP, IgG-anti-TPO (teilweise) und Gesamt-IgE gemäß Leitlinie (013-0281_S3_Klassifikation-Diagnostik-Therapie-Urtikaria_2022-04.pdf [awmf.org], zuletzt geöffnet 27.04.2022). Es erfolgte weiterhin die Bestimmung von spezifischem IgE (sog. Atopiepanel im RAST: Baumpollen, Gräser, Hausstaubmilben, ggf. weitere nach Anamnese), ANA, Rheumafaktor. Es wurde die Immunreaktion auf Borrelien und Yersinien routinemäßig erfasst (dies ist Laborroutine in unserer Praxis und geht über die Anforderungen der

Leitlinie, s. oben, hinaus). Wenn möglich, erfolgte eine Fotodokumentation. Dies wurde zumeist von den Patienten durch Überlassung von Handy-Fotos ermöglicht.

Resultate

Charakterisierung der Praxiskohorte „chronisch spontane Urtikaria“ und der Subkohorte „Omalizumab-Therapie“

Wir führten eine retrospektive Datenanalyse von 26 Patienten mit der Diagnose CSU durch. Wir fassen alle (auch die Omalizumab-therapierten) Patienten in der Praxiskohorte „chronisch spontane Urtikaria“ zusammen und stellen die 12 Omalizumab-behandelten Patienten in der Subkohorte „Omalizumab-Therapie“ extra und vergleichend dar (■ Tab. 2). Das klare zahlenmäßige Übergewicht weiblicher Patientinnen fällt auf (22/26). Bei 3 Patienten der Gesamtkohorte wurde der UAS7 anhand von klinischen Angaben in der Patientenakte hergeleitet. Bei weiteren 5 Patienten lagen diese Daten im Detail nicht vor. In der

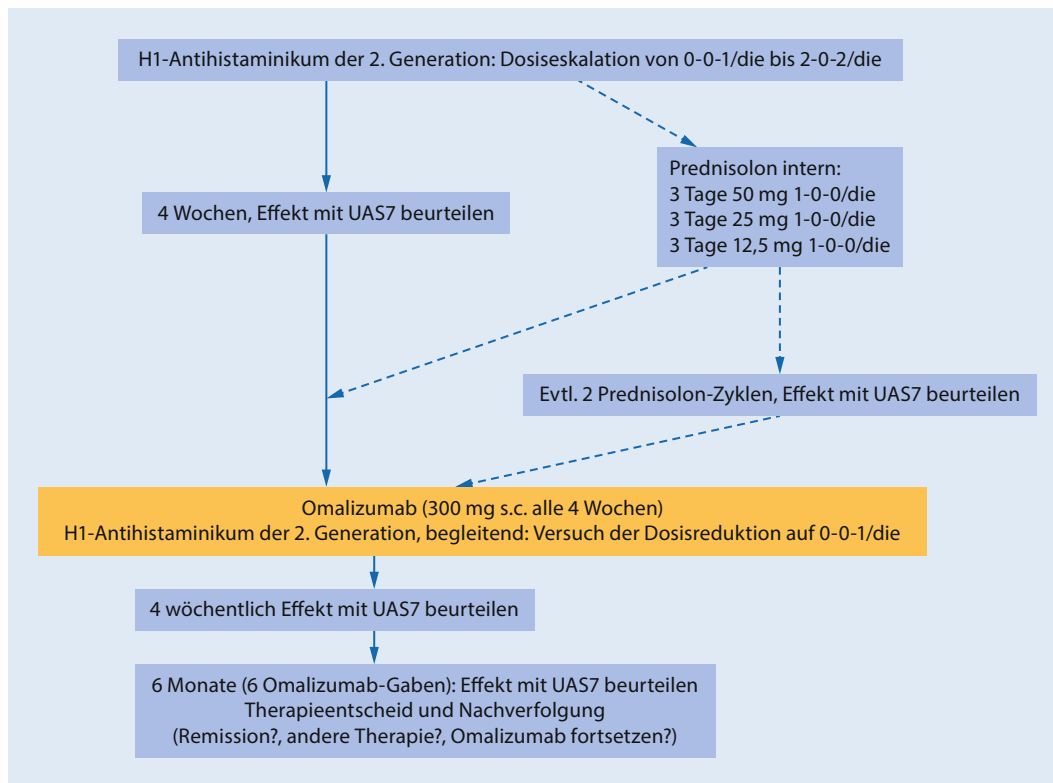


Abb. 1 ◀ Therapiealgorithmus in Anlehnung an Leitlinie und Expertenkonsensus [4] und andere Autoren [7, 14]

Gesamtkohorte sahen wir bei mindestens 8 weiteren Patienten (von insgesamt 15) die Indikation für eine Anti-IgE-Therapie mit Omalizumab als gegeben und führten entsprechende Aufklärungsgespräche. Die Patienten lehnten ab wegen deutlicher und anhaltender Besserung nach Prednisolon-Stoß unter Weitergabe von Antihistaminika in Standarddosierung ($n=4$) oder Ängsten bezüglich der Corona-Pandemie ($n=2$). Zwei Patienten stellten sich nicht wieder vor.

Praxisubkohorte „Omaliuzumab-Therapie“

Für alle Patienten der Omaliuzumab-Subkohorte lagen UAS7-Erhebungen im Verlauf der Therapie vor, für die meisten als 4-wöchentliche Dokumentation. Die Omaliuzumab-Patienten waren im Durchschnitt schwerer erkrankt als die Gesamtkohorte, und ihre Erkrankung dauerte länger an. Alle Patienten der „Subkohorte Omaliuzumab“ hatten Vortherapien. Bei 6 von 12 Patienten waren im Erkrankungsverlauf der CSU mehr als 4 verschiedene Antihistaminika verordnet worden (anamnestische Angaben, teils aus Klinikbriefen, teils aus Patientengesprächen). Sieben Patien-

ten der Subkohorte wiesen neben der CSU begleitend eine CInU auf, zumeist eine cholinergische ($n=5$) Form. Die detaillierte Diagnostik erfolgte auch in darauf spezialisierten klinischen Einrichtungen und soll hier nicht im Detail dargestellt werden.

Omaliuzumab-Therapieverläufe

Acht Patienten waren vorab (teilweise mehrfach) stationär behandelt worden, alle gehörten in die Omaliuzumab-Subkohorte. In 2 Fällen waren die Patienten mit Omaliuzumab anbehandelt. In 2 Fällen wurde die Omaliuzumab-Behandlung im Klinikbrief empfohlen.

Gemäß Leitlinie wurde bei allen Patienten 4 bis 6 Wochen vor dem Start der Therapie mit Omaliuzumab eine schrittweise Dosisescalation der Antihistaminika vorgenommen: Fexofenadin (7 Patienten) bis auf 4-mal 180 mg pro Tag, Desloratadin (2 Patienten) bis auf 4-mal 5 mg pro Tag und Cetirizin (2 Patienten) bis auf 4-mal 10 mg pro Tag. Bei 4 von 12 Patienten erfolgte eine Vorbehandlung mittels interner Steroide gemäß unserem praxisinternen, von der Leitlinie abweichenden Therapiealgorithmus (Abb. 1). Die Wahl dieser Therapie war der Schwere des Ver-

laufes oder logistischen Gründen (verlängerte Wochenenden) geschuldet im Sinne eines Bridging.

Bei zwei Dritteln der Patienten resultierte die Omaliuzumab-Behandlung in einer deutlichen klinischen Besserung (UAS7 unter 3), etwa ein Drittel erreichte Erscheinungsfreiheit zwischen Therapiewoche 4 und 16 (Tab. 3). Soweit das bei der geringen Fallzahl zu bewerten ist, meinen wir, den Trend zu sehen, dass ein guter Therapieeffekt stets früh (Woche 4, 8), jedoch nicht mehr später eintritt (Abb. 2). Bei einer Patientin sahen wir zunächst einen mäßigen therapeutischen Erfolg (UAS7 Reduktion von 36 auf 10) und bei Wiederholung der Therapie eine komplette Remission ab Woche 8 (s. erste Kasuistik; Abb. 2 s. Markierungen). Der gebesserte Zustand bzw. die Erscheinungsfreiheit hielten bei der Hälfte der Patienten ohne Einnahme eines Antihistaminikums mehr als 8 Wochen an. Die längste uns bekannt gewordene Remission in unserer Kohorte dauerte mehr als 12 Monate. Wir haben bei keinem der 12 Patienten Nebenwirkungen durch Omaliuzumab gesehen, weder lokal noch systemisch.

Die vergleichende Auswertung von demografischen Daten und labormedizini-

Tab. 3 Therapieverläufe unter Omalizumab-Behandlung von Patienten mit CSU						
USA7 = 0 Woche 4	USA7 = 0 Woche 8	USA7 = 0 Woche 12	USA7 = 0 Woche 16	USA7 = 0 Woche 20	USA7 = 0 Woche 24	Remission > 8 Wochen
2/11	4/11	3/9	4/9	3/9	3/10	5/10

schen Befunden zeigt, dass bei den 8 Respondern (Teil- und Vollremission) in 3 Fällen anamnestisch ein Angioödem aufgetreten war, jedoch bei 3 von 4 Non-Responderinnen. Ein Vergleich der IgE-Serumkonzentrationen ergab keinen Bezug zum Ansprechen, jedoch haben wir nur in der Gruppe der Non-Responderinnen bei 3 von 4 Patientinnen spezifische IgE-Bindung an Atopene (RAST) gesehen.

Besondere Kasuistiken

Die 27-jährige Patientin (medizinischer Fachberuf) mit einer Erkrankungsdauer von ca. 5 Monaten dokumentierte (Handy) und berichtete schwere Schübe (UAS7 bis 42). Die Behandlung war bis dato mit 3 verschiedenen Antihistaminika inklusive Dosiseskulation sowie 2-maliger Prednisolon-Therapie (50, 25, 12,5 mg pro Tag je 3 Tage) erfolgt. Auffällig war eine stationäre Sanierung einer *Helicobacter-Gastritis* 2 Jahre vor Erstvorstellung bei uns. Wir initiierten die Therapie mit Omalizumab (2-mal 150 mg in 4 Zyklen 4-wöchentlich) und erreichten eine deutliche Symptomreduktion (UAS7 36 auf 10). Auf Wunsch der Patientin wurde die Therapie beendet. Nach 6 bis 8 Wochen kam es zum Rezidiv mit UAS7 = 35. Wir starteten umgehend eine Re-Therapie mit Omalizumab und erreichten nach 8 Wochen eine komplette Remission (UAS7 = 0). Wir verlängerten die Therapie bis Woche 32. Wir sahen die Patientin 8 Wochen nach Therapieende mit UAS7 = 0, seitdem erfolgte keine Wiedervorstellung.

Die 22-jährige Patientin war an einer CSU, einer cholinergischen CIndU (seit mehreren Jahren) sowie einer atopischen Dermatitis (seit der Kindheit) erkrankt. Im Alter von 17 bis 18 Jahren erfolgte eine Behandlung in der Klinik mit Omalizumab 2-mal 150 mg s.c. 4-wöchentlich über 1,5 Jahre. Nach anamnestischen Angaben der Patientin sei es unter der Therapie zur Besserung, jedoch nicht zur Vollremission der Urtikaria gekommen. Wir beobachteten ein deutliches Rezidiv der Urtikaria

und therapierten wiederum mit Omalizumab (2-mal 150 mg sc. 4-wöchentlich) mit gutem Ergebnis hinsichtlich der CSU (UAS7 von 24 auf 3) nach 6 Monaten Therapie, jedoch exazerbierte die atopische Dermatitis trotz topischer Therapie mit Klasse-II- und Klasse-III-Steroiden. Drei Monate nach Abschluss der Omalizumab-Therapie kam es zum Rezidiv der CSU. Wir erreichten deren Besserung und eine anhaltende Remission der atopischen Dermatitis mit einer Dupilumab-Therapie, die wir 4 Monate nach Abschluss der Behandlung mit Omalizumab begannen [8]. Wir beobachteten einen stabilen, kontrollierten klinischen Zustand der atopischen Dermatitis und der Urtikaria über 14 Monate. Die Patientin wurde dann aufgrund eines Umzugs in einer anderen dermatologischen Praxis entsprechend weiter therapiert.

Die 23-jährige Patientin litt seit ihrem 10. Lebensjahr (seit 13 Jahren) an einer CSU mit begleitender cholinergischer Urtikaria sowie heftigen und häufigen Angioödem. Sie wurde in der Klinik bereits 1 Jahr mit Omalizumab behandelt. Dabei wurden Eskalationen der Dosis (3-mal 150 mg pro Woche) und des Therapierhythmus (2-wöchentlich) vorgenommen. Begleitend wurde mit Prednisolon intern sowie verschiedenen Antihistaminika behandelt. Zum Zeitpunkt unserer Mitbetreuung war parallel Cyclosporin verabreicht worden (100 mg 2-mal täglich per os). Zu keiner Zeit kam es zu einer Symptombesserung. Dies wurde in **Abb. 1** schematisch mit einem gleichbleibenden Verlauf mit UAS7 = 42 illustriert. Es handelt sich hierbei um rekonstruierte Daten aus Klinikbriefen und anamnestischen Angaben. Nach 3,5 Jahren Therapie beendete die Patientin auf eigenen Wunsch jegliche medikamentöse Therapie und begab sich in naturheilkundliche Betreuung. Wir hatten noch Monate später telefonischen Kontakt, es „gehe ihr gut“.

Diskussion

Die Urtikaria ist eine sehr besondere Hauterkrankung. Im Unterschied zu den chronischen Dermatosen Psoriasis und atopische Dermatitis sitzen häufig Patienten mit sehr hohem Leidensdruck, jedoch ohne Hautsymptome vor Ärzten und MFAs. Im besten Fall werden häufig sehr anschauliche Handyfotos von Urtikariae und Gesichtsschwellungen vorgewiesen. Entsprechend aufwendig gestalten sich Anamnese und Diagnostik. Eine kooperative Einstellung seitens der Patienten (UAS7-Dokumentation) ist notwendig und hilfreich. Die meisten der hier ausgewerteten und v. a. die Omalizumab-behandelten Patienten betreuten oder betreuen wir in einer Spezialsprechstunde „Immundermatologie“ [13].

In unserer Praxiskohorte der Urtikariapatienten wurden bei 8/26 begleitend Formen der CIndU diagnostiziert, 5-mal bestand eine cholinergische Urtikaria. Vielleicht zufälligerweise gehörten 7 dieser Patienten zu den Omalizumab-Therapierten. Dies kann natürlich auch daran liegen, dass in dieser Subkohorte aufmerksamer diagnostiziert wurde oder das gleichzeitige Bestehen mehrerer Urtikariaentitäten den Leidensdruck vergrößerte. Für uns stellt die Differenzierung zwischen CSU und CIndU im Praxisalltag eine Herausforderung dar, da die Entitäten häufig überlappen. Ob morphologisch/klinische Unterschiede (Größe der Quaddeln, Juckreizintensität) eine wirkliche Abgrenzung erlauben, erschien uns fraglich. In einer großen chinesischen Omalizumab-Kohorte hatten 18/138 Patienten beide Formen der chronischen Urtikaria [5]. Solche Befunde werden von anderen Autoren bestätigt. Bauer et al. [4] beschreiben eine CIndU bei 20% der Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria. Therapeutisch werden bei der CIndU v. a. Antihistaminika eingesetzt [17]. Omalizumab, welches die Zulassung (in der Dermatologie) einzig für die CSU hat, wird laut Leitlinie (013-0281_S3_Klassifikation-Diagnostik-Therapie-Urtikaria_2022-04.pdf [awmf.org], zuletzt geöffnet 27.04.2022) als Zweitlinientherapie und damit selten verwendet, obwohl seine Wirksamkeit bei CIndU gezeigt werden konnte [1]. Die therapeutische Effizienz von Omalizumab

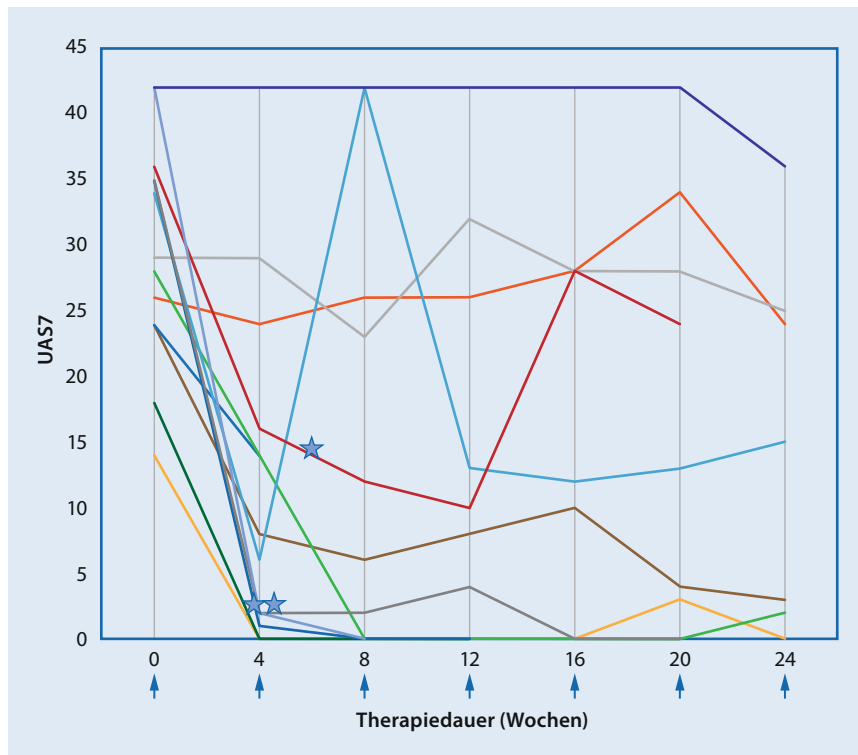


Abb. 2 ▲ Therapieverläufe unter Omalizumab bei Patienten mit CSU. (Pfeile illustrieren den Zeitpunkt der Omalizumab-Gaben). (* Patientin im 1. Therapiezyklus Omalizumab, ** dieselbe Patientin im 2. Therapiezyklus nach 8-wöchiger Pause [s. Text])

war in allen Subgruppen einer großen chinesischen Kohortenstudie vergleichbar, 65 % aller Patienten erreichten eine volle Remission, 22 % eine Teilremission. Die Autoren heben hervor, dass in der Gruppe der Non-Responder ein niedrigerer IgE-Spiegel und häufiger Anti-Thyroid-Autoantikörper gemessen worden wären. Etwa zwei Drittel der Patienten in Vollremission erlitten ein schnelles Rezidiv. Bei diesen Patienten (gekennzeichnet durch höhere IgE-Spiegel und eine längere Krankheitsdauer) wurde die Omalizumab-Therapie mit gutem Response wieder aufgenommen und bis zu 15 Monate fortgesetzt [5]. Es ist nicht einfach, die Wirksamkeit der Anti-IgE-Behandlung mit Omalizumab in unserer kleinen Kohorte retrospektiv zu bewerten, da diese hinsichtlich Therapiedauer (12 bis 32 Wochen, 3-mal Re-Therapie), Dosierung, Vorbehandlung in der Klinik, medikamentöser Vorbehandlung und Begleitmedikation sehr heterogen war. Bei einem Drittel der Patienten wurde unter Omalizumab Erscheinungsfreiheit erreicht. Bei einem weiteren Drittel kam es zu einer deutlichen Besserung der klinischen Symptome auf

UAS7 unter 3, was einer 5- bis 10fachen Reduzierung gegenüber dem Ausgangswert entspricht. Hinsichtlich der Patienten mit sowohl CSU als auch CInDU sahen wir in den wenigen Fällen ein „Entweder/Oder“: Entweder beide Formen wurden gebessert bis zur Remission, oder beide Formen blieben bestehen im Sinne eines Non-Response. Bei 4/12 Patienten gab es kein Ansprechen, obwohl die Therapieführung mit Omalizumab-Dosiserhöhung und/oder Intervallverkürzung (Klinik) sowie der Hinzugabe von systemischen Steroiden und/oder Cyclosporin eskaliert wurde. Diese Urtikariafälle erscheinen therapieresistent, zumindest, was das Anti-IgE-Prinzip angeht. Interessanterweise haben uns 2 dieser Patienten berichtet, dass es ihnen nach Absetzen aller Urtikariamedikamente und in 1 Fall Betreuung durch eine Heilpraktikerin deutlich besser gehe. Offensichtlich gibt es auch bei schwersten CSU-Fällen eine Spontanremission. In der Praxis ist es schwer, die Remissionsdauer für eine Therapie zu bewerten, weil dies von der Bereitschaft der Patienten abhängt, sich erscheinungsfrei wieder vorzustellen. Eine Patientin war

über 10 Monate nach 6 Omalizumab-Gaben erscheinungsfrei, eine andere nach 2 Zyklen (16 und 32 Wochen) 10 Monate lang. Wir bewerten die Tatsache, dass sich weitere Patienten nicht wieder vorstellten, als positives Zeichen für anhaltende Besserung, können den möglichen Therapieerfolg aber, gerade in Pandemiezeiten, wie so oft in solchen Situationen nicht objektivieren. In ihrer großen Urtikaria-Kohorte dokumentieren Chen et al. [5] ein Angioödem bei einem Drittel der Patienten; 87 % sprachen auf Omalizumab-Behandlung an, 93 % nahmen parallel Antihistaminika.

Vier unserer Patienten wurden während der Omalizumab-Therapie gegen SARS-CoV-2 geimpft (alle mit Comirnaty, BioNTech, Mainz, Deutschland). Ein Einfluss auf den Therapieverlauf wurde nicht beobachtet.

Immunglobulin E (IgE) und sein Rezeptor $Fc\epsilon R1$ spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der CSU (Review: [2]). Chen et al. fanden bei 61 % ihrer Patienten erhöhtes IgE im Bereich 49–309 IU/ml. Ob der IgE-Spiegel in CSU-Patienten pathognomonisch erhöht ist und dabei mit der Krankheitsaktivität korreliert, wird weiterhin diskutiert. Möglicherweise lassen sich anhand der IgE-Spiegel Subkohorten der CSU-Patienten mit unterschiedlichen Pathogenesemechanismen einteilen. Non-Responder auf Omalizumab hatten in der Regel niedrigere IgE-Spiegel [5, 16]. Die Gruppe mit den niedrigen IgE-Spiegeln könnte an einer Autoimmunurtikaria vom Typ IIb erkrankt sein, welcher spät und eher mäßig auf die Anti-IgE-Therapie (Omalizumab) anspricht [2]. In unserer Kohorte wurden bei 4/24 Patienten erhöhte IgE-Werte (> 100 IU/ml) gemessen. Unabhängig vom IgE-Serumspiegel sahen wir spezifische IgE-Bindung an atopietypische Allergene (Baum- und Gräserpollen, Hausstaub) bei 11/24 Patienten. Interessanterweise sahen wir dies in der Subkohorte der Omalizumab-therapierten Patienten ausschließlich, und zwar bei 3 von 4 Non-Responderinnen. Möglicherweise lassen die beobachteten Autoimmunphänomene die Urtikaria (CSU) in die Nähe anderer Autoimmunerkrankungen rücken. Die Assoziation mit Autoimmunthyreoiditiden ist hinlänglich beschrieben [10]. Zwei unserer 25 Patienten hatten eine medikamentös einge-

stellte Hashimoto-Thyreoiditis mit Autoantikörpern, in 1 Fall sahen wir niedrigtitrige ANA (1:160).

Es gibt möglicherweise einen Zusammenhang zwischen cholinergischer ClnD und Atopie (Review: [18, 23]). Wir stellen bei 10/26 Patienten mit CSU klinische Symptome atopischer Erkrankungen (atopische Dermatitis, Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis) fest.

Omalizumab wurde im Jahr 2014 durch die European Medicines Agency (EMA) zugelassen für die Therapie der CSU. Der Wirkmechanismus erscheint unklar und ist zumindest vielfältig: Bindung und Beseitigung von IgE, Herunterregulation der IgE-Fc-Rezeptoren (Fc_εR), Hemmung der Bindung von IgE an hoch- und niedrigaffine Fc_εR, Hemmung der Aktivität von Mastzellen [6]. Bei der Entscheidung für eine anti-IgE-gerichtete Therapie mit Omalizumab ist zu berücksichtigen, dass die CSU eine vergleichsweise hohe Rate an Spontanremissionen zeigt. Die wenigen diesbezüglichen epidemiologischen Studien ergaben, dass in 70 % der Patienten die Urtikaria 1 Jahr dauerte, in 11 % der Patienten 5 Jahre (Review: [7, 9]). Die Prognose bleibt jedoch unvorhersehbar, scheint mit Krankheitschwere, dem Auftreten von Angioödemem sowie Autoimmunphänomenen zu korrelieren [7].

Eine extensive Labordiagnostik der CSU scheint wenig zielführend, wird doch bei der großen Mehrzahl der Patienten kein Trigger gefunden [7]. Eine der Ausnahmen scheinen nichtsteroidale Antirheumatika zu sein, deren Einnahme anamnestisch abzuklären ist [3]. Dies gilt auch für Infektionserreger, wo die Beweislage dünn ist [7], mit Ausnahme, möglicherweise, von Gebieten, in denen Parasiten endemisch sind [22]. Die Frage, ob die Präsenz von oder der stattgehabte Kontakt zu Infektionserregern die ursprünglich auslösende Ursache einer CSU sein könnte, wird seit Langem diskutiert [20]. Das Persistieren von Antigenen der Infektionserreger in der Haut könnte ebenso eine Rolle spielen, wie das Einwandern entsprechender aktivierter, evtl. kreuzreagierender T-Lymphozyten oder IgE-Moleküle. In unserer Kohorte sahen wir anhand der serologischen Routineuntersuchungen bei 9/23 Patienten IgG-Antikörper gegen Erreger als Beweis für eine stattgefundene Infektion

(IgM und damit eine akute Infektion sahen wir nicht). Am häufigsten (6/23) wurde eine immunologische Reaktion gegen *Yersinia enterocolica* nachgewiesen. Bei 2 Patientinnen wurde zu einem frühen Zeitpunkt der Urtikariaerkrankung eine antibiotische Therapie einer *Helicobacter-pylori*-Infektion durchgeführt, jedoch dauerte die CSU an.

Bei etwa der Hälfte unserer Patienten sahen wir zum Zeitpunkt der Konsultation in der Sprechstunde keine Urtikae oder Angioödemem. Um trotzdem eine zügige Beurteilung der Schwere der Erkrankung und ggf. Therapieeinleitung zu realisieren, werden die Patienten gebeten, sich im Schub sofort („ohne Termin“) vorzustellen, was eine gewisse Flexibilität des Praxisteam erfordert. Außerdem verfügen die meisten der Patienten über Handy-Fotos. Bei einem Drittel der Patienten (Gesamtkohorte) und 7/12 Omalizumab-behandelten Patienten traten im Erkrankungsverlauf der CSU auch Angioödemem auf, was in der Häufigkeit vergleichbar ist mit anderen Kohorten [5]. Wir haben in keinem Fall das Auftreten eines isolierten Angioödems (also ohne gleichzeitiges Auftreten von Urtikae) beobachtet oder anamnestisch erhoben.

Die in den Leitlinien [15] geforderte Dosiserhöhung bei der Gabe von Antihistaminika haben wir in allen Fällen 4 bis 6 Wochen lang vor der Therapie mit Omalizumab durchgeführt. Bei 9/12 Patienten gab es keinen (UAS7 unverändert oder höher), bei 3/12 einen geringen therapeutischen Effekt (UAS7 Reduktion um 10%). Eine ausführliche systematische Literaturrecherche verweist auf eine geringe Datenqualität, die keine Aussage hinsichtlich eines therapeutischen Effektes erhöhter Antihistaminikadosierungen bei CSU-Patienten erlaubt [19]. Laut Fachinformation (Omalizumab, Novartis, Version Juli 2020) ist Omalizumab zugelassen für die Therapie der CSU und wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren als „Zusatztherapie ... bei unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1 Antihistaminika angewendet“. Wir haben uns strikt an diesen Zulassungstext gehalten. Alle Patienten haben während der Omalizumab-Behandlung das Antihistaminikum verordnet bekommen, mit dem auch direkt vorher behandelt worden war, jedoch in der „normalen“ Tagesdosierung.

Zusammenfassend stellt sich die CSU in der Praxis als äußerst heterogenes Krankheitsbild dar, was sich letztendlich auch im unterschiedlichen Ansprechen auf Anti-IgE-Therapie mit Omalizumab widerspiegelt. Die Anti-IgE-Therapie wird auch weiterhin eine wichtige Rolle in der Behandlung der CSU spielen, neue Produkte stehen vor der Zulassung. Ligelizumab, ebenfalls ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, bewies in Studien eine superiore klinische Wirksamkeit [21]. Interessant dürften auch Entwicklungen mit dem in atopischen Erkrankungen zugelassenen und bewährten IL4-/IL-13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab sein, wo erste Ergebnisse zweier Phase-III-Zulassungsstudien (CUPID-Programm) bei der CSU positiv zu bewerten und entsprechende Publikationen zu erwarten sind (s. Beilage JDDG No.1, 2022).

Fazit für die Praxis

- Die Urtikariapatienten sind, mehr noch als die mit atopischer Dermatitis oder Psoriasis, eine sehr heterogene dermatologische Patientengruppe hinsichtlich Subtypen, Erkrankungsdauer, Vorbehandlung und Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen.
- Die Anti-IgE-Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Omalizumab stellt eine wirksame und sichere Behandlung für zumindest einen Teil der Patienten dar.
- Aus den dermatologischen Leitlinien zur Urtikaria kann ein Anamnese- und Therapiealgorithmus erstellt werden, der beim Management dieser Patienten hilfreich ist. Der UAS7 (Urticaria Activity Score, 7 Tage bestimmt) erweist sich als robuster Parameter zur Beurteilung von Schweregrad, therapeutischem Ansprechen und Therapieverlauf.

Korrespondenzadresse

**PD Dr. med. Sigbert Jahn**

Dermatologische Praxis Dr. Herbst & Kollegen
Rheinstr. 7, 64283 Darmstadt, Deutschland
sigbertjahn@hotmail.com

Danksagung. Wir danken Frau Tatjana Heller für die sehr gute Unterstützung bei der Betreuung der Patienten und der Erhebung der klinischen Daten (UAS7, DLQI; Fotodokumentation, wenn angezeigt).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Jahn hat Vortragshonorare, Reiseunterstützungen und Beraterhonorare u. a. von AbbVie, Almirall, Leo, GSK, Janssen und Sanofi erhalten. E. Diamanti, J. Föhr, A. Papageorgiou und M. Herbst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Es wurden retrospektiv klinische Daten erhoben, die im Praxisalltag zur Dokumentation erhoben wurden.

Literatur

- Altrichter S, Chuamanochan M, Knoth H et al (2019) Real-life treatment of cholinergic urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 143:788–791
- Altrichter S, Fok JS, Jiao Q et al (2021) Total IgE as a marker for chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 13:206–218
- Asero R, Bavbek S, Blanca M et al (2021) Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: an expert panel review. *Int Arch Allergy Immunol* 160:126–133
- Bauer A, Dickel H, Jakob T et al (2021) Expertenkonsensus zu praxisrelevanten Aspekten bei der Behandlung der chronischen Urtikaria. *Allergo J Int* 30:64–75
- Chen Y, Yu M, Huang X et al (2021) Omalizumab treatment and outcomes in Chinese patients with chronic spontaneous urticaria, chronic urticaria or both. *World Allergy Organ J* 14:100501
- Eggel A, Baravalle G, Hobi G et al (2021) Accelerated dissociation of IgE-FcεpsilonR1 complexes by disruptive inhibitors actively desensitizes allergic effector cells. *J Allergy Clin Immunol* 133:1709–1719
- Ferer M, Bartra J, Giménez-Arnau A et al (2015) Management of urticaria: not too complicated, not too simple. *Clin Exp Allergy* 45:731–743
- Föhr J, Herbst M, Jahn S (2021) Therapie von Urtikaria und Atopischer Dermatitis bei einer Patientin mit Dupilumab. *Hautarzt* 72:249–251
- Gaig P, Olona M, Mnoz Lejarazu D et al (2004) Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 14:214–220
- Gonzalez-Diaz SN, Sanchez-Borges M, Rangel-Gonzalez DM et al (2020) Chronic urticaria and thyroid pathology. *World Allergy Organ J* 13:100101
- Grimes DA, Schulz KF (2002) Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 359:341–345
- Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N et al (2018) The urticaria activity score-validity, reliability, and responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6:1185–1190
- Jahn S, Föhr J, Herbst M (2020) Immunomodulators (biologics) in the treatment of patients with chronic dermatoses in the dermatological practice. *Aktuelle Derm* 46:425–433
- Kaplan AP (2014) Therapy of chronic urticaria: a simple modern approach. *Ann Allergy Asthma Immunol* 112:419–425
- Maurer M, Zuberbier T, Siebenhaar F et al (2018) Chronische Urtikaria – Was bringt die neue Leitlinie. *J Dtsch Dermatol Ges* 16:584–593
- Maurer M, Eyerich K, Eyerich S et al (2020) Urticaria: collegium internationale allergologicum (CIA) update 2020. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 181:321–333
- Mellerowicz E, Weller K, Zuberbier T et al (2019) Therapie von Patienten mit cholinergischer Urtikaria im Alltag in deutschsprachigen Ländern. *J Dtsch Dermatol Ges* 17:1141–1149
- Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S et al (2018) Urticaria and angioedema: an update on classification and pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 54:88–101
- Sotés PI, Armisén M, Usero-Barcéna T et al (2021) Efficacy and safety of up-dosing antihistamines in chronic spontaneous urticaria: a systematic review of the literature. *J Investig Allergol Clin Immunol* 31:282–291
- Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A (2009) Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 5:10
- Wedi B, Traidl S (2021) Anti-IgE for the treatment of chronic urticaria. *Immunotargets Ther* 10:27–45
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al (2014) The EAACI/GA(2) LEN/EDFWAD guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 69:868–887
- Zuberbier T, Althaus C, Chatraïne-Hess S et al (1994) Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol* 31:978–981

Anti-IgE-directed treatment of urticaria in a dermatological practice

We conducted a retrospective data analysis of 26 patients with chronic spontaneous urticaria (CSU), 12 of whom had been treated with anti-IgE therapy (omalizumab). The subcohort of patients treated with omalizumab displayed more severe and prolonged courses of disease. In addition, they had often undergone various inpatient therapies, frequently presenting with concomitant angioedema. Collecting the Urticaria Activity Scores from the seven daily values for wheals and itching (UAS7) proved an important and suitable instrument for the determination and assessment of the course of therapy in the dermatological office. Elaborate laboratory screenings, however, seem far less indicative of the severity, prognosis and course of the disease. Omalizumab proved to be a viable and well-tolerated treatment option. One third of the patients were completely free of all symptoms, another third showed very good improvement, whereas the last third showed no improvement at all, even when omalizumab and/or concomitant therapies were escalated.

Keywords

Allergy · Chronic spontaneous urticaria · Immunotherapy · Omalizumab · Retrospective data analysis