

Behandlung der häufigsten Subtypen der chronischen induzierbaren Urtikaria bei Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren

Chronische induzierbare Urtikarien (cindU) zählen zu den komplexeren Urtikariaformen, da sie durch spezifische Trigger ausgelöst werden und häufig nur unzureichend auf Standardtherapien ansprechen. Dazu zählen u. a. die cholinergische Urtikaria, die Kälteurtikaria sowie der symptomatische Dermographismus.

Der leitlinienbasierte Behandlungsansatz folgt einem klar strukturierten Stufenschema, das von Antihistaminika der zweiten Generation bis hin zu modernen Add-on-Therapien reicht. Die Evidenzlage ist je nach Subtyp unterschiedlich ausgeprägt, was eine sorgfältige klinische Einordnung und eine individualisierte Therapieplanung erforderlich macht. In der Versorgungspraxis zeigt sich zudem, dass empfohlene Eskalationsstufen nicht immer konsequent umgesetzt werden. Eine systematische Bewertung von Krankheitsaktivität, Lebensqualität, Komorbiditäten und Patientenpräferenzen ist daher zentral für eine leitliniengerechte Behandlung.

Kämpgen, E.



© H_Ko | Adobe Stock

Leitlinienbasierter Behandlungsstandard

Für alle drei genannten Formen der chronischen induzierbaren Urtikaria (cindU) gilt grundsätzlich derselbe leitlinienbasierte Stufentherapie-Ansatz wie für andere cindU: In allererster Linie eine Triggervermeidung, darauf folgend der Einsatz nicht sedierender H1-Antihistaminika der 2. Generation (sgAH) in Standarddosierung sowie anschließend in bis zu vierfacher Dosis und bei Persistenz der Symptomatik eine Add-on-Therapie mit Omalizumab, gefolgt von Ciclosporin A als weitere Option (1, 2).

Ziel dieser Behandlung ist eine vollständige Symptombefreiung. Dabei können kurzzeitige systemische Glukokortikoide für schwere Exazerbationen eingesetzt werden. Aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils werden sie nicht zur Langzeitbehandlung empfohlen. Die Zu-

Literatur

- 1 Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuza-kouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022; 77(3):734–66. doi: 10.1111/all.15090.
- 2 Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73(7):1393–414. doi: 10.1111/all.13397.

lassung von Omalizumab besteht dermatologisch formal für die chronische spontane Urtikaria (csU). In der S3-Leitlinie zur Therapie der Urtikaria wird darauf hingewiesen, dass Omalizumab auch bei cindU (u. a. Kälteurtikaria, cholinergische Urtikaria, symptomatischer Dermographismus) in klinischen Studien eine gute Wirksamkeit gezeigt hat, sodass ein Einsatz bei therapierefraktären Verläufen empfohlen werden kann (Off-Label-Charakter ist zu berücksichtigen) (1-3). Ciclosporin A wird als weitere Add-on-Option bei schweren, antihistaminikaresistenten Verläufen empfohlen, wenn Omalizumab nicht ausreichend wirkt oder nicht eingesetzt werden kann. Die Evidenz von Ciclosporin ist allerdings geringer. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung sowie ein engmaschiges Monitoring (Blutdruck, Nierenfunktion) sind hier erforderlich (1, 2). Alle maßgeblichen nationalen sowie internationalen Leitlinien und Positionspapiere propagieren ein konsistentes, hierarchisches Stufenschema. Sie bieten keine konkurrierenden Alternativpfade, sondern variieren vor allem in Detaillierung, Zielgruppe (Erwachsene vs. Kinder) und nationaler Kontextanpassung (1, 2).

Evidenzlage speziell für cindU (Dermographismus, Kälte-, cholinerge Urtikaria)

Randomisierte kontrollierte Studien zu sgAH zeigen eine dosisabhängige Besserung auch bei induzierbaren Formen. Die Datenlage ist insgesamt begrenzter als bei der chronischen spontanen Urtikaria, sodass viele Empfehlungen durch Expertenkonsens gestützt werden (1, 2):

Bei der cholinergischen Urtikaria wird häufig nur ein unzureichendes Ansprechen auf die Standardtherapie sowie unter Behandlung mit hochdosierten H1-Antihistaminika erzielt. Daher sprechen Leitlinien und klinische Daten für den Nutzung von Dritt- und Viertlinienoptionen, einschließlich Omalizumab und ggf. Ciclosporin A. H1-Antihistaminika der zweiten Generation sind, vor allem in vierfacher Dosis, zur Behandlung der Kälteurtikaria wirksam. Bei Persistenz werden ebenfalls Omalizumab und bei Versagen Ciclosporin A empfohlen.

In einem Review zur Druckurtikaria zeigten hochgestellte sgAH als Monotherapie keine klare Überlegenheit gegenüber Placebo. Eine Kombination aus Desloratadin oder Loratadin mit Montelukast führte dagegen zu einer klinischen Besserung im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie. Für Omalizumab liegen mehrere Studien und Fallserien vor, die für Kälteurtikaria, cholinergische Urtikaria und symptomatischen Dermographismus eine deutliche Reduktion der Symptomatik und teils eine komplette Remission zeigen. In einer Expertenbewertung wird hervorgehoben, dass die Wirksamkeit bei cindU belegt ist, Omalizumab aber trotz Leitlinienempfehlung in der Praxis eher selten eingesetzt wird (3).

Ciclosporin A wurde in kleineren Studien und Fallserien bei therapierefraktärer chronischer Urtikaria (inkl. induzierbarer Formen) mit klinischer Besserung beschrieben, die Evidenz wird in der S3-Leitlinie jedoch als geringer eingestuft, weshalb es im Algorithmus hinter Omalizumab eingeordnet ist (1, 2).

Versorgungspraxis in Deutschland

Die Versorgung in Deutschland orientiert sich formal am S3-Leitlinien-Algorithmus (sgAH Standarddosis → bis Vierfachdosis → Omalizumab → Ciclosporin A), der explizit als Grundlage für das Management aller chronischen Urtikariaformen im deutschsprachigen Raum formuliert wurde (1, 2).

3 Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(2):638–49. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032.

Retrospektive Analysen aus dermatologischen Kliniken zeigen, dass Omalizumab vor allem bei schwerer chronischer spontaner Urtikaria eingesetzt wird. Bei Patienten mit Kombination aus csU und cindU ist Omalizumab zwar wirksam, wird aber insgesamt selten genutzt, obwohl die Leitlinie den Einsatz als Zweitlinientherapie vorsieht (3, 4). Eine deutschsprachige Multicenter-Befragung zeigte: 97 % der Patienten mit cholinergem Urtikaria hatten bereits Antihistaminika erhalten, 87 % sgAH, 23 % auch Antihistaminika der ersten Generation. Der Anteil der Patienten, die von einer Standarddosierung profitierten, war relativ niedrig (32 % unter sgAH). Nur eine Minderheit der Patienten erhielt moderne Eskalationstherapien: Ca. 30 % bekamen systemische Glukokortikosteroide, während lediglich 5 % Omalizumab erhielten, obwohl dieses in den Leitlinien als nächste Stufe empfohlen wird. Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses und Wirtschaftlichkeitsaspekte führen dazu, dass Omalizumab in der vertragsärztlichen Versorgung strikt an die (csU-)Zulassung und Leitlinienkriterien geknüpft ist, was den Off-Label-Einsatz bei reiner cindU limitiert.

In der Praxis werden sgAH häufig eingesetzt: Die Optionen einer Dosissteigerung auf die vierfache Dosis sowie der Einsatz von Omalizumab/Ciclosporin werden aber deutlich seltener ausgeschöpft, als es die Leitlinie vorsieht, insbesondere in der hausärztlichen und allgemeinen dermatologischen Versorgung. Spezialisierte Urtikaria-Zentren (z. B. universitäre Zentren) setzen den Stufenplan konsequenter um, während im Alltag nach wie vor relativ früh systemische Glukokortikosteroide eingesetzt werden, obwohl diese für die Langzeittherapie nicht empfohlen sind (4).

Leitlinienrelevante Entscheidungsfaktoren

Es gibt klar definierte Kriterien, die im Rahmen von Behandlungsentscheidungen in dieser Indikation regelhaft berücksichtigt werden:

1. Krankheitsaktivität und -kontrolle

Die Krankheitsaktivität und -kontrolle bilden eine zentrale Grundlage für Therapieentscheidungen. Leitlinien empfehlen, sich dabei an standardisierten Instrumenten wie dem UAS7 für die chronische spontane Urtikaria sowie an Symptom-, Provokations- und Kontrollscores wie UCT oder AECT für cindU zu orientieren, mit dem Ziel einer vollständigen Symptomkontrolle. Bei milden, gut kontrollierbaren Verläufen genügt in der Regel die Behandlung mit Antihistaminika der zweiten Generation in Standarddosierung und gegebenenfalls eine konsequente Triggervermeidung. Persistiert die Krankheitsaktivität trotz Standarddosierung, wird eine Aufdosierung bis zur Vierfachdosierung empfohlen. Bleibt die Kontrolle weiterhin unzureichend, erfolgt leitliniengerecht eine Eskalation zur Add-on-Therapie mit Omalizumab und – bei erneutem Therapieversagen – gegebenenfalls der Einsatz von Ciclosporin A.

2. Beeinträchtigung der Lebensqualität

Die Beeinträchtigung der Lebensqualität stellt einen weiteren zentralen Faktor für Therapieentscheidungen dar. Da chronische Urtikaria den Alltag erheblich beeinflussen kann – etwa durch Einschränkungen bei Arbeit, Schlaf, Sport oder Kälteexposition – empfehlen die Leitlinien eine systematische Erfassung dieser Belastungen. Bei ausgeprägter Einschränkung ist eine frühzeitige Eskalation im Stufenschema angezeigt, also eine zügige Aufdosierung von Antihistaminika und bei unzureichendem Ansprechen der Einsatz von Omalizumab.

4 Bauer A, Dickel H, Jakob T, Kleinheinz A, Lippert U, Metz M et al. Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria. *Allergo J Int* 2021; 30(2):64–75. doi: 10.1007/s40629-021-00162-w.

3. Sicherheitsprofil, Komorbiditäten und Begleitmedikation

Auch das Sicherheitsprofil der verfügbaren Therapien sowie bestehende Komorbiditäten und Begleitmedikationen müssen berücksichtigt werden. Vorbestehende Nieren-, Leber- oder Hypertonieprobleme sprechen eher gegen Ciclosporin und damit für Omalizumab als bevorzugte Eskalationsstufe. Bei Autoimmunerkrankungen, Immundefekten oder schwerem Asthma kann Omalizumab ebenfalls vorteilhaft sein. In Schwangerschaft und Stillzeit werden Antihistaminika mit günstigem Sicherheitsprofil bevorzugt, während Ciclosporin nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und Omalizumab sehr zurückhaltend eingesetzt werden.

4. Form des Auslösers und Expositionsmuster (cindU-spezifisch)

Die Form des Auslösers und das Expositionsmuster spielen bei cindU eine besondere Rolle. Bei klar vermeidbaren Triggern (z. B. Kälte, Druck, Wärme/Schwitzen) und seltener Exposition kann ein Management aus Triggervermeidung, Bedarfsmedikation und gegebenenfalls kurzfristigem Einsatz systemischer Glukokortikosteroide ausreichend sein. Bei unvermeidbarer oder häufiger Exposition – etwa bei beruflicher Kältebelastung oder sportinduzierter cholinergischer Urtikaria – ist hingegen eine kontinuierliche antihistaminerge Therapie mit frühzeitiger Aufdosierung und gegebenenfalls der Einsatz von Omalizumab erforderlich.

5. Vorherige Therapieversuche und Adhärenz

Ein weiterer wichtiger Aspekt sind vorherige Therapieversuche und die Adhärenz. Der leitliniengerechte Algorithmus setzt voraus, dass Standard- und Hochdosis-Antihistaminika ausreichend lange und korrekt angewendet werden. Bei kontrollierbarer Erkrankung unter Hochdosistherapie wird diese fortgeführt, gegebenenfalls mit einem Präparatewechsel innerhalb der Klasse. Bei fehlendem Ansprechen trotz dokumentierter leitliniengerechter Therapie erfolgt die Eskalation zu Omalizumab und – bei erneutem Versagen – die Erwägung von Ciclosporin A oder anderen niedrig evidenzbasierten Optionen (z. B. Phototherapie bei bestimmten cindU-Subtypen).

6. Patientenpräferenz und praktische Aspekte

Schließlich fließen auch Patientenpräferenzen und praktische Aspekte in die Therapieentscheidung ein. Wünsche hinsichtlich Symptombefreiheit, Einstellungen zu Injektionstherapien, Familienplanung oder Fragen zur Selbstapplikation von Omalizumab beeinflussen die Wahl der Therapie. Patienten mit hoher Leidenslast und klarer Präferenz für eine maximale Kontrolle werden eher früh für Omalizumab in Betracht gezogen, während bei Vorbehalten gegenüber Immunsuppression oder geplanter Schwangerschaft Ciclosporin A zurückhaltend eingesetzt wird.

7. Gründe für Abweichungen bei Teilpopulationen

Abweichungen vom Stufenschema ergeben sich insbesondere bei Teilpopulationen wie Kindern, Schwangeren oder Patienten mit seltenen cindU-Subtypen, da hier die Evidenz begrenzt ist und Off-Label-Situationen häufig auftreten. Hinzu kommen Erstattungs- und Zulassungsfragen sowie Unsicherheiten im Umgang mit Biologika außerhalb spezialisierter Zentren. Auch Patientenpräferenzen – etwa die Sorge vor „starken Medikamenten“ oder Injektionsangst – führen dazu, dass konservative Strategien länger beibehalten werden. Insgesamt gelten sgAH auch in Vierfachdosis als gut verträglich, während Omalizumab auf-

grund seines günstigen Sicherheitsprofils bevorzugt wird, wenn hochdosierte Antihistaminika nicht ausreichen. Ciclosporin A bleibt schweren, therapierefraktären Verläufen vorbehalten, da Hypertonie, Nierenerkrankungen und Arzneimittelinteraktionen seinen Einsatz limitieren können.

Fazit

Formen von chronisch induzierbarer Urtikaria erfordern aufgrund ihrer Heterogenität und häufig unzureichendem Therapieansprechen einen konsequenten, leitlinienbasierten Stufentherapieansatz. Moderne Add-on-Therapien wie Omalizumab und Ciclosporin A bieten wirksame Optionen, werden in der Versorgungspraxis jedoch seltener eingesetzt als empfohlen. Eine individualisierte Therapieplanung bleibt essenziell, da Krankheitsaktivität, Lebensqualität, Komorbiditäten und Expositionsmuster die Wahl der Behandlungsstrategie maßgeblich beeinflussen. Zudem zeigt sich, dass Adhärenz und Patientenpräferenzen eine zentrale Rolle für den Therapieerfolg spielen. Insgesamt besteht weiterhin Optimierungsbedarf, um leitliniengerechte Versorgung und vollständige Symptomkontrolle häufiger zu erreichen.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Eckhart Kämpgen
Dermatologikum Berlin, Berlin