Urtikaria

Pathogenese & Labordiagnostik

Dr. rer. nat. Anna Klaus

IMD Berlin MVZ

IMD Labor Berlin

Urtikaria

ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen

Allen Formen ist ein charakteristisches Hautreaktionsmuster gemein:

Die Entwicklung von Quaddeln und/oder Angioödemen.

IMD Labor Berlin

Klinische Manifestation

- ***Quaddeln***
  - Rötung und Schwellung der Haut unterschiedlicher Größe, meist von Reflexerythem umgeben
  - Juckreiz oder Brennen
  - Rückbildung 30min – 24 Std
- ***Angioödeme***
  - Plötzliche, ausgeprägte Schwellung der tieferen Dermis und Subkutis, meist hautfarben
  - Manchmal Schmerzen, oft kein Juckreiz
  - Häufig Beteiligung der Schleimhäute
  - Rückbildung innerhalb 72 Std.

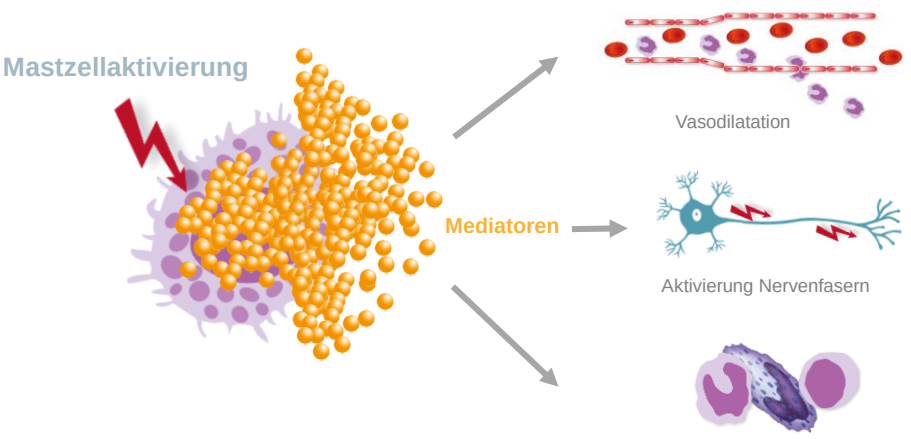
Quelle: UK Essen, Klinik für Dermatologie

http://www.medizin-telegramm.com/mediapool

Zuberbier et al. Urtikaria EAACI Guideline 2018

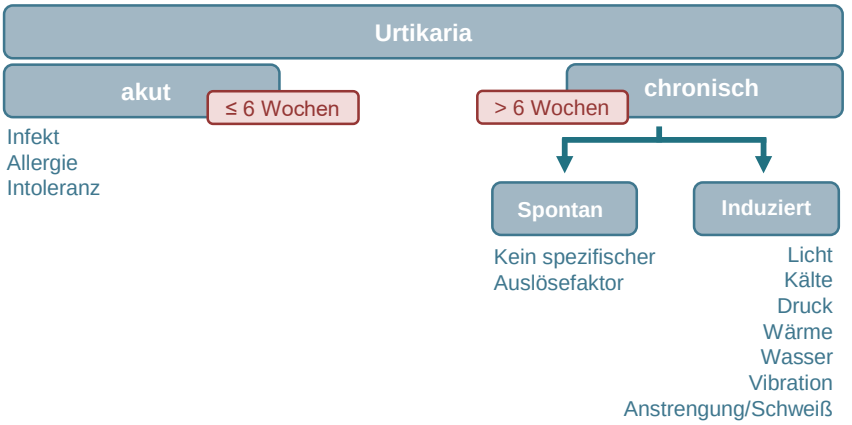
IMD Labor Berlin

Pathogenese



IMD Labor Berlin

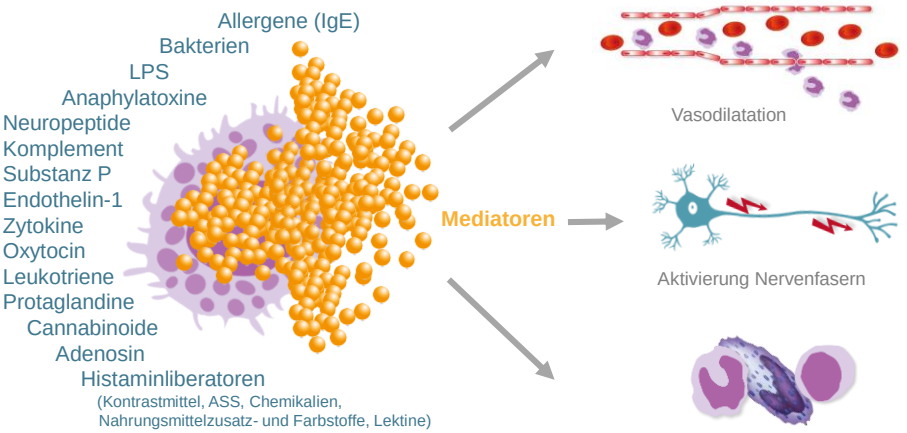
Einteilung der Urtikaria nach Dauer und Auslöser



Zuberbier et al. Urtikaria EAACI Guideline 2018

IMD Labor Berlin

Warum so viele mögliche Auslöser ?



IMD Labor Berlin

Aber auch Kombinationen sind möglich

Case Reports › J Allergy Clin Immunol Pract. Jul-Aug 2018;6(4):1400-1402.
doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.010. Epub 2018 Apr 24.

Food-dependent cold urticaria: A new variant of physical urticaria

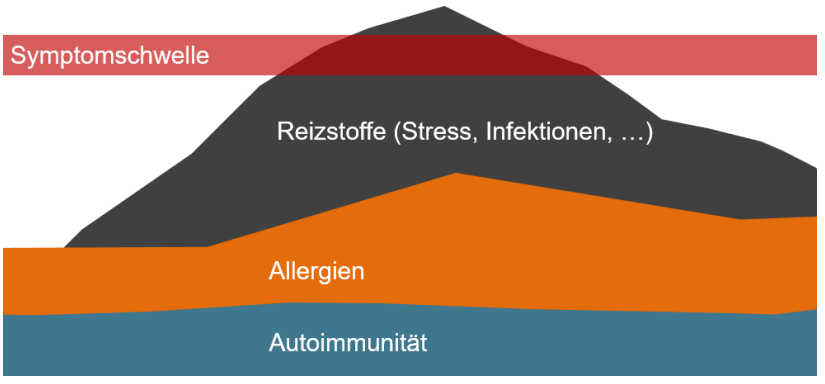
Kanokvalai Kulthanan [1], Papapit Tuchinda [1], Leena Chularojanamontri [1], Marcus Maurer [2]

Kälte-Urtikaria nur in Zusammenhang mit Steak-Verzehr

Jeder 4. Kälteurtikaria-Patient leidet an zusätzlichen Urtikaria-Formen
Moller, A., et al. Hautarzt, 1996

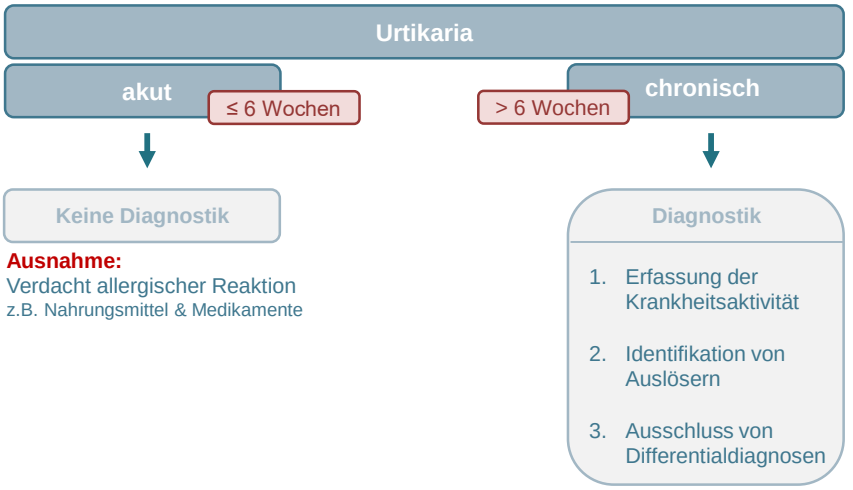
IMD Labor Berlin

Die Symptomschwelle ist entscheidend



IMD Labor Berlin

Diagnostik bei Urtikaria



Zuberbier et al. Urtikaria EAACI Guideline 2018

IMD Labor Berlin

Erfassung der Krankheitsaktivität

Mittlere Dauer: 2-5 Jahre, Dauer steigt mit Schweregrad

chronische Urtikaria ist mit Depression, Angst und Schlafstörungen assoziiert

- ***Krankheitsaktivität mittels UAS7 bestimmen***
  - Urtikaria-Tagebuch für Patienten
- ***Krankheitskontrolle mittels UCT ermitteln***
  - Via Fragebogen in der Praxis

Downloads

UNEV urticaria network e.V.

- Aufklärungsbogen zu Antihistaminika
- Urtikariakontrolltest (UCT)
- Urtikaria-Kalender / Urtikariaaktivitätsscore (UAS7)
- Urtikaria Tagebücher zum Download
- Anamnese-Fragebogen für Urtikaria
- Nesselsucht-Informationsblatt zum Download

Balp et al. Patient 2015 ; Chung et al. Psychol Health 2010 ;
Bansal & Bansal JACI 2019 ;
Zuberbier et al. EAACI Guideline 2018

Biomarker zur Erfassung der Krankheitsaktivität ?

Review > Clin Exp Allergy. 2017 Jan;47(1):19-36. doi: 10.1111/cea.12870.

Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria

P Kolkhir [1], F André [2], M K Church [2], M Maurer [2], M Metz [2]

- ***Stark (≥ 3 Studien)***
  - CRP
  - IL-6
  - D-Dimere
  - Thrombozytenvolumen (Blutbild)
- ***Schwach (2 Studien)***
  - IL-17
  - MMP9
  - Prothrombin Fragment 1+2
  - FVIIa

IMD Labor Berlin — **Ärztlicher Befundbericht**

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Klinische Chemie				
D-Dimere i. Citrat-Plasma		1694	ngFEU/ml	< 500
Klinische Immunologie				
CRP hoch sensitiv i.S.	(CLIA)	>100	mg/l	< 3.0
Interleukin 6 i.S.	(CLIA)	9.9	pg/ml	< 3.8

IMD Labor Berlin

Biomarker zur Erfassung der Krankheitsaktivität ?

Review > Clin Exp Allergy. 2017 Jan;47(1):19-36. doi: 10.1111/cea.12870.

Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria

P Kolkhir [1], F André [2], M K Church [2], M Maurer [2], M Metz [2]

- ***Stark (≥ 3 Studien)***
  - CRP
  - IL-6
  - D-Dimere
  - Thrombozytenvolumen (Blutbild)
- ***Schwach (2 Studien)***
  - IL-17
  - MMP9
  - Prothrombin Fragment 1+2
  - FVIIa

IMD Labor Berlin — **Ärztlicher Befundbericht**

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Klinische Chemie				
D-Dimere i. Citrat-Plasma		253	ngFEU/ml	< 500
Klinische Immunologie				
CRP hoch sensitiv i.S.	(CLIA)	2.43	mg/l	< 3.0
Interleukin 6 i.S.	(CLIA)	3.1	pg/ml	< 3.8

IMD Labor Berlin

Identifikation von Auslösern

Chronische Urtikaria (CU) > 6 Wochen

Spontan (CSU)

Ursache unbekannt ?

idiopathisch

Diagnostik

Basisdiagnostik:
Differentialblutbild, BSG und CRP

Erweiterte Diagnostik:
Ausschluss Infektion (z.B: Helicobacter pylori)
Allergien
Autoimmune Ursachen
Schilddrüsenerkrankungen

Induzierbar (CIndU)

Physikalische Urtikaria
- Urtikaria factitia
- Kälteurtikaria
- Lichturtikaria
- Druckurtikaria
- Vibrationsurtikaria

Cholinergische Urtikaria

Kontakturtikaria

Aquagene Urtikaria

Diagnostik

Provokation
Ziel: Schwellenwert bestimmen

Zuberbier et al. Urtikaria EAACI Guideline 2018

Identifikation von Auslösern

Chronische Urtikaria (CU) > 6 Wochen

Spontan (CSU)

Ursache unbekannt ?

idiopathisch

Diagnostik

Basisdiagnostik:
Differentialblutbild, BSG und CRP

Erweiterte Diagnostik:
Ausschluss Infektion (z.B: Helicobacter pylori)
Allergien
Autoimmune Ursachen
Schilddrüsenerkrankungen

Induzierbar (CIndU)

Physikalische Urtikaria
- Urtikaria factitia
- Kälteurtikaria
- Lichturtikaria
- Druckurtikaria
- Vibrationsurtikaria

Cholinergische Urtikaria

Kontakturtikaria

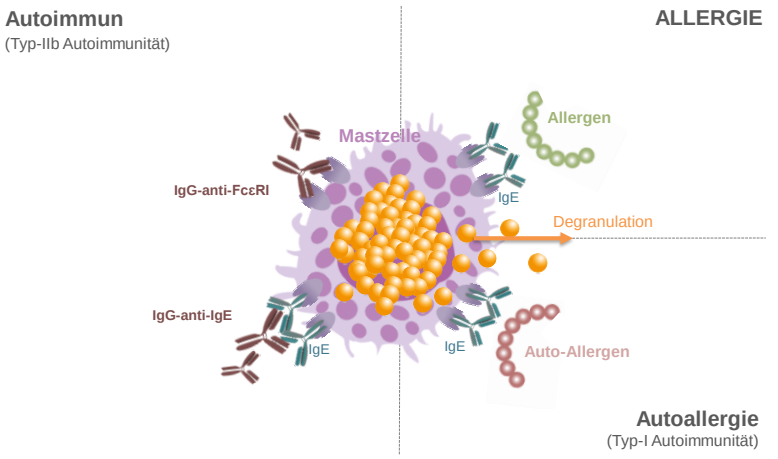
Aquagene Urtikaria

Diagnostik

Provokation
Ziel: Schwellenwert bestimmen

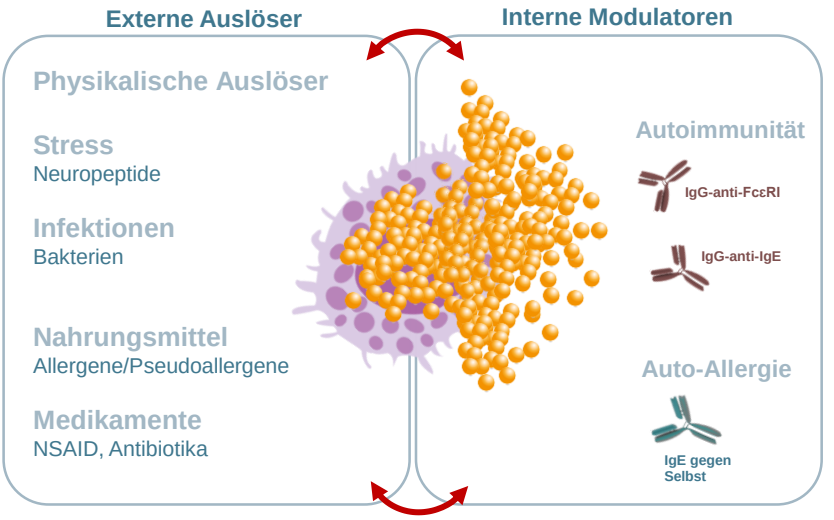
Zuberbier et al. Urtikaria EAACI Guideline 2018

Pathomechanismen der CSU



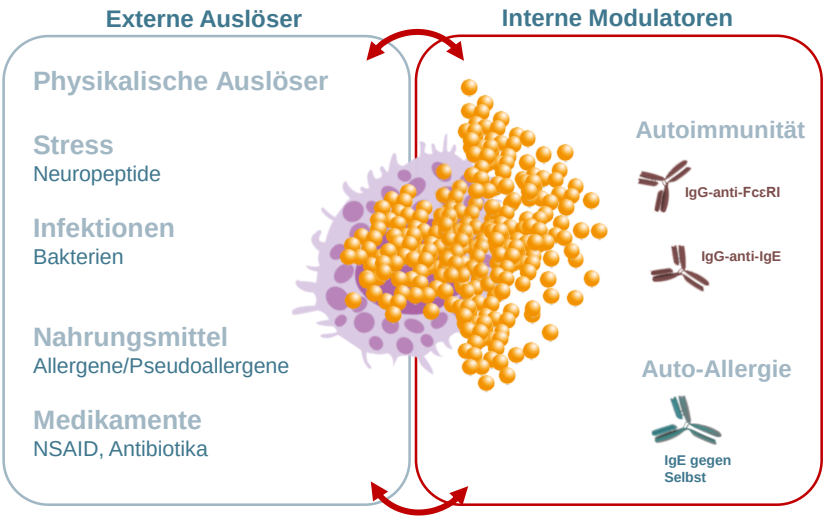
IMD Labor Berlin

Die CSU kann multifaktoriell sein



IMD Labor Berlin

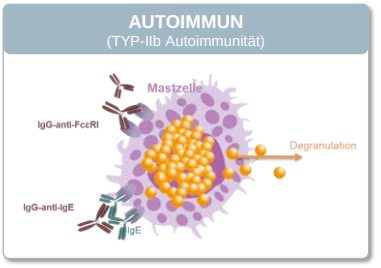
Die CSU kann multifaktoriell sein

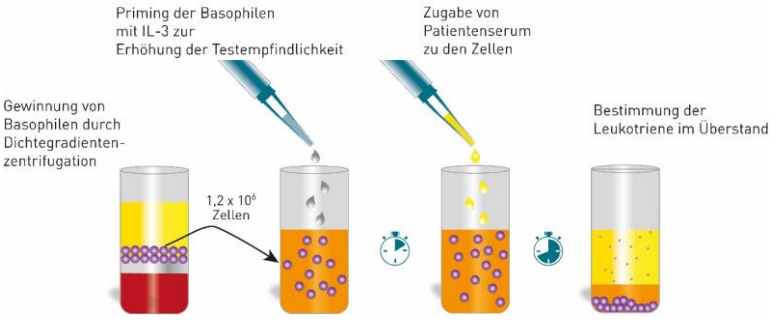


IMD Labor Berlin

Diagnostik der CSU

Diagnostik: BDT auf Eigenserum

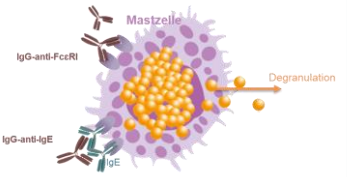




IMD Labor Berlin

Diagnostik der CSU

AUTOIMMUN
(TYP-IIb Autoimmunität)



Diagnostik: BDT auf Eigenserum

IMD Labor Berlin

Ärztlicher Befundbericht

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenz-bereich
BDT chronische Urtikaria			
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

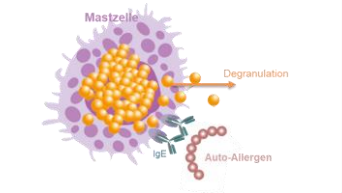
Interpretation
Nachweis einer erhöhten Leukotrien-Ausschüttung der Basophilen Granulozyten des Patienten und des Kontrollprobanden nach Stimulation mit Eigenserum des Patienten.

Somit ist ein autoimmunologischer Prozess von Typ IIb als Ursache des chronisch spontanen Urtikaria (CSU) wahrscheinlich.

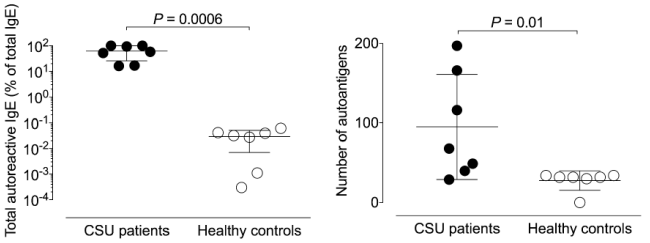
IMD Labor Berlin

Diagnostik der CSU

AUTOALLERGIE
(TYP-I Autoimmunität)



- ***IgE gegen > 200 Autoallergene***
  - TPO & IL-24
  - Tissue factor (TF), Thyroglobulin (TG), dsDNA



Spez. Diagnostik nicht verfügbar

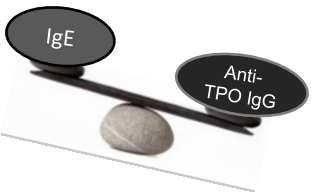
Schmetzer et al. JACI 2018 ; Lakin et al. Theranostics 2019 ;
Sanchez et al. Allergy Asthma Immunol Res. 2019

IMD Labor Berlin

CSU: Typ I versus Typ IIb

Auto-Allergie (Typ I)

IgE häufig erhöht
Positiver BDT (nur Eigenzellen)
Niedriges anti-TPO IgG-Ak (MAK)



Gutes Ansprechen auf
Omalizumab (anti-IgE)

Autoimmun (Typ IIb)

Positiver BDT (Eigen- und Fremdzellen)
Niedriges gesamt-IgE
Hohe anti-TPO IgG-Ak (MAK)
Höheres CRP, D-Dimere

Höhere Krankheitsaktivität und Dauer
Mehr Angioödeme
Häufiger weitere Autoimmunerkrankungen

Schlechteres Therapieansprechen auf
Omalizumab (anti-IgE)
Aber besser auf Cyclosporin

Maurer & Metz Allergo Update 2020 ; Maurer et al. Int Arch Allergy Immunol 2020 ;
Altrichter et al. Allergy Asthma Immunol Res. 2021

CSU: Typ I versus Typ IIb

Auto-Allergie (Typ I)

IMD Labor Berlin — Ärztlicher Befundbericht

Untersuchung	Ergebnis		Referenzbereich
Hormone/Tumormarker			
Schilddrüsendiagnostik			
freies T3 i.S.	3.70	pg/ml	1.8 - 5.7
freies T4 i.S.	12.0	pg/ml	8.0 - 18.0
TSH basal i.S.	2.90	mU/l	0.40 - 4.00
Anti-TPO (MAK) i.S.	9.50	IU/ml	< 34.0
TSH-Rezeptor-AAK (TRAK) i.S.	1.00	IU/l	< 1.22
Allergiediagnostik			
IgE i.S. (3rd WHO)	**151.5**	kU/l	< 85.0
Klinische Immunologie			
CRP hoch sensitiv i.S.	**7.68**	mg/l	< 3.0

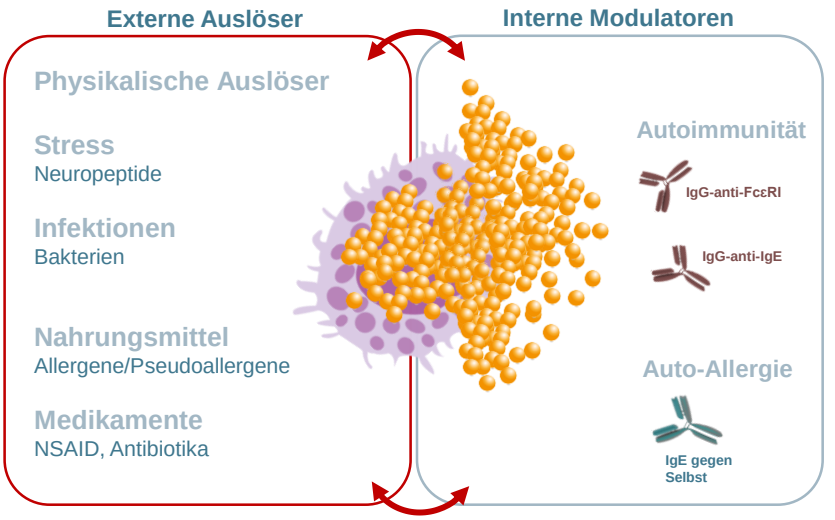
Autoimmun (Typ IIb)

IMD Labor Berlin — Ärztlicher Befundbericht

Untersuchung	Ergebnis		Referenzbereich
Hormone/Tumormarker			
Schilddrüsendiagnostik			
freies T3 i.S.	3.27	pg/ml	1.8 - 5.7
freies T4 i.S.	10.6	pg/ml	8.0 - 18.0
TSH basal i.S.	3.55	mU/l	0.40 - 4.00
Anti-TPO (MAK) i.S.	**284**	IU/ml	< 34.0
TSH-Rezeptor-AAK (TRAK) i.S.	<0.80	IU/l	< 1.22
Allergiediagnostik			
IgE i.S. (3rd WHO)	52.8	kU/l	< 85.0
Klinische Immunologie			
CRP hoch sensitiv i.S.	**>100**	mg/l	< 3.0

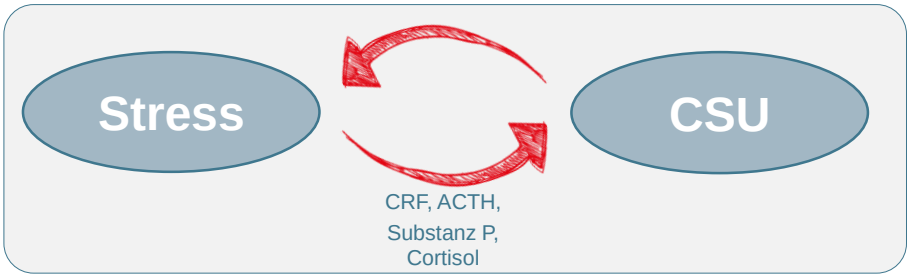
IMD Labor Berlin

Pathomechanismen der CSU



IMD Labor Berlin

Stress: Auslöser oder Folge einer CSU ?



- ***CSU selbst löst Angst und Stress aus***
- ***Chronischer Stress führt zu Verschlechterung der CSU***
  - Emotionale Erregung löst Flare-Ups aus.
  - Stress löst Freisetzung von Neuropeptiden in der Haut aus
- ***Psychotherapie kann Stresslevel senken***

IMD Labor Berlin

Bansal & Bansal, Allergy Asthma Clin Immunol 2019 ; Vojvodic et al. Open Access Maced J Med Sci 2019

Infektionen als Auslöser einer CSU ?

Table 1: Number of reported infections in different urticaria subtypes published in PubMed (01.02.2009)

Pathogen	acute UR	chronic UR
Bacteria		
H. pylori	nd	+++
Streptococcus spp.	+++	+++
Staphylococcus spp.	++	++
Yersinia ent. (persist.)	nd	+++
Viruses		
Hepatitis C virus	nd	++
Cytomegalovirus	+	+
Epstein-Barr virus	+	+
Parasites		
Blastocystis hominis	+	++
Giardia lamblia	nd	+
Toxocara canis	nd	+
Strongyloides sterc.	nd	+
unspecified		
tonsillitis	nd	++
sinusitis	nd	++
dental infection	+	++
urinary tract infection	++	++

Number of publications:
1, if n = 1; +, if n = 2-10; ++, if n = 11-99; +++, if n ≥ 100; nd, not described
*Search strategy in PubMed: titles/abstract for the respective pathogen and "urticaria"

Bakterielle Infektionen
Helicobacter pylori

Persistierende Virusinfektionen
Herpes & Hepatitis Viren

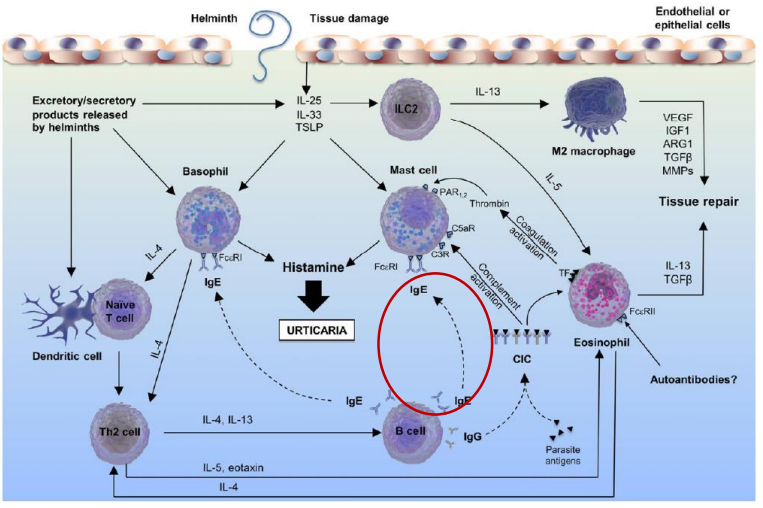
Parasitäre Infektionen

Parodontitis !
HNO-Infektionen

IMD Labor Berlin

Modifiziert nach Wedi et al. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2009

Parasitäre Infektion als Auslöser



Kolkhir et al. Allergy 2016

IMD Labor Berlin

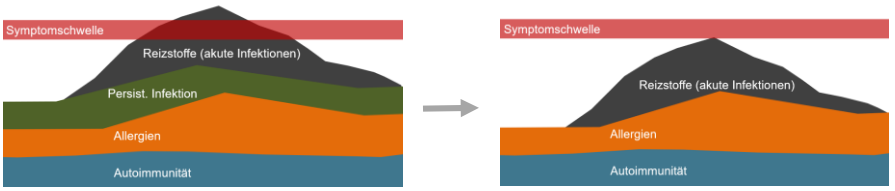
Virale Infektionen als Auslöser einer CSU ?

- ***Unspezifische Immunaktivierung, Virus-unabhängig***

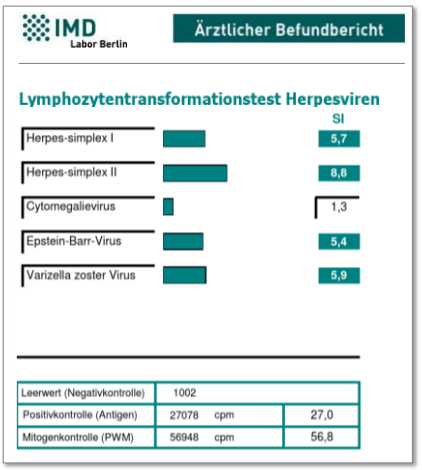
Angioedema and COVID-19: A New Dermatological Manifestation?
Royer PY, Zayet S, Jacquin-Porretaz C, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Gendrin V, Klopfenstein T.
Infect Dis Rep. 2021 Jan 1;13(1):23-25. doi: 10.3390/idr13010004.
PMID: 33401389 Free PMC article.

Chronic spontaneous urticaria exacerbation in a patient with COVID-19: rapid and excellent response to omalizumab.
Criado PR, Criado RFJ, Pincelli TP, Yoshimoto TA, Naufal GGA, Abdalla BMZ.
Int J Dermatol. 2020 Oct;59(10):1294-1295. doi: 10.1111/ijd.15134. Epub 2020 Aug 17.
PMID: 32808279 Free PMC article. No abstract available.

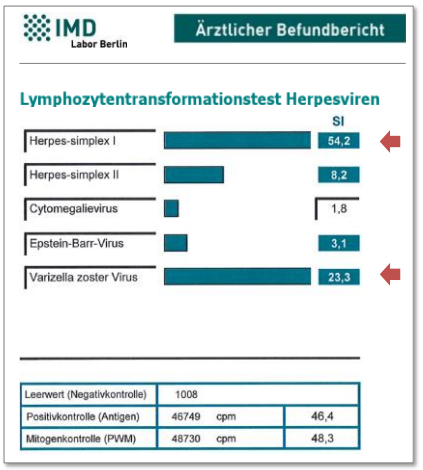
Coronavirus disease 2019-associated urticaria with angioedema in a morbidly obese man successfully treated with glucocorticoids.
Lockey RF, Hudey SN.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Sep;125(3):359-360. doi: 10.1016/j.anai.2020.07.019. Epub 2020 Jul 22.
PMID: 32711028 Free PMC article. No abstract available.



Immunaktivierung durch persistierende Viren ?



Normalbefund



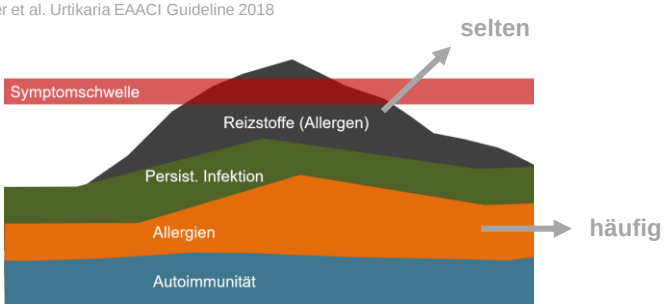
Auffälliger Befund

IMD Labor Berlin

Allergien als Auslöser einer CSU ?

„eine Typ-I Allergie ist als Ursache der CSU äußerst selten“

Zuberbier et al. Urtikaria EAACI Guideline 2018



eine Typ-I Allergie ist als **einzige** Ursache der CSU äußerst selten

IMD Labor Berlin

Fallbeispiel Fleischallergie

Janine, 40 Jahre

Anamnese:

chronisch spontane Urtikaria

2 Jahre Omalizumab (Xolair)-Behandlung – Beschwerdefrei

2 Monate nach Absetzung erneut Beschwerden

IMD Labor Berlin — **Ärztlicher Befundbericht**

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenz-bereich
BDT chronische Urtikaria			
Die durch das Eigenserum induzierte Leukotrienmenge wird in pg/ml angegeben und kennzeichnet bei Werten > 200 pg/ml eine bestehende Sensibilisierung.			
Eigene Zellen + Eigenserum	211	pg/ml	< 200
Fremde Zellen + Eigenserum	296	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.

IMD Labor Berlin

Fallbeispiel Fleischallergie

Janine, 40 Jahre

Fragestellung:

Gibt es zusätzliche (allergische) Triggerfaktoren ?

ALEX identifiziert:

- Hausstaubmilbe
- Tierepithelien
- Rotes Fleisch (Serumalbumin und bestätigt durch alpha-Gal)

IMD Labor Berlin — **Ärztlicher Befundbericht**

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Allergenspezifisches IgE i.S.			
o215 Alpha-Gal (Gal-alpha-1,3-Gal)	4.63	kU/l	<0.10

Empfehlung:

- Encasing (Milbe)
- Verzicht auf rotes Fleisch

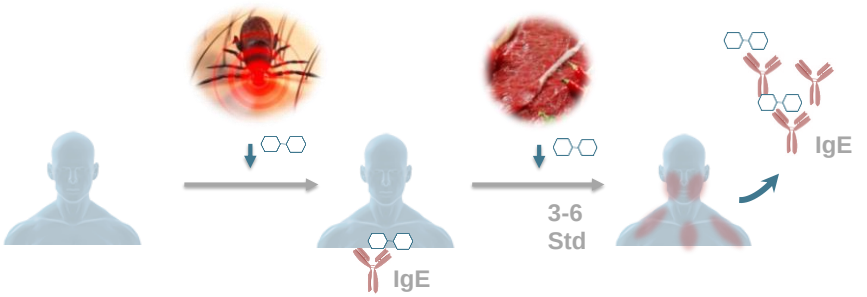
✓ **Seit Verzicht auf rotes Fleisch: Beschwerdefrei**

IMD Labor Berlin

Allergie auf rotes Fleisch

α-Gal o215 **Galaktose-α -1.3-Galaktose**

– **Verzögerte Fleischallergie**



– **Auslöser:** Fleisch (Rind, Schwein, Lamm und Wild), Innereien
Gelatine (Desserts, Fruchtgummi, medizinischen Infusionen)
Cetuximab (Therapieantikörper)

IMD Labor Berlin

IgE auf Alpha-Gal gehört zur Urtikaria-Abklärung

Prävalenz von Urtikaria bei Alpha-Gal Allergie[1]

- 90-93 %
- (gastrointestinale Symptome 74 %)

Retrospektive Auswertung von 401 Patienten einer Studie zu Fleischallergie[2]

- 29 Patienten mit Diagnose chronischer Urtikaria
- 20 Patienten hatten IgE gegen Alpha-Gal (**69%**)
- 15 Patienten verzichteten seither auf Fleisch
  - 9 (60%) seit dem komplett Beschwerdefrei
  - 5 (33%) teilweise Beschwerdefrei

Symptomverbesserung bei 93 % der Patienten

[1]Wilson et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019
[2]Pollack et al. JAMA Dermatol 2019

IMD Labor Berlin

IgE-Profil Urtikaria

IMD Labor Berlin — Ärztlicher Befundbericht

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Allergenspezifisches IgE			
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 α-Gal	**4.63**	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.

IMD Labor Berlin — DIAGNOSTIKINFORMATION Nr. 338

Diagnostik bei Verdacht auf Urtikaria

Fallbeispiel Nickel-Allergie

CU nach Implantation eines Mitral-Annuloplastie-Rings

Figure. Urticaria lesions 2 weeks after valve implantation.

Palacios et al. J Investig Allergol Clin Immunol 2017

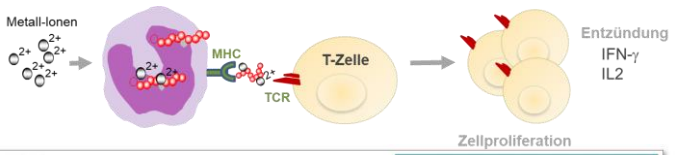
Generalisierte Urtikaria 24 Std nach Verschlucken einer vernickelten Münze

Figure 1 Urticarial wheals (temporarily raised, erythematous and pruritic plaques) on the superior and anterior aspect of the left thigh of a 4-year-old girl immediately prior to coin removal by flexible endoscopy.

Duchesnay et al. BMJ Case Rep 2020

IMD Labor Berlin

Bei Verdacht auf Metall-Allergie: LTT



IMD Labor Berlin

Ärztlicher Befundbericht

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest Metalle** (Heparinblut)

	SI		SI
Chrom	1,4	Quecksilber	1,3
Kobalt	1,3	Gold	1,2
Palladium	1,6	Nickel	5,5
Silber	1,3	Cadmium	1,5
Aluminium	1,1	Ethylquecksilber	1,4
Zinn	1,3	Molybdän	1,3
Kupfer	1,0	Platin	1,4

Leerwert (Negativkontrolle)	1542	
Positivkontrolle (Antigen)	11022 cpm	7,1
Mitogenkontrolle (PWM)	56963 cpm	36,9

Hinweis: Die in Amalgam enthaltenen Legierungsmetalle sind Quecksilber, Silber, Kupfer und Zinn.
Diese wurden im Profil einzeln getestet (siehe oben).

IMD Labor Berlin

Weitere überraschende Auslöser

Kobalt-induzierte chronische Urtikaria nach intramuskulärer Vitamin B12-Injektion
Huber et al. Dermatitis 2016

Allergie gegen natürliche und ergänzende Folsäure als Ursache einer chronischen, intermittierenden Urtikaria und eines Angioödems
Sanders et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004

An Bras Dermatol. 2016 Apr;91(2):168-72. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164606.

Incidence of allergic contact sensitization in central Chinese subjects with chronic urticaria

Hao Chen [1], Guanghui Liu [1], Nan Huang [1], Wenjing Li [1], Xiang Dong [1], Rongfei Zhu [1]

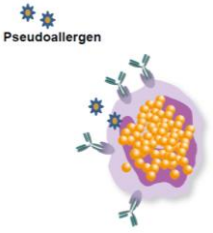
43 % der 543 CSU Patienten positive Reaktion

Chrom, Nickel, Kobalt
Duftstoffe, Gummichemikalien, Formaldehyd

Allergen	Positive reaction rate n	%
Cobalt chloride	34	6.26
Mercapto mix	3	0.55
Imidazolidinyl urea	2	0.37
p-Phenylenediamine	14	2.58
N-cyclohexyl-ylthio phthalocyanine lactone	7	1.29
Potassium dichromate	57	10.5
Ethylenediamine dihydrochloride	8	1.47
Colopony	10	1.84
Formaldehyde	35	6.45
Epoxy resin	4	0.74
Bronopol	8	1.47
Thiuram mix	2	0.37
Benzene mix	18	3.31
Nickel sulfate	41	7.55
Sesquiterpene lactone mix	11	2.03
Fragrance mix	40	7.37
Cl+Me-Isothiazole	18	3.31
Black rubber mix	3	0.55
Carba mix	54	9.94
Quaternium-15	6	1.1

Pseudoallergene als Auslöser

CSU Patienten profitieren von Pseudoallergenfreier Diät
5% Symptomfrei, 38 % Besserung
Cornellier et al. Acta Derm Venereol 2019



IMD Labor Berlin — Ärztlicher Befundbericht

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Basophilen-Degranulationstest (BDT)			
Die durch das jeweilige Allergen induzierte Leukotrienmenge wird in pg/ml angegeben und kennzeichnet bei Werten > 200 pg/ml eine bestehende Sensibilisierung auf das entsprechende Allergen.			
c101 Lebensmittelfarbmischung I	<50	pg/ml	< 200
Die Mischung enthält: Amaranth (E123, Azorubin (E122), Chinolin-Gelb (E104), Cochinelle-Rot A (E124), Gelb-Orange/ Sunset-Yellow (E110)			
c102 Lebensmittelfarbmischung II	<50	pg/ml	< 200
Die Mischung enthält: Erythrosin (E127), Patent-Blau (E131), Indigocarmin (E132), Brillant-Schwarz (E151)			
c103 Nahrungsmittelzusatzstoffe 1	<50	pg/ml	< 200
Die Mischung enthält: Tartrazin, Natrium-Benzoat, Natrium-Nitrit, K-Metabisulfit, Na-Salicylat			
c104 Nahrungsmittelzusatzstoffe 2	822	pg/ml	< 200
Die Mischung enthält: Benzoesäure, Glutamat, Propyl-p-Hydroxybenzoat			
Folgeuntersuchung			
Allergen 1	788	pg/ml	< 200
Glutamat			

Pseudoallergische Reaktionen mit erhöhter Darmpermeabilität assoziiert

Allergy. 2004 Oct;59(10):1118-23. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00631.x.

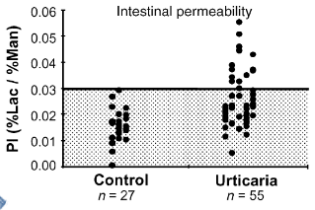
Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability

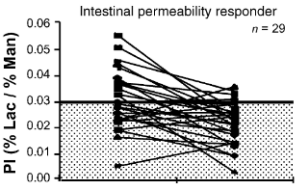
S Buhner [1], I Reese, F Kuehl, H Lochs, T Zuberbier

Table I. *Pseudoallergen-free diet*
Strictly forbidden:
all food containing preservatives, dyes or antioxidants (all kinds of industrially processed food should be regarded with suspicion).

	Allowed	Forbidden
Basic food	Preservative-free bread, potatoes, rice, unprocessed cereals, flour	All others (e.g. noodles, potato chips)
Fat	Butter, cold pressed plant oils	All others (e.g. margarine)
Milk products	Fresh milk, cream, white cheese, young Gouda	All others
Meat, fish, eggs	Fresh meat	All others, incl. seafood
Vegetables	All, except those listed as forbidden	Artichokes, peas, mushrooms, rhubarb, tomatoes, olives, sweet pepper
Fruits	None	All
Herbs, spices	Salt, sugar, chives	All others
Sweets	None except honey	All (chewing gum)
Beverages	Milk, water, coffee, black tea	All others

Zuberbier et al. Acta Derm Venereol 1995





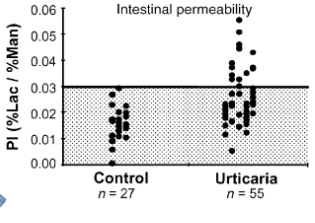
IMD Labor Berlin

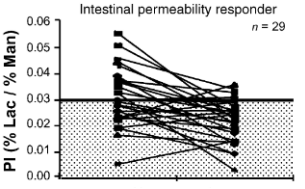
Pseudoallergische Reaktionen mit erhöhter Darmpermeabilität assoziiert

Allergy. 2004 Oct;59(10):1118-23. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00631.x.

Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability

S Buhner [1], I Reese, F Kuehl, H Lochs, T Zuberbier





IMD Labor Berlin

Ärztlicher Befundbericht

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenz bereich
Zonulin i. S.	18,4	ng/ml	< 38
I-FABP i. S.	4129	pg/ml	389 - 2129

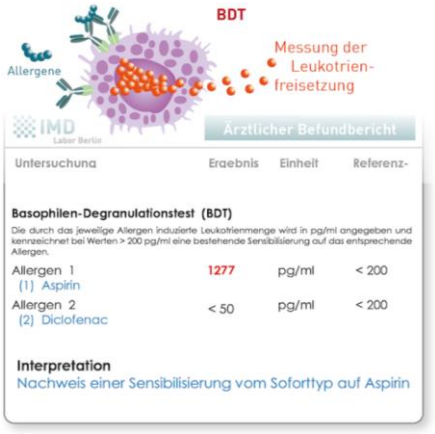
Hinweise auf *leaky gut* durch strukturelle Schädigung des Darmepithels (erhöhtes I-FABP) ohne aktuell entzündlich bedingte Darmepithelveränderung (unauffälliges Zonulin).

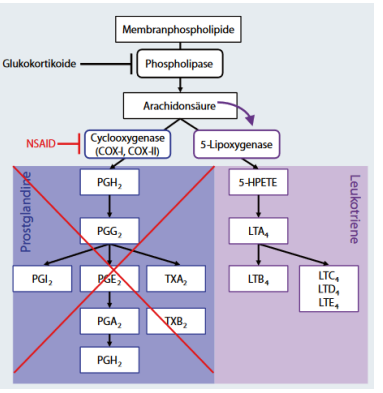
IMD Labor Berlin

CSU durch Pseudoallergische Reaktion auf NSAID

11 % der CSU-Patienten reagieren auf NSAID

Sanchez et al J Investig Allergol Clin Immunol 2019





Wöhrl Allergo J Int 2018

inflammatio

Medikamentenallergie – wann ist welche Labordiagnostik sinnvoll?

Mittwoch, 24.06.2020 - 15.00 Uhr

Referent/in: Dr. rer. nat. Anne Schönbrunn

Urtikaria-Diagnostik: Zusammenfassung

Anamnese – Anamnese – Anamnese

Autoreaktiv	☑ CRP, IgE, Schilddrüsen-Autoantikörper, D-Dimere ☑ BDT Urtikaria
Infekt-induziert	☑ Stuhldiagnostik (Erregernachweis) ☑ LTT Herpesviren
Allergisch	☑ IgE-Diagnostik ✓ Symptomprofil Urtikaria ✓ ALEX-IgE Profil ☑ BDT/LTT Medikamente ☑ LTT Metalle ☑ LTT Umweltschadstoffe
Intoleranz	☑ BDT Nahrungsmittelzusatzstoffe ☑ Leaky Gut: I-FABP, Zonulin

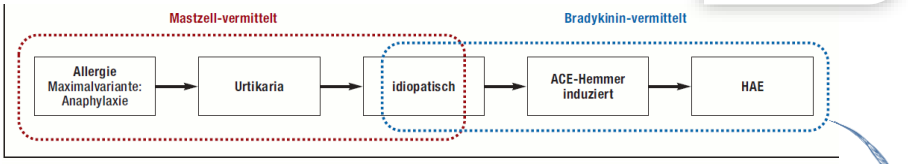
Differentialdiagnosen

- ***Nur Quaddeln***
  - Urtikaria-Vaskulitis
    - ✓ Dauer der Quaddel meist > 24 Std → Biopsie
  - Autoinflammatorische Erkrankungen (z.B. Schnitzler Syndrom)
    - ✓ Meist auch Fieber und Gelenkschmerzen → Entzündungsmarker, Biopsie, Genetik
  - Mastozytose/Mastzellaktivierungssyndrom
    - ✓ Meist noch zusätzliche Organe betroffen → Tryptase i.S, N-Methylhistamin i.U Leukotriene i.U.

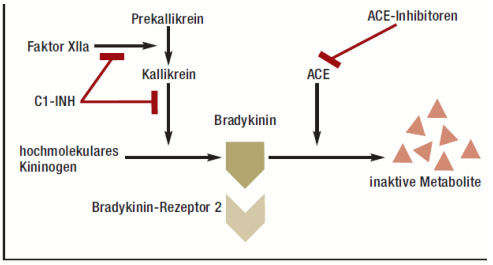
- ***Nur Angioödem***
  - Bradykinin-vermittelte Angioödeme
    - ✓ ACE-Hemmer induziert
    - ✓ Hereditäres Angioödem (HAE)
    - ✓ Erworbenes Angioödem (AAE)

IMD Labor Berlin

Andioödeme nicht immer Mastzell-vermittelt



ACE, Angiotensin-converting-Enzym; HAE, hereditäres Angioödem

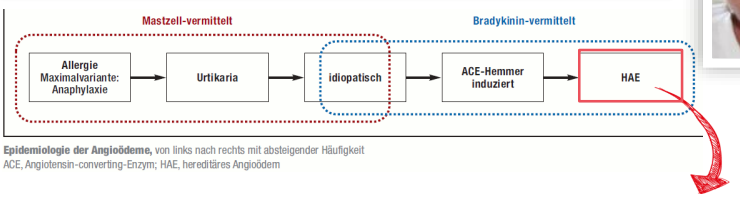


Bradykininbildung und -abbau (modifiziert nach [e4])
ACE, Angiotensin-converting-Enzym; C1-INH, C1-Esterase-Inhibitor

Hahn et al. Dtsch Ärzteblatt Int 2017 ; Maurer et al. WAO/EAACI guideline 2018

IMD Labor Berlin

Andioödeme nicht immer Mastzell-vermittelt



Epidemiologie der Angioödeme, von links nach rechts mit absteigender Häufigkeit
ACE, Angiotensin-converting-Enzym; HAE, hereditäres Angioödem

IMD Labor Berlin — **Ärztlicher Befundbericht**

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenz-bereich
C1-Esterase-Inhibitor (Masse) i.S.	105	mg/l	210 - 390
C1-Esterase-Inhibitor (Aktivität) i. CPL	38	%	70 -100
C4 Komplement i.S.	3.7	mg/dl	10 - 40

Die verminderte C1-Esterase-Inhibitor Konzentration, verbunden mit einer reduzierten Aktivität, deutet auf ein hereditäres Angioödem vom Typ I hin.

HAE I
(80-85 %)

IMD Labor Berlin — **Ärztlicher Befundbericht**

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenz-bereich
C1-Esterase-Inhibitor (Masse) i.S.	401	mg/l	210 - 390
C1-Esterase-Inhibitor (Aktivität) i. CPL	40	%	70 -100
C4 Komplement i.S.	8.3	mg/dl	10 - 40

Die verminderte C1-Esterase Inhibitor Aktivität, verbunden mit der leicht erhöhten Konzentration, deutet auf ein hereditäres Angioödem vom Typ II hin.

HAE II
(15-20 %)

IMD Labor Berlin

Hahn et al. Dtsch Ärzteblatt Int 2017 ; Maurer et al. WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema 2018

Therapie

EAACI/GA²LEN/EDF/WAO-Leitlinie 2018

„Das Ziel der Behandlung ist es, die Krankheit bis zur vollständigen Symptomfreiheit zu behandeln“

- ☑ ***Auslöser meiden***
- ☑ ***Eradikation von Infektionserregern*** (z.B. H. pylori)
- ☑ ***Behandlung chronischer Entzündung***
- ☑ ***Reduktion körperlicher/emotionaler Stress***
- ☑ ***Symptomatische Behandlung***

IMD Labor Berlin

Therapie der CSU nach Leitlinie

Cyclosporin statt Omalizumab

Wenn keine Besserung nach 6 Monaten

Oder früher bei starken Beschwerden

Omalizumab (Anti-IgE)

Ca. 12 500 €/Jahr

Wenn keine Besserung nach 2-4 Wochen

Oder früher bei starken Beschwerden

Antihistaminikum-Dosis erhöhen (bis x4)

Wenn keine Besserung nach 2-4 Wochen

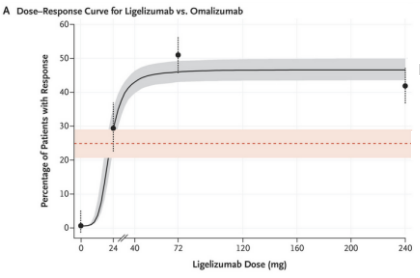
Oder früher bei starken Beschwerden

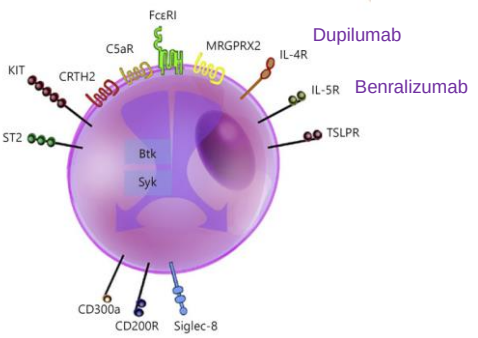
H1-Antihistaminikum 2ter Generation

IMD Labor Berlin

Zuberbier et al. Urtikaria EAACI Guideline 2018

Viele neue Präparate in Entwicklung





IMD Labor Berlin

Maurer et al. N Engl J Med 2019 ; Maurer et al. Int Arch Allergy Immunol 2020

Therapiemöglichkeiten abseits der Leitlinie ?

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2017

REVIEW

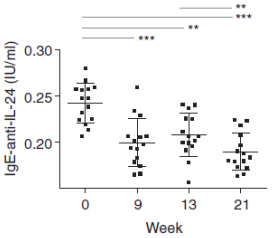
Alternative treatments for chronic spontaneous urticaria beyond the guideline algorithm

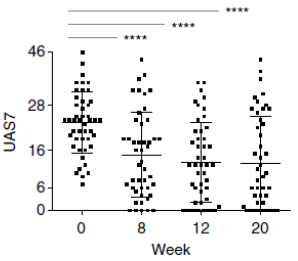
Gino A. Vena[a], Marcus Maurer[b], Nicoletta Cassano[a], and Torsten Zuberbier[b]

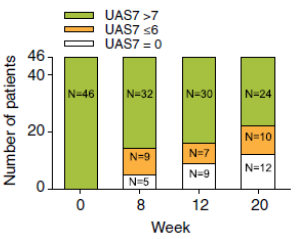
IMD Labor Berlin

Autologe Serumtherapie

- ***48 % der CSU-Patienten mit positivem ASST profitieren von autologer Serumtherapie***
  - 1x pro Woche (für 8 Wochen) Injektion von Eigenserum
  - 0.025 ml/kg EG → 0.05ml/kg EW







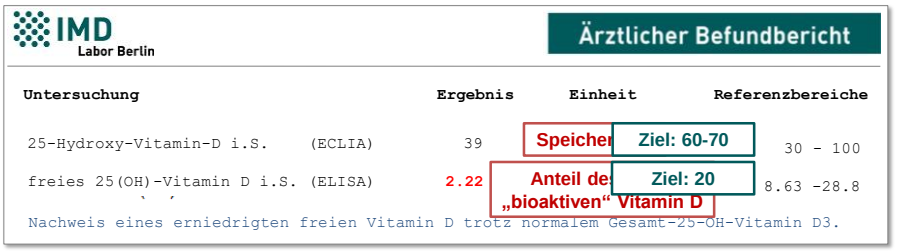
Effizient bei Auto-Allergie (IgE gegen IL-24)

Yu et al. JEADV 2019

IMD Labor Berlin

Vitamin D

- ***CSU-Patienten leiden häufiger an Vitamin D-Mangel***
- ***Vitamin-D Therapie führt zu Symptomlinderung***
  - 2000 IU/Tag oder 60 000 – 75 000 IU/Woche über 4-12 Wochen
  - Niedrige Dosis 400-600 IU/Tag nicht ausreichend
  - Beste Ergebnisse in Kombinationstherapie mit Anti-Histaminika



IMD Labor Berlin

Ärztlicher Befundbericht

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereiche
25-Hydroxy-Vitamin-D i.S.	(ECLIA)	39	Speicher	Ziel: 60-70	30 - 100
freies 25(OH)-Vitamin D i.S.	(ELISA)	2.22	Anteil des „bioaktiven" Vitamin D	Ziel: 20	8.63 -28.8

Nachweis eines erniedrigten freien Vitamin D trotz normalem Gesamt-25-OH-Vitamin D3.

Tuchinda et al. Clin Transl Allergy 2018 ;
Tsai et al. J AM Acad Dermatol 2018 ; Wang et al. G Ital Dermatol Venereol 2018

IMD Labor Berlin

Probiotika

- ***CSU-Patienten haben ein verändertes Mikrobiom***
  - Akkermansia muciniphila*
  - Clostridium leptum*
  - Faecalibacterium prausnitzii*,#
  - Prevotella copri #
  - Bacteroides spp.#

  → Protektiv

  - Escherichia Coli #

  → Pathogen
- ***CSU-Patienten profitieren von Probiotika-Gabe***
  - *Lactobacillus* LS01 + *Bifidobacterium* BR03, 2x täglich für 8 Wochen
  - Bei 29 % der Patienten signifikante Symptomlinderung (UAS7)
  - Die meisten dieser Patienten hatten zusätzlich Allergische Rhinitis

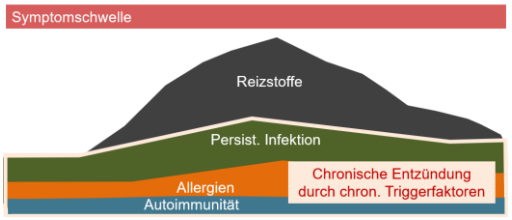
*Nabizadeh et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 ; #Lu et al. Dis Markers 2019
Nettis et al. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2016

IMD Labor Berlin

Chron. Triggerfaktoren senken

Immunmodulatoren

Vitamin D
Probiotika



IMD Labor Berlin