

Teil 2: Therapie der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S₃-Leitlinie*

TORSTEN ZUBERBIER¹, WERNER ABERER², KNUT BROCKOW³, JÜRGEN GRABBE⁴, ECKARD HAMELMANN⁵, KARIN HARTMANN⁶, THILO JAKOB⁷, MARCUS MAURER¹, HANS F. MERK⁸, MARKUS OLLERT³, FRANZISKA RUEFF⁹, PETER SCHMID-GRENDELMEIER¹⁰, PETRA STAUBACH¹¹, INGRID VOIGTMANN¹², BETTINA WEDI¹³

¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; ²Universitätsklinik, Medizinische Universität Graz, Österreich; ³Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München; ⁴Abteilung für Dermatologie und Allergologie, Kantonsspital Aarau, Schweiz; ⁵Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sankt-Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum; ⁶Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universität Köln; ⁷Universitätsklinik, Universitätsklinikum Freiburg; ⁸Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitäts-Hautklinik der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule, Aachen; ⁹Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München; ¹⁰Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Schweiz; ¹¹Klinik für Dermatologie, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz; ¹²Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB), Mönchengladbach; ¹³Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover

Zusammenfassung

Eine länger dauernde Urtikaria hat einen starken Einfluss auf die Lebensqualität. Daher ist, wenn kausale Faktoren nicht beseitigt werden können, eine effektive symptomatische Behandlung notwendig. Die empfohlene Therapie der ersten Wahl ist die Gabe von nicht sedierenden H₁-Antihistaminika der neuen Generation. Wenn die Standarddosierung nicht ausreichend wirksam ist, sollte die Dosis bis auf das Vierfache erhöht werden. Bei Patienten, die auch auf eine solche Behandlung nicht ansprechen, sind Therapeutika der zweiten Wahl zusätzlich zu Antihistaminika zu empfehlen. Dabei sollten sowohl das Nutzen-Risiko-Profil als auch die Kosten berücksichtigt werden. Kortikosteroide sind für die Langzeitbehandlung aufgrund ihrer unvermeidbaren schweren Nebenwirkungen nicht empfohlen. Die hier vorgelegte deutschsprachige Leitlinie wurde auf

der Basis der internationalen englischsprachigen unter besonderer Berücksichtigung der medizinischen Gegebenheiten im deutschsprachigen Raum erstellt. Diese Leitlinie ist gemeinsam mit der Leitlinie zur Klassifikation und Diagnose der Urtikaria das Ergebnis eines Konsensus, der auf einer Podiumsdiskussion beim 3. Internationalen Konsensusmeeting zur Urtikaria, der „Urticaria 2008“, erzielt wurde. Die „Urticaria 2008“ war eine gemeinsame Initiative der Sektion Dermatologie der EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology), des EU-geförderten Network of Excellence GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network), des EDF (European Dermatology Forum) und der WAO (World Allergy Organization). Die Autoren der deutschsprachigen Version waren während des Treffens anwesend.

Therapy of urticaria: German language version of the international S₃-guideline

Schlüsselwörter
Konsensus – Therapie – Urtikaria – Quaddel – Angioödem

Summary

Persisting urticaria has a profound impact on the quality of life. Therefore, where causal factors cannot be eliminated, effective symptomatic treatment is required. The recommended first line treatment is the administration of new generation, nonsedating H₁-

antihistamines. If standard dosing is not sufficiently effective, increasing the dosage up to four-fold is recommended. For patients who do not respond to such a treatment, it is recommended that second-line therapeutics should be administered in addition to

Key words
Consensus – therapy – urticaria – wheal – angioedema

Korrespondenzanschrift/Correspondence to

Prof. Dr. Torsten Zuberbier
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
E-Mail: torsten.zuberbier@charite.de

*Die deutsche Fassung basiert auf der entsprechenden internationalen, englischsprachigen Leitlinie: Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, Grattan CEH, Kapp A, Maurer M, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schönemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427–43

Entwicklungsstufe
S₃
AWMF-Leitlinien-Register-Nummer
013/028
Stand
1. April 2011

the antihistamines. In this case, both their benefit-risk-profiles and their costs should be considered. Corticosteroids are not recommended for long-term treatment due to their unavoidable severe adverse effects. This German language guideline was prepared on the basis of the international English language guideline, particularly taking into account medical conditions in the German language area. This guideline, together with the guideline on the classification and diagnosis of urticaria, is the result of a consensus reached during a

panel discussion at the 3rd International Consensus Meeting on Urticaria, "Urticaria 2008". "Urticaria 2008" was a joint initiative of the Dermatology Section of the EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), the EU-funded network of excellence GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network), the EDF (European Dermatology Forum) and the WAO (World Allergy Organization). The authors of the German language version joined the Consensus Meeting.

Einleitung

Diese Leitlinie ist das Ergebnis einer Podiumsdiskussion während des 3. Internationalen Meetings zur Urtikaria, „Urticaria 2008“. „Urticaria 2008“ ist eine gemeinsame Initiative von EAACI, GA²LEN, EDF und WAO. Für den Entwurf der Leitlinie wurden alle zur Verfügung stehenden Informationen aus der Literatur verwendet (Suche in PubMed/MEDLINE, EMBASE, Handsuche von Abstracts internationaler Allergiekongresse von 2004 bis 2008). Die Leitlinie baut auf die Konsensusberichte des ersten und des zweiten Symposiums im Jahr 2000 und 2004 auf [184, 186]. Der Leitlinienentwurf wurde von den Podiumsmitgliedern und den Teilnehmern im Auditorium im Detail besprochen, um, wo erforderlich, einen Konsens mittels eines einfachen Abstimmungssystems zu erzielen. Die Teilnahme von über 200 Urtikaria-spezialisten aus 33 Ländern ermöglichte es, in diesen Konsens regionale Unterschiede europäischer und weltweiter Ansichten aufzunehmen und bietet eine Basis für eine verbesserte Vergleichbarkeit zukünftiger Studien auf dem Gebiet der Urtikaria.

Während des internationalen Konsensustreffens vom 4. bis 5. Dezember 2008 in Berlin waren die deutschsprachigen Leitlinienautoren auf dem Podium oder im Auditorium vertreten. Während dieses Treffens fand auch eine erste Sitzung der Autoren zur Erstellung der deutschsprachigen Leitlinie statt, eine zweite Sitzung am 30. April 2009 während der DDG-Tagung in Dresden und ein drittes Treffen während der DGAKI-Tagung in Berlin am 3. September 2009. Diese Leitlinie orientiert sich an der internationalen [187] und wurde für den deutschsprachigen Raum angepasst. Die Leitlinienautoren haben festgestellt, dass prinzipiell keine Unterschiede in den Vorgehensweisen zwischen diesen Leitlinien bestehen.

Urtikaria stellt eine heterogene Gruppe von Krankheiten dar, die eine Vielzahl von Ursachen haben, durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden und sich klinisch auf sehr unterschiedliche Art und Weise präsentieren können (s. Schwesterleitlinie „Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria“). Das

Ziel der Behandlung ist jedoch für alle Arten der Urtikaria eine vollständige Symptombefreiheit. Die Therapie der Urtikaria kann in zwei grundsätzliche Ansätze eingeteilt werden, die bei jedem Patienten in Betracht gezogen werden sollten:

- Identifizierung und Eliminierung zugrunde liegender Ursachen und/oder auslösender Faktoren,
- symptomatische Behandlung.

Anzustreben ist eine Behandlung der zugrunde liegenden Ursache bei der Mehrzahl der Patienten. Eine zweite Herangehensweise ist die Vermeidung von auslösenden Faktoren oder Stimuli. Diese kann bei der seltenen Immunglobulin-E(IgE)-vermittelten Urtikaria und bei physikalischer Urtikaria durchgeführt werden. In der letztgenannten Gruppe können entsprechende Maßnahmen (z. B. Sitzkissen bei Druckurtikaria) den Einfluss physikalischer Stimuli zumindest verringern und damit Symptome reduzieren. Bei der spontanen akuten und chronischen Urtikaria kann es hilfreich sein, potenziell relevante Infekte und/oder Entzündungen (wie z. B. *Helicobacter-pylori*-assoziierte Gastritis, parasitäre Erkrankungen) zu behandeln oder Intoleranzen gegenüber Nahrungsmitteln oder Medikamenten zu beachten [172, 174, 175, 176]. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass manche Faktoren (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika, synonym zu „nonsteroidal antiinflammatory drugs“, NSAID) sowohl zu einem Neuauftreten als auch zu einer Verschlechterung einer bereits existierenden Urtikaria führen können [58]. Die chronische spontane Urtikaria ist außerdem eine vielfach durch Stress zu triggerende Erkrankung, psychischer Stress kann besonders Juckreiz auslösen oder intensivieren. Ein effektiver Behandlungsansatz sollte psychologische Faktoren berücksichtigen [3, 27, 125].

Während der Suche nach den Ursachen einer Urtikaria sollte jedem Patienten eine symptomatische Therapie angeboten werden. Sie ist die derzeit am häufigsten verwendete Behandlungsform und zielt darauf ab, die Freisetzung von Mastzellmediatoren oder deren Effekte zu unterbinden und damit die subjektiven Beschwerden zu mildern oder zu unterdrücken.

Die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen wurden für diese Leitlinie nach den folgenden Methoden evaluiert.

Methoden

In den vorherigen Konsensusprotokollen wurden die Studien mittels der Methoden-Checkliste 2 für randomisierte kontrollierte Studien der Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, www.sign.ac.uk) evaluiert, welche in einer dreistufigen Kodierung ++, +, – resultierte. ++ bedeutet, dass alle oder fast alle Kriterien der Checkliste erfüllt werden und nicht erfüllte Kriterien wahrscheinlich nicht zu einer Veränderung der Schlussfolgerung führen würden; + bedeutet, dass einige Kriterien erfüllt werden und die nicht erfüllten oder nicht erwähnten Kriterien wahrscheinlich nicht zu einer Veränderung der Schlussfolgerung führen würden; – bedeutet, dass wenige oder keine Kriterien erfüllt werden und die Schlussfolgerung sich bei Erfüllung wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich ändern würde. Diese ++, +, – Kodierung bestimmte gemeinsam mit der Art der Studie den Evidenzgrad (von 1++ bis 1–, von 2++ bis 2–, 3 und 4), welcher zum Grad der Empfehlung führte (A bis D). Für

die aktuelle Leitlinie wurde beschlossen, den sogenannten Grading-of-Recommendations-Assessment-Development-and-Evaluation (GRADE)-Ansatz zu modifizieren, indem die bereits vorhandenen Evaluierungen der Literatur nach SIGN-Kriterien aus der vorhergehenden internationalen Leitlinie übernommen und neu publizierte Studien hinzugefügt wurden.

Der GRADE-Ansatz zur Entwicklung von Leitlinien schlägt vor, dass die Entwickler einer Leitlinie vor der Bewertung des Evidenzgrades und einer Empfehlung zunächst eine gute aktuelle systematische Übersichtsarbeit zum entsprechenden Thema vorstellen, welche die relevanten klinischen Fragen formuliert.

Diese Bedingung war zum Zeitpunkt des Leitlinienupdates für den Fall der chronischen spontanen Urtikaria erfüllt, aber nur zum Teil für andere Formen der Urtikaria. Daher konnte das GRADE-System nicht für alle Punkte verwendet werden. Dennoch können eine Literatursauswertung für chronische spontane Urtikaria nach dem GRADE-System und Hintergrundinformation zum Algorithmus von der Internetseite www.ga2len.net heruntergeladen werden.

Zu den Faktoren, die die Stärke einer GRADE-Empfehlung bestimmen, gehört die Abwägung zwischen erwünschten und unerwünschten Effekten einer Intervention.

Die Trennung zwischen der Stärke einer Empfehlung und der Qualität der zugrunde liegenden Evidenz ist bei der Erstellung von GRADE-Empfehlungen entscheidend. Das GRADE-System erlaubt stärkere Empfehlungen, auch wenn die vorhandenen Studien einen niedrigeren Evidenzgrad haben. Weiterhin können trotz hohem Evidenzniveau auch schwache Empfehlungen ausgesprochen werden. Die Autoren der Leitlinie haben die Worte „wir empfehlen“ für starke Empfehlungen und „wir schlagen vor“ für schwache Empfehlungen gewählt, um die Ausdrücke zu verwenden, die für die Entwicklung der „Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Guideline update 2008“ verwendet wurden [26].

Die Literaturrecherche wurde mithilfe von PubMed/MEDLINE und EMBASE sowie durch Handsuche von Abstracts internationaler Allergiekonferenzen der Jahre 2004 bis 2008 durchgeführt. Studien ohne englischsprachige Kurzfassung wurden nicht systematisch evaluiert. Ebenso wurden solche Studien ausgeschlossen, die die Effekte von Terfenadin und Astemizol untersuchten, da beide aufgrund ihrer Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen werden und auch in den meisten Ländern nicht mehr erhältlich sind. Außerdem wurden Studien, die primär sedierende H1-Antihistaminika der ersten Generation untersuchten, nicht eingeschlossen, da

Verwendete Abkürzungen

ACE	Angiotensin-converting enzyme
AH	Antihistaminikum
ASS	Acetylsalicylsäure
ASST	Autologous serum skin test
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DAAB	Deutscher Allergie- und Asthmabund
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
ECARF	European Centre for Allergy Research Foundation
EDF	European Dermatology Forum
EFA	Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Association
GA²LEN	Global Allergy and Asthma European Network
GRADE	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation
HRQoL	Health related quality of life
IgE	Immunglobulin E
i.m.	Intramuskulär
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Q2oL	Quality of Life Questionnaire
UAS	Urtikaria-Aktivitäts-Score
PUVA	Photochemotherapie mit Psoralen und UVA-Licht
REM	Rapid eye movement
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNF	Tumornekrosefaktor
UEMS	European Union of Medical Specialists
UNEV	Urticaria Network
WAO	World Allergy Organization

diese aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nicht mehr empfohlen werden.

Behandlung der Urtikaria Identifizierung und Elimination zugrunde liegender Ursachen oder Auslöser

Für diesen therapeutischen Ansatz ist eine exakte Diagnostik die Grundvoraussetzung.

Wenn sich die Symptome nach der Elimination eines verdächtigen Auslösers bessern, kann nur das Wiederauftreten der Beschwerden in einem doppelblinden Provokationstest einen definitiven Nachweis einer ursächlichen Bedeutung erbringen, da jederzeit auch spontane Remissionen einer Urtikaria auftreten können. Dass dies in vielen Situationen (z. B. bei Infektionen) nicht durchführbar oder wünschenswert ist, erklärt die Schwierigkeit mancher Studien, mit solider Evidenz die Relevanz von Ursachen und auslösenden Faktoren zu beweisen.

Medikamente: Wenn Medikamente als Ursache vermutet werden, sollten sie abgesetzt oder – falls nötig – durch Vertreter einer anderen Substanzgruppe ersetzt werden. Medikamente, die pseudoallergische (nichtallergische) Hypersensitivitätsreaktionen hervorrufen können (klassische Beispiele sind nichtsteroidale Antiphlogistika wie Acetylsalicylsäure [ASS] oder ACE-Inhibitoren [ACE, „angiotensin-converting enzyme“], die über ihren pharmakologischen Mechanismus zu Quaddeln oder Angioödemem führen), können zum einen die alleinige Ursache einer spontanen Urtikaria sein, zum anderen aber auch eine vorbestehende Urtikaria verschlechtern [58, 108]. Ihre Meidung wird häufig nur zu einer Verbesserung der Beschwerden – und dies unter Umständen erst nach Tagen bis Monaten – führen.

Physikalische Auslöser: Die Vermeidung entsprechender Auslöser bei der Behandlung physikalischer Urtikariaerkrankungen ist wünschenswert, aber nicht immer praktikabel. Ausführliche Informationen über die Eigenschaften des jeweiligen Stimulus sollten dem Patienten ausreichendes Wissen vermitteln, um diese im alltäglichen Leben zu erkennen und möglichst zu vermeiden. Dabei ist es sowohl beim symptomatischen Dermographismus (Urticaria factitia) als auch bei der Druckurtikaria wichtig zu erklären, dass Druck definiert ist als Kraft pro Fläche, und dass bereits einfache Methoden (wie z. B. die Verbreiterung eines Gurtes für schwere Taschen bei Druckurtikaria oder eine Verringerung der Scherkräfte im Fall des symptomatischen Dermographismus) hilfreich sein können, die Entstehung von Symptomen zu vermeiden. Ähnliche Überlegungen gelten für die Kälteurtikaria. Hier sollte der Einfluss der gefühlten Kühle („Chill-

Faktor“) bei kalten Winden beachtet werden. Bei der Lichturtikaria kann die exakte Identifizierung des auslösenden Wellenlängenbereichs wichtig sein, um eine entsprechende Auswahl von Sonnenschutzmitteln oder UVA-Filtern zu ermöglichen.

Bei vielen Patienten ist jedoch die Auslöschwelle für den physikalischen Auslösefaktor sehr niedrig und eine vollständige Meidung ist nahezu unmöglich. Ein schwerer symptomatischer Dermographismus (Urticaria factitia) kann gelegentlich mit einer chronischen spontanen Urtikaria verwechselt werden, da z. B. scheinbar spontan auftretende Quaddeln beobachtet werden, die jedoch nur durch lockere Kleidung auf der Haut des Patienten ausgelöst werden.

Eine Toleranzinduktion kann gelegentlich bei der Kälteurtikaria und der cholinergischen Urtikaria, besonders aber der Lichturtikaria zum Einsatz kommen. Bei der Letzteren konnte die Wirksamkeit einer UVA-Rush-Therapie innerhalb von drei Tagen gezeigt werden [14].

Behandlung infektiöser Ursachen und entzündlicher Prozesse:

Im Gegensatz zur physikalischen Urtikaria ist die chronische spontane Urtikaria häufig mit einer Vielzahl an entzündlichen und infektiösen Erkrankungen assoziiert [176]. Es wird angenommen, dass diese zum Teil von pathophysiologischer Bedeutung sind. Es handelt sich um bakterielle Infektionen des Gastrointestinaltrakts, wie die durch *Helicobacter pylori* [173, 176] oder solche im Nasen-Rachen-Bereich [176], die in geeigneter Weise behandelt werden sollten. Die Urtikaria bessert sich nach erfolgreicher Therapie des persistierenden Infekts unter Umständen erst verzögert nach einigen Wochen und kann sich unter der antibiotischen Therapie auch kurzfristig verschlechtern. Darmparasiten, die in entwickelten Industrieländern aber nur eine seltene Ursache einer chronischen spontanen Urtikaria darstellen, sollten eliminiert werden [70]. In der Vergangenheit wurde eine intestinale Candidiasis als eine sehr wichtige Ursache für chronische spontane Urtikaria gesehen [70, 74], neuere Ergebnisse zeigen jedoch keine signifikante Rolle [50, 156, 181]. Neben Infektionskrankheiten wurden chronisch-entzündliche Prozesse aufgrund verschiedener anderer Erkrankungen als ursächlich für die chronische spontane Urtikaria beschrieben. Dies gilt insbesondere für Gastritis, Refluxösophagitis oder Entzündungen der Gallengänge oder der Gallenblase [165, 181]. Wie auch bei Infektionen ist es jedoch nicht immer einfach zu unterscheiden, ob sie ursächlich für die Urtikaria sind, oder ob es sich um eine rein zufällige Assoziation handelt.

Die spontane chronische Urtikaria ist häufiger mit einer Autoimmunthyreopathie assoziiert, als in

der allgemeinen Bevölkerung [39, 41, 124]. Die Bedeutung dieser Assoziation ist bislang nicht geklärt. Trotz Einzelfallberichten einer Remission der Urtikaria durch Behandlung mit L-Thyroxin wird diese Therapie von den Leitlinienautoren mangels randomisierter, kontrollierter Studien sowie der Gefahr einer iatrogenen Hyperthyreose nicht empfohlen.

Reduktion funktioneller Autoantikörper: Es gibt noch immer wenig Erfahrung in der Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria durch die direkte Verminderung funktioneller Autoantikörper mittels Plasmapherese. In Fallberichten wurde die Plasmapherese als kurzfristig wirksam beschrieben [59, 61]. Aufgrund hoher Kosten wird diese Therapie ausschließlich als ultima ratio für die Behandlung von Autoantikörper-positiven Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria vorgeschlagen. Die Beweislage für die Effektivität immunomodulatorischer Therapien ist jedoch gut. Substanzen wie z. B. Ciclosporin A, deren Wirkmechanismus die Bildung von Antikörpern und damit auch Autoantikörpern verhindert, haben sich als nutzbringend erwiesen [9, 51, 60, 162]. Ob das Ansprechen auf eine solche Behandlung an das Vorhandensein funktioneller Autoantikörper gebunden ist und seine immunsuppressive Wirkung den entscheidenden Mechanismus darstellt, muss aber nach der vorhandenen Datenlage noch offen bleiben. Andere immunomodulatorische Therapien, für die weniger Wirkungsnachweise vorliegen, sind intravenöse Immunglobuline (IVIG), Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Cyclophosphamid, Anti-IgE (Omalizumab) und Tacrolimus (siehe Tabelle 2).

Therapeutische Diäten: IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien sind sehr selten die Ursache einer chronischen spontanen Urtikaria [75, 181]. Wenn ein spezifisches Nahrungsmittelallergen identifiziert werden kann, muss es gemieden werden. Bei einer Untergruppe der Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria können pseudoallergische Reaktionen (nicht IgE-vermittelte Hypersensitivität) auf natürliche Nahrungsmittelbestandteile und in einigen Fällen auch auf Nahrungsmittelzusatzstoffe vorkommen [75, 131, 181, 185]. Ebenso wie Medikamente können solche Pseudoallergene sowohl die eigentliche Ursache einer chronischen spontanen Urtikaria sein als auch eine bestehende Urtikaria verschlimmern [120]. Das Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion auf Nahrungsmittelzusatzstoffe besteht aus der Durchführung einer standardisierten pseudoallergenarmen Diät für mindestens vier Wochen (s. AWMF-Leitlinie Nr. 061/005, <http://leitlinien.net>; [137]). Typischerweise führt die Vermeidung von Typ-I-Allergenen, bei schneller Elimination des Allergens, innerhalb

von 24 bis 48 Stunden zu einem Verschwinden der urtikariellen Symptome, wohingegen bei der Pseudoallergie eine Diät häufig für ein Minimum von drei Wochen durchgeführt werden muss, bis eine Verbesserung beobachtet werden kann. Informationen über die Durchführung der Diät können in den zitierten Manuskripten gefunden werden [75, 131, 181]. Die Erfolgsrate pseudoallergenarmer Diäten kann aufgrund regionaler und kultureller Unterschiede in Nahrungsmitteln und Essensgewohnheiten deutlich variieren. Bei einem Ansprechen auf die Diät sollte die Pseudoallergie durch gezielte Provokationstestung (zunächst mit pseudoallergenreicher Provokationskost, ggf. Sammelexposition mit Zusatzstoffen in Kapseln und Aufschlüsselung der Einzelkomponenten) überprüft werden (s. AWMF-Leitlinie Nr. 061/005, <http://leitlinien.net>; [137]). Eine durch eine Ernährungsfachkraft begleitete Diät nach positiver Provokationstestung sollte zunächst für einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten empfohlen werden, da während dieser Zeit bei etwa 50 % der Patienten eine Remission der chronischen spontanen Urtikaria auftritt. Das detaillierte Vorgehen ist der oben genannten Leitlinie zu entnehmen.

Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie zielt darauf ab, die Wirkung von Mastzellmediatoren an den Zielorganen zu reduzieren. Viele der Symptome einer Urtikaria sind hauptsächlich durch die Effekte von Histamin auf H1-Rezeptoren auf Endothelzellen (Quaddel) und sensorischen Nerven (neurogenes Reflexerythem und Juckreiz) vermittelt. Daher haben H1-Rezeptorblocker eine besondere Bedeutung in der Behandlung der Urtikaria. In manchen Fällen, insbesondere bei der chronischen spontanen Urtikaria, kann ein ausgeprägtes zelluläres Entzündungsinfiltrat vorliegen. Dieses kann weitgehend refraktär gegenüber Antihistaminika sein, aber auf einen kurzen Steroidstoß ansprechen.

Antihistaminika stehen seit den 1950er-Jahren zur Verfügung und die Urtikaria ist eine der Erkrankungen, die üblicherweise effektiv bei sehr geringem Risiko für Nebenwirkungen behandelt werden können. Die älteren Antihistaminika der ersten Generation haben ausgeprägte, länger als zwölf Stunden anhaltende zentralnervöse und anticholinergische Effekte, wohingegen ihre antipruritische Wirkung häufig nur für vier bis sechs Stunden anhält. Aufgrund dessen wurden bei diesen sedierenden Antihistaminika zahlreiche Interaktionen beschrieben, insbesondere mit Substanzen, die ebenfalls eine zentralnervöse Wirkung haben wie Analgetika, Hypnotika, Sedativa und stimmungsaufhellende Medikamente sowie Alkohol. Ebenso können Monoaminoxidasehemmer die anticholinergischen Effekte

dieser Medikamente verlängern und verstärken. Weiter beeinflussen Antihistaminika der ersten Generation die „rapid eye movement“ (REM)-Schlafphase und können einen negativen Einfluss auf Lernen und geistige Leistungsfähigkeit haben. Wir empfehlen daher ausdrücklich, sedierende Antihistaminika nicht als Mittel der ersten Wahl in der Routinebehandlung der chronischen Urtikaria, auch nicht zur Nacht, zu verwenden. Diese Empfehlung basiert auf der hohen Evidenz bezüglich potenziell schwerer Nebenwirkungen älterer sedierender Antihistaminika und der Verfügbarkeit von nicht sedierenden Antihistaminika, die neben dem Fehlen dieser Nebenwirkungen auch eine höhere Wirksamkeit und eine länger andauernde Wirkung aufweisen. Zusätzlich sind die Kosten für eine Tagesdosis vergleichbar, da bei Antihistaminika der älteren Generation bis zu sechsmal mehr Tabletten pro Tag als bei denen der neueren Generation notwendig sind. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen wurden mit Diphenhydramin und Chlorpheniramin beobachtet.

Die Entwicklung von Antihistaminika der zweiten Generation führte zu minimal sedierenden Medikamenten, die keine anticholinergischen Effekte aufweisen. Zwei der frühen Antihistaminika der zweiten Generation (Astemizol und Terfenadin, bei denen es sich weitestgehend um Prodrugs handelte, die eine hepatische Metabolisierung benötigten, um voll aktiv zu werden) wiesen jedoch kardiotoxische Effekte auf, wenn die Metabolisierung durch die gleichzeitige Gabe ebenfalls über Cytochrom P40 abgebauter Medikamente, z. B. von Ketoconazol oder Erythromycin, kompetitiv gehemmt wurde. Diese beiden Medikamente sind daher in den meisten Ländern nicht mehr erhältlich. Es wird ausdrücklich empfohlen, sie grundsätzlich nicht mehr zu verwenden.

Weitere Fortschritte hinsichtlich der Medikamentensicherheit wurden durch die Entwicklung der neuesten Generation von Antihistaminika (Fexofenadin und Desloratadin) erreicht, die pharmakologisch aktive Abkömmlinge von Antihistaminika der zweiten Generation (Terfenadin und Loratadin) sind und nicht mehr Cytochrom-P450-abhängig metabolisiert werden.

Aufgrund ihres guten Sicherheitsprofils stellen Antihistaminika der zweiten Generation bei der symptomatischen Behandlung der Urtikaria die Mittel der ersten Wahl dar. Derzeit fehlen weitestgehend gut geplante, randomisierte kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von verschiedenen nicht sedierenden H1-Antihistaminika in der Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria vergleichen. Eine kürzlich publizierte multizentrische Studie mit 886 Probanden mit chronischer Urtikaria zeigte in einem Zeitraum von vier Wochen statistisch signifikante therapeutische Über-

legenheit von Levocetirizin 5 mg verglichen mit Desloratadin 5 mg [135]. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war niedrig. Bei Desloratadin traten häufiger Kopfschmerzen auf (3,3% im Vergleich zu 1,6% bei Levocetirizin), bei Levocetirizin kam es häufiger zu Somnolenz (5,9% im Vergleich zu 2,9% bei Desloratadin) [135].

Veröffentlichungen, die den Nutzen einer höheren als der Standarddosis von Antihistaminika bei einzelnen Patienten zeigen [91, 183], unterstützen frühere Beobachtungen mit Antihistaminika der ersten Generation [84, 169]. Dies wurde in Studien bestätigt, die eine bis vierfache Dosierung der empfohlenen Tagesdosis von Cetirizin, Desloratadin oder Rupatadin verwendeten [53, 91, 149]. Interessanterweise berichtete Asero [4] jedoch, dass die Erhöhung der Dosis von Cetirizin auf das Dreifache keine Verbesserung der Effekte bei schwer betroffenen Patienten zeigte. Eine kürzlich durchgeführte Studie mit Levocetirizin bzw. Desloratadin in vierfacher Dosierung zeigte jedoch eine dosisabhängige Verbesserung bei einer kleinen Patientengruppe [154].

Zusammengenommen lassen diese Studien den Schluss zu, dass einzelne Patienten erst auf eine höhere Dosierung ansprechen, jedoch sind weitere Untersuchungen notwendig, um zu klären, ob dies für alle Formen der Urtikaria gilt und es Untergruppen von Patienten gibt, die davon profitieren.

Es ist festzuhalten, dass derzeit für keines der nicht sedierenden Antihistaminika eine Zulassung für eine im Unterschied zur Einzeldosis erhöhte Tagesdosis besteht. Die Anwendung einer höheren als der zugelassenen Dosierung stellt einen Off-Label-Use da, der Patient ist darüber gesondert aufzuklären.

Der empfohlene Algorithmus zur Therapie der chronischen Urtikaria (Abb. 1) sieht zunächst die symptomatische Therapie mit einem nicht sedierenden H1-Antihistaminikum in Standarddosierung vor. Bei Patienten, die auf diese Therapie innerhalb von zwei Wochen nicht ansprechen, sollte schrittweise zunächst eine Erhöhung der Dosis bis auf das Vierfache und dann, wenn nach ein bis vier Wochen weiterhin Beschwerden bestehen, ein Wechsel des nicht sedierenden Antihistaminikums (ggf. auch mehrfacher Wechsel) oder zusätzlich die Gabe eines Leukotrienantagonisten (in Deutschland ist nur Montelukast zugelassen) versucht werden. Letztere Empfehlung beruht auf dem guten Sicherheitsprofil von Montelukast. Die Datenlage zu Leukotrienantagonisten ist allerdings widersprüchlich (vgl. Tabelle 2 und Seite 266).

Weitere therapeutische Möglichkeiten

Ein weiterer symptomatischer Behandlungsansatz zielt hauptsächlich darauf ab, die Freisetzung von Mastzellmediatoren zu verringern. In der vorhergehenden Version der Leitlinien wurde dieses Prinzip eindeutig

von einer Blockade der Wirkung der freigesetzten Mediatoren am Zielorgan unterschieden. Neuere Daten zeigen jedoch, dass dies bei manchen Medikamenten nicht immer möglich ist, da einige (z. B. nicht sedierende Antihistaminika der zweiten Generation) sowohl blockierende Effekte auf Histaminrezeptoren auf den Zielorganen als auch – insbesondere in höherer Dosierung – auf die Freisetzung von Zytokinen aus Mastzellen haben [100, 177].

Derzeit werden Kortikosteroide häufig bei allergischen Erkrankungen verwendet. Es gibt jedoch eine ausdrückliche Empfehlung, die Anwendung systemischer Kortikosteroide über einen längeren Zeitraum zu meiden, anderenfalls Patienten an ein spezialisiertes Urtikariazentrum zu überweisen. Bei akuter Urtikaria und akuten Exazerbationen einer chronischen spontanen Urtikaria kann die kurzfristige Gabe eines systemischen Glukokortikosteroids jedoch hilfreich sein, um die Krankheitsdauer abzukürzen [182]. Gut geplante randomisierte kontrollierte Studien fehlen hier jedoch.

Ciclosporin A hat ebenfalls einen moderaten direkten Effekt auf die Freisetzung von Mastzellmediatoren [157]. Die Effektivität von Ciclosporin A in Kombination mit nicht sedierenden H1-Antihistaminika wurde in zwei Placebo- [60, 166] sowie in offenen kontrollierten Studien gezeigt. Dennoch kann dieses Medikament aufgrund der Nebenwirkungen nicht als Standardtherapie empfohlen werden. Ciclosporin A ist jedoch für Patienten mit schwerer Urtikaria, die nicht erfolgreich durch Antihistaminika allein in höherer Dosierung zu behandeln sind, eine Therapieoption, da es insgesamt ein deutlich besseres Risiko-Nutzen-Profil als systemische Kortikosteroide hat. Ein therapeutisches Ansprechen erfolgt erfahrungsgemäß innerhalb von vier bis sechs Wochen.

Eine Phototherapie führt bei Mastozytose zur Reduktion der Mastzellichte in der oberen Dermis [47, 72]. Für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria und des symptomatischen Dermographismus kann eine UVA- und/oder UVB-Behandlung versuchsweise für ein bis drei Monate zusätzlich zur Antihistaminikabehandlung zum Einsatz kommen [21, 66].

Mit Omalizumab (Anti-IgE) konnten inzwischen hervorragende Effekte bei einzelnen therapierefraktären Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria [153], cholinergischer Urtikaria [110], Kälteurtikaria [22], verzögerter Druckurtikaria [17], Wärmeurtikaria [28] oder Lichturtikaria [63, 85] gezeigt werden. Größere doppelblinde placebokontrollierte Studien mit Omalizumab sind jedoch notwendig. Die Anwendung von Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten [103] und IVIG [34, 123, 128], die nach Einzelfallberichten erfolgreich waren, ist derzeit nur in spezialisierten Zentren als letzte

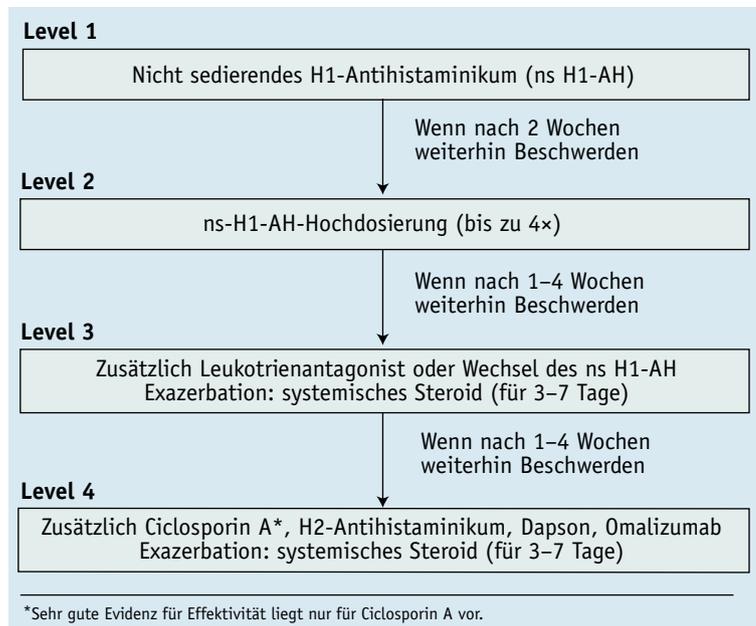


Abbildung 1. **Ausdrücklich empfohlener Algorithmus zur Therapie der chronischen Urtikaria – Literaturoberwertung nach dem GRADE-System und Hintergrundinformation zum Algorithmus können von www.gazlen.net heruntergeladen werden.**

Bemerkungen zum Verfahren des Algorithmus für chronische Urtikaria

Level 1	<ul style="list-style-type: none"> — Niedrige Kosten — Sehr gutes Sicherheitsprofil — Sehr gute Evidenz für Wirksamkeit 								
Level 2	<ul style="list-style-type: none"> — Niedrige Kosten — Gutes Sicherheitsprofil — Gute Evidenz für Wirksamkeit 								
Level 3	<ul style="list-style-type: none"> — Niedrige bis mittlere Kosten — Gutes Sicherheitsprofil — Nichtausreichende oder keine Evidenz für Wirksamkeit in qualitativ hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien 								
Level 4	<table border="0"> <tr> <td>Ciclosporin A</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> — Mittlere bis hohe Kosten — Mittlere Stufe an Nebenwirkungen — Gute Evidenz für Wirksamkeit </td> </tr> <tr> <td>H2-Antihistaminikum</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> — Niedrige Kosten — Gutes Sicherheitsprofil — Wenig Evidenz für Wirksamkeit </td> </tr> <tr> <td>Dapson</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> — Niedrige Kosten — Mittlere Stufe an Nebenwirkungen — Wenig Evidenz für Wirksamkeit </td> </tr> <tr> <td>Anti-IgE</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> — Hohe Kosten — Gutes Sicherheitsprofil — Wenig Evidenz für Wirksamkeit </td> </tr> </table>	Ciclosporin A	<ul style="list-style-type: none"> — Mittlere bis hohe Kosten — Mittlere Stufe an Nebenwirkungen — Gute Evidenz für Wirksamkeit 	H2-Antihistaminikum	<ul style="list-style-type: none"> — Niedrige Kosten — Gutes Sicherheitsprofil — Wenig Evidenz für Wirksamkeit 	Dapson	<ul style="list-style-type: none"> — Niedrige Kosten — Mittlere Stufe an Nebenwirkungen — Wenig Evidenz für Wirksamkeit 	Anti-IgE	<ul style="list-style-type: none"> — Hohe Kosten — Gutes Sicherheitsprofil — Wenig Evidenz für Wirksamkeit
Ciclosporin A	<ul style="list-style-type: none"> — Mittlere bis hohe Kosten — Mittlere Stufe an Nebenwirkungen — Gute Evidenz für Wirksamkeit 								
H2-Antihistaminikum	<ul style="list-style-type: none"> — Niedrige Kosten — Gutes Sicherheitsprofil — Wenig Evidenz für Wirksamkeit 								
Dapson	<ul style="list-style-type: none"> — Niedrige Kosten — Mittlere Stufe an Nebenwirkungen — Wenig Evidenz für Wirksamkeit 								
Anti-IgE	<ul style="list-style-type: none"> — Hohe Kosten — Gutes Sicherheitsprofil — Wenig Evidenz für Wirksamkeit 								

Option empfohlen (Anti-TNF z. B. für Druckurtikaria, IVIG für chronische spontane Urtikaria).

Mit Ausnahme von Ciclosporin A, das aber aufgrund von Kosten und Nebenwirkungsprofil Einschränkungen in der Anwendung hat, basieren einige der Alternativen, wie die Kombination von nicht sedierenden H1-Antihistaminika mit H2-Antihistaminika oder Leukotrienantagonisten, auf randomisierten kontrollierten Studien mit niedrigem Evidenzlevel (Tabelle 1). Das Gleiche gilt für eine Monotherapie mit Ketotifen, Montelukast, Warfarin und Hydroxychloroquin. Auch ältere Untersuchungen mit Oxatomid, Doxepin und Nifedipin zeigten nur eine geringe Evidenz.

Für Dapson, Sulfasalazin, Methotrexat, Interferon, Plasmapherese und IVIG wurden nur unkontrollierte Studien oder Fallserien publiziert (Tabelle 1).

Neben publizierten Studien, die die Wirksamkeit von Medikamenten bei der Behandlung der Urtikaria zeigen, gibt es auch Studien, die zeigten, dass eine bestimmte Kombination von Medikamenten oder einzelne Monotherapieansätze keinen Effekt haben [184].

Für die chronische spontane Urtikaria wurden die folgenden Behandlungen als nicht wirksam eingeschätzt [184]:

- Kombination von sedierenden Antihistaminika mit Cimetidin [38]

- Kombination von sedierenden Antihistaminika mit Terbutalin [68, 151]
- Montelukast als Monotherapie [37]
- Zafirlukast als Monotherapie [139]
- Montelukast 10 mg in Kombination mit Desloratadin 5 mg [37]
- Tranexamsäure [97]
- orale Natriumcromoglicinsäure [160].

Bei den physikalischen Urtikariaformen zeigten sich folgende Therapien als unwirksam:

Bei Druckurtikaria:

- Colchizin als Monotherapie [99]
- Indomethacin als Monotherapie [40].

Bei symptomatischem Dermographismus (Urticaria factitia) waren nachgewiesenermaßen unwirksam:

- Kombination von einem H2-Blocker mit einem H1-Blocker [109, 147]
- Monotherapie mit Nifedipin [98].

In Tabelle 2 werden die Evidenzgrade der derzeitigen medikamentösen Standardtherapie und der Alternativen für verschiedene Urtikariaformen dargestellt.

Zusammengefasst bestehen Empfehlungen auf sehr hohem Evidenzlevel nur für die symptomatische Therapie mit nicht sedierenden Antihistaminika. Es sollte jedoch beachtet werden, dass diese bei einigen Patienten nicht ausreichend wirksam sind und dass randomisierte kontrollierte Studien häufig nur Patienten mit leichter bis moderater Krankheitsaktivität eingeschlossen haben. Im Gegensatz dazu wurden die meisten alternativen Medikamente nur bei Patienten angewandt, die zuvor nicht auf Antihistaminika angesprochen hatten.

Es sind in diesem Zusammenhang mehr gut geplante randomisierte Studien zu fordern, um potenzielle Alternativen ausdrücklich empfehlen oder ablehnen zu können.

Für die Routinebehandlung von Urtikariapatienten empfehlen wir (Abb. 1), zunächst eine Therapie mit einem nicht sedierenden H1-Antihistaminikum in der bis zu vierfachen empfohlenen Tagesdosis durchzuführen, da hierdurch in der Mehrzahl der Fälle die Beschwerden ausreichend oder gut kontrolliert werden können. Um die volle Effektivität einer Antihistaminikatherapie zu erreichen, wird empfohlen, diese zunächst für ein bis vier Wochen durchzuführen und vor der Gabe von nicht für die Therapie der Urtikaria zugelassenen Medikamenten zunächst ein oder mehrere andere H1-Antihistaminika (bei Bedarf in erhöhter Dosierung) zu versuchen. Auf dieser Behandlungsstufe kann auch die zusätzliche Gabe eines Leukotrienantagonisten hilfreich sein. Nur für solche Patienten, die nicht ausreichend auf diese Therapie ansprechen, sollten alternative Behandlungsmethoden wie Ciclosporin A, H2-Antihistaminikum,

Tabelle 1. Evidenzstärken

Die Stärke der Evidenz für eine therapeutische Intervention ergibt sich wie folgt*:

1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Reviews randomisierter kontrollierter Studien oder randomisierte kontrollierte Studien mit sehr geringer Fehlerwahrscheinlichkeit
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Reviews randomisierter kontrollierter Studien oder randomisierte kontrollierte Studien mit geringer Fehlerwahrscheinlichkeit
1-	Metaanalysen, systematische Reviews randomisierter kontrollierter Studien oder randomisierte kontrollierte Studien mit hoher Fehlerwahrscheinlichkeit
2++	Qualitativ hochwertige systematische Reviews von Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit sehr geringem Risiko von Störvariablen, Fehlern oder Zufall und einer hohen Wahrscheinlichkeit, dass der Zusammenhang kausal ist
2+	Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit geringem Risiko von Störvariablen, Fehlern oder Zufall und einer moderaten Wahrscheinlichkeit, dass der Zusammenhang kausal ist
2-	Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit hohem Risiko von Störvariablen, Fehlern oder Zufall und einer signifikanten Wahrscheinlichkeit, dass der Zusammenhang nicht kausal ist
3	Nichtanalytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

*Die Qualität der einzelnen Studien wurde nach der Methodology Checklist 2: Randomized Controlled Trials of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; www.sign.ac.uk) bewertet (s. Methoden).

Tabelle 2. Effektive Therapien der Urtikaria						
Art der Urtikaria	Standardtherapie	Evidenzstärke^a	Referenz	Behandlung für therapieresistente Patienten	Evidenzstärke^a	Referenz
Akute spontane Urtikaria	Therapie ausdrücklich empfohlen von der Mehrheit des Gremiums und des Publikums			Therapie vorgeschlagen von der Mehrheit des Gremiums und des Publikums		
	ns H1-AH	2+	[150, 182]	Prednisolon, 2×20 mg/d ^b für 4 Tage	2+	[132]
				Prednisolon, 50 mg/d ^b für 3 Tage	2-	[182]
				H2-Blocker, einfache Dosierung für 5 Tage	2-	[117, 133, 171]
Chronische spontane Urtikaria	Therapie ausdrücklich empfohlen von der Mehrheit des Gremiums und des Publikums			Therapie vorgeschlagen von der Mehrheit des Gremiums und des Publikums		
	ns H1-AH	1++	[1, 2, 15, 23, 25, 29, 35, 43, 45, 52, 55, 64, 69, 76, 78-80, 86-90, 94-96, 101, 102, 113, 115, 116, 118, 130, 141, 142, 159]	<i>Kombinationstherapie:</i>		
				ns H1-AH und Ciclosporin A	1+	[145, 60, 166]
				ns H1-AH und Montelukast	2-	[37, 49, 119]
				ns H1 und H2-AH Cimetidin	2-	[19, 38, 68, 114]
	Dosiserhöhung, wenn notwendig bis zu 4-fach	2++	[45, 52, 154]	<i>Monotherapie:</i>		
				Trizyklische Antidepressiva (Doxepin)	2+	[56, 62, 67]
				Ketotifen	2++	[81]
				Hydroxychloroquin	2-	[12, 138]
				Dapson	2-	[31, 46]
				Sulfasalazin	3	[93]
				Methotrexat	3	[93]
				Kortikosteroide	4	[82, 83]
				Andere Therapieoptionen		
				<i>Kombinationstherapie:</i>		
				ns H1-AH und Stanazolol	2+	[126]
				ns H1-AH und Zafirlukast	2-	[5]
				ns H1-AH und Mycophenolat-mofetil	3	[146]
				ns H1-AH und UVB	2-	[47]
				ns H1-AH und Omalizumab	2-	[42, 54, 85, 144, 152, 153]
				<i>Monotherapie:</i>		
				Oxatomid	2-	[13, 36, 129]
			Nifedipin	2-	[24]	
			Warfarin	3	[10, 127]	
			Interferon	3	[33, 161]	
			Plasmapherese	3	[57, 59]	

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tabelle 2 Fortsetzung. Effektive Therapien der Urtikaria

Art der Urtikaria	Standardtherapie	Evidenzstärke ^a	Referenz	Behandlung für therapieresistente Patienten	Evidenzstärke ^a	Referenz
				Immunglobuline	4	[123, 128]
				Autologe Vollblutinjektionen (nur ASST-positive)	3	[8, 155]
Physikalische Urtikaria	Zunächst Vermeidung von Auslösern anstreben	1++	Keine kontrollierten Studien, per Definition der physikalischen Urtikaria			
Symptomatischer Dermographismus (Urticaria factitia)	Therapie ausdrücklich empfohlen von der Mehrheit des Gremiums und des Publikums			Therapie vorgeschlagen von der Mehrheit des Gremiums und des Publikums		
	ns H1-AH	2+	[105, 148]	Ketotifen (s. auch chronische spontane Urtikaria)	2–	[30]
				UVB-Therapie	3	[21]
Druckurtikaria	Therapie ausdrücklich empfohlen von der Mehrheit des Gremiums und des Publikums			Therapie vorgeschlagen von der Mehrheit des Gremiums und des Publikums		
	ns H1-AH: Cetirizin	2–	[91, 92]	<i>Kombinationstherapie:</i>		
	Hochdosiert H1-AH	4		Montelukast und H1-AH (Loratadin)	2–	[119]
				<i>Monotherapie:</i>		
				Prednisolon 40–20 mg ^b	2–	[164]
				Andere Therapieoptionen		
				<i>Kombinationstherapie:</i>		
				Ketotifen and Nimesulid	2–	[164]
				<i>Monotherapie:</i>		
				Topisch: Clobetasol-propionat	2–	[166, 167]
				Sulfasalazin	3	[48]
Kälteurtikaria	Therapie ausdrücklich empfohlen von der Mehrheit des Gremiums und des Publikums			Therapie vorgeschlagen von der Mehrheit des Gremiums und des Publikums		
	ns H1-AH	1+	[20, 44, 77, 104, 149, 168]	Versuch mit Penicillin i.m./p.o.	3	[112]
	Erhöhung der Dosis auf das 4-Fache		[149]	Versuch mit Doxycyclin p.o.	3	[112]
				Induktion physikalischer Toleranz		[112]
				Andere Therapieoptionen		
				Cyproheptadin	2–	[169, 170]
				Ketotifen	2+	[158]
				Montelukast	3	[65, 140]

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tabelle 2 Fortsetzung. **Effektive Therapien der Urtikaria**

Art der Urtikaria	Standardtherapie	Evidenzstärke ^a	Referenz	Behandlung für therapieresistente Patienten	Evidenzstärke ^a	Referenz
Lichturtikaria	Therapie ausdrücklich empfohlen von der Mehrheit des Gremiums und des Publikums			Therapie vorgeschlagen von der Mehrheit des Gremiums und des Publikums		
	ns H1-AH	2–	[16, 143]	Induktion physikalischer Toleranz	3	[14]
				Andere Therapieoptionen		
				Plasmapherese und PUVA	3	[73]
				Photopherese	3	[107]
				Plasmaaustausch	3	[18]
				IVIG	3	[37, 106]
			Omalizumab	3	[63]	
Andere Formen induzierbarer Urtikaria						
Cholinergische Urtikaria	Therapie ausdrücklich empfohlen von der Mehrheit des Gremiums und des Publikums			Therapie vorgeschlagen von der Mehrheit des Gremiums und des Publikums		
	ns H1-AH	1–	[179]	„Anstrengungstoleranz“	3	
	Erhöhung der Dosis, wenn nötig	1–	[180]	Andere Therapieoptionen		
				Ketotifen	2–	[30]
				Danazol	2–	[178]
			Omalizumab	3	[110]	

ASST, Autologous serum skin test; i.m., Intramuskulär; IVIG, Intravenöse Immunglobuline; ns H1-AH, nicht sedierendes Antihistaminikum; p. o., per os; PUVA, Photochemotherapie mit Psoralen und UVA-Licht.
^aEs wird darauf hingewiesen, dass die Evidenzstärken 1–4 sich nur auf die Qualität der Evidenz der Wirksamkeit beziehen und nicht auf die Wirksamkeit der Therapien. In dieser Tabelle werden nicht die detaillierten Empfehlungen gemäß des GRADE-Systems wiedergegeben.
^bVorschlag bezieht sich auf die Therapie von Erwachsenen

Dapson oder Omalizumab unter Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Profiles zusätzlich zu einem nicht sedierenden H1-Antihistaminikum erwogen werden. Kortikosteroide sind aufgrund ihres schlechten Nebenwirkungsprofils ausschließlich für die Therapie akuter Schübe einer Urtikaria zu verwenden. Ciclosporin A ist in Kombination mit einem H1-Antihistaminikum derzeit die Therapie der Wahl für Patienten, die auf keine andere Therapie angesprochen haben. Sedierende Antihistaminika der ersten Generation sollten nicht mehr in der Routinebehandlung verwendet werden. Da die Schwere der Urtikaria fluktuiert und es jederzeit zu einer spontanen Remission kommen kann, wird ausdrücklich empfohlen, die Notwendigkeit einer medikamentösen Dauertherapie alle drei bis sechs Monate zu überprüfen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität („health related quality of life“, HRQoL) wird derzeit als primäres Zielkriterium in klinischen Bevölkerungsstudien und im Gesundheitswesen angesehen.

HRQoL wurde auch bei zahlreichen dermatologischen und allergologischen Erkrankungen intensiv untersucht. Eine Literatursuche zeigte jedoch, dass nur wenige Studien zur chronischen spontanen Urtikaria und praktisch keine für andere Arten und Untergruppen der Urtikaria vorliegen [134]. Die vorhandenen Daten weisen darauf hin, dass die Urtikaria negative Auswirkungen auf objektive Funktionen und das subjektive Wohlbefinden hat. Zum Beispiel haben O'Donnell und Mitarbeiter gezeigt, dass Punktwerte bezüglich des Gesundheitsstatus bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria

denen von Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung entsprechen [122] und Gesundheitsstatus und subjektive Zufriedenheit bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria geringer sind als bei Patienten mit Atemwegsallergien [6]. Nach einer Studie von Poon und Kollegen zeigen Ausmaß und Art der Beeinträchtigung auch große Variationen zwischen verschiedenen Urtikariaformen [122].

In den erwähnten Studien wurde die Bestimmung des HRQoL mithilfe von bei allen Krankheiten anwendbaren oder krankheitsspezifischen, für Hautkrankheiten entwickelten Fragebögen durchgeführt. Es gab bislang nur einen krankheitsspezifischen Fragebogen für Patienten mit chronischer Urtikaria, der jedoch nicht validiert war [122].

Kürzlich wurde ein Fragebogen validiert, der speziell für die chronische spontane Urtikaria entwickelt wurde und physikalische, emotionale, soziale und praktische Aspekte, die diese Krankheit charakterisieren, beinhaltet [7]. Das Ziel war hierbei, ein sensibles und einfaches Instrument zur Evaluation der spezifischen HRQoL bei Urtikariapatienten zur Verfügung zu stellen. Dieses neue Instrument mit dem Namen Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL) wurde in Italien generiert und getestet. Der CU-Q2oL entspricht den Standards für Validität mit guter Konstruktvalidität, interner Konsistenz, Reliabilität und Responsivität. Durch diese psychometrischen Charakteristika kann dieser neue Fragebogen sowohl zur Bestimmung der allgemeinen Belastung bei chronischer spontaner Urtikaria als auch zur Überprüfung der Effektivität einer Behandlung verwendet werden. Er wurde inzwischen ins Deutsche und Spanische übersetzt und validiert [111, 163]. Polnische, türkische, griechische, bulgarische und englische Versionen werden derzeit validiert.

Behandlung von Kindern

Häufig werden in der Behandlung von Kindern mit Allergien H1-Antihistaminika der ersten Generation als Mittel der ersten Wahl verwendet. Dies geschieht zumeist unter der Annahme, dass das Sicherheitsprofil dieser Medikamente aufgrund der langen Erfahrungen mit diesen Substanzen auf dem Markt besser bekannt ist als das der Antihistaminika der zweiten Generation. Zusätzlich sind H1-Antihistaminika der zweiten Generation nicht zur Anwendung bei Kindern unter sechs Monaten zugelassen, während die Empfehlungen hinsichtlich des Gebrauchs von H1-Antihistaminika der ersten Generation zum Teil weniger eindeutig sind, da sie zu einer Zeit zugelassen wurden, in der die Regeln zur „good clinical practice“ für die pharmazeutische Industrie weniger streng waren. Als Konsequenz bevorzugen manche Ärzte bei der Behandlung von Kindern Antihistaminika der ersten Generation,

obwohl sie wie oben beschrieben ein schlechteres Sicherheitsprofil als H1-Antihistaminika der zweiten Generation haben. Das Panel und das Auditorium empfehlen jedoch ausdrücklich, bei Kindern hinsichtlich der Therapie der ersten Wahl und auch einer (gewichtsadaptierten!) Höherdosierung wie bei Erwachsenen zu verfahren. Gleichzeitig wird gefordert, entsprechende Zulassungen der H1-Antihistaminika der zweiten Generation auch für jüngere Kinder durch entsprechende Studien zu erwirken.

Behandlung in der Schwangerschaft

Gleiche Überlegungen wie bei Kindern gelten grundsätzlich auch für schwangere und stillende Frauen. Einerseits sollte nach Möglichkeit jegliche systemische Therapie bei schwangeren Frauen vermieden werden, insbesondere im ersten Trimenon. Andererseits haben schwangere Frauen ebenso ein Recht auf die bestmögliche Therapie. Während zwar die Sicherheit einer Behandlung mit Antihistaminika bei schwangeren Frauen mit Urtikaria nicht systematisch untersucht wurde, muss aber auch bedacht werden, dass mögliche negative Auswirkungen von erhöhten Histaminkonzentrationen bei einer Urtikaria in der Schwangerschaft ebenfalls nicht untersucht wurden.

Laut der Informationsseite des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie (www.embryotox.de), tätig im Auftrag des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), ist der Erfahrungsumfang mit Loratadin, das im ersten Trimenon am besten untersuchte Antihistaminikum der zweiten Generation, in der Schwangerschaft hoch. In über 4.000 prospektiv nachverfolgten Schwangerschaften konnte kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nachgewiesen werden. Insbesondere hat sich in zahlreichen Studien kein Verdacht auf ein erhöhtes Risiko für Hypospadien ergeben, die in einer früheren Studie des schwedischen Geburtenregisters beobachtet wurden. Die bei einigen älteren Antihistaminika beschriebenen Entzugssymptome wie Zitterigkeit beim Neugeborenen nach langandauernder Therapie der Mutter bis zur Entbindung wurden bei Loratadin bisher nicht beschrieben.

Auch für Cetirizin wird der Erfahrungsumfang in der Schwangerschaft als hoch eingeschätzt. In vier Studien mit über 1.000 ausgewerteten Schwangerschaften konnten keine teratogenen Effekte nachgewiesen werden. Die bei einigen älteren Antihistaminika oben beschriebenen Entzugssymptome beim Neugeborenen nach langandauernder Therapie der Mutter scheinen bei Cetirizin unwahrscheinlich zu sein.

Zusammenfassend empfiehlt Embryotox Loratadin als Antihistaminikum der ersten Wahl in allen Phasen der Schwangerschaft, als zweite Wahl Cetirizin. Clemastin oder Dimetinden können eingesetzt werden, falls ein sedierender Effekt des Antihist-

aminikums vorteilhaft ist (cave! Sedierung des Fötus bzw. des Neugeborenen bei perinataler Gabe).

Die Erhöhung der Antihistaminikadosis in der Schwangerschaft kann nur sehr zurückhaltend vorgeschlagen werden, da keine Studien zur Sicherheit durchgeführt wurden und man bedenken muss, dass Loratadin über die Leber abgebaut wird.

Sowohl Loratadin als auch Cetirizin weisen nur sehr niedrige Konzentrationen in der menschlichen Muttermilch auf [71, 136]. Loratadin gehört auch in der Stillzeit zu den Mitteln der Wahl (www.embryotox.de). Wie bei allen Antihistaminika sind Symptome wie Unruhe oder Sedierung sowie bei Loratadin auch Mundtrockenheit und Tachykardien beim gestillten Säugling nicht völlig auszuschließen. Sie erscheinen bei Loratadin jedoch eher unwahrscheinlich. Auch Cetirizin kann laut Embryotox in der Stillzeit eingenommen werden, da bisherige Erfahrungen nicht auf nennenswerte Unverträglichkeiten hindeuten. Für Cetirizin werden Symptome wie Unruhe oder Sedierung beim gestillten Säugling ebenfalls als eher unwahrscheinlich angesehen (www.embryotox.de).

Empfehlungen und Vorschläge zur Therapie der Urtikaria

Die Podiumsteilnehmer der internationalen Leitlinie haben die Worte „wir empfehlen ausdrücklich“ für starke Empfehlungen und „wir schlagen vor“ für schwache Empfehlungen gewählt, um bei derselben Methodik zu bleiben, die für die Entwicklung der „Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Guideline update 2008“ verwendet wurde [26]. Diese Bezeichnungen wurden von den Autoren dieser deutschsprachigen Leitlinie übernommen.

- Wir empfehlen ausdrücklich, eine komplette Beschwerdefreiheit in der Behandlung der Urtikaria anzustreben.
- Wir empfehlen ausdrücklich die Verwendung des in Abbildung 1 beschriebenen Algorithmus für die symptomatische Therapie der chronischen spontanen Urtikaria.
- Wir empfehlen ausdrücklich, in der Routinebehandlung keine älteren sedierenden Antihistaminika zu verwenden.
- Wir empfehlen ausdrücklich, nicht Astemizol und Terfenadin zu verwenden.
- Wir schlagen vor, bei Kindern die gleiche Therapie der ersten Wahl und Dosiserhöhung (gewichtsadaptiert) mit nicht sedierenden Antihistaminika durchzuführen, wie in Abbildung 1 beschrieben.
- Wir schlagen vor, bei schwangeren oder stillenden Frauen mit Urtikaria Loratadin als H1-Antihistaminikum der ersten Wahl zu verwenden. Wir empfehlen ausdrücklich, eine Erhöhung der Dosis oder alternative Therapien nur nach einer individuellen Erfassung von Risiken und Nutzen

durchzuführen. Insbesondere ist bei der Risiko-Nutzen-Abwägung zu berücksichtigen, dass Daten zur Langzeittoxikologie nicht vorliegen.

Schlussfolgerungen

Die Lebensqualität von Patienten mit Urtikaria ist stark eingeschränkt und die Behandlung dieser Erkrankung sollte daher rasch und in enger Kooperation zwischen Patient und Arzt erfolgen. Das Ziel der Behandlung ist, eine vollständige Symptombefreiheit und einen Schutz vor dem Wiederauftreten von Symptomen zu erreichen. Aufgrund des sehr unterschiedlichen Schweregrades der Erkrankung ist eine individuelle Herangehensweise für jeden einzelnen Patienten notwendig. Zunächst sollten auslösende Faktoren – soweit möglich – vermieden und assoziierte Erkrankungen behandelt werden. Bei der Mehrzahl der Patienten ist die symptomatische pharmakologische Behandlung mit Antihistaminika der neuen Generation mit nur sehr geringen Nebenwirkungen und guter Compliance der Patienten möglich. Bei Patienten, die auf diese Therapie innerhalb von zwei Wochen nicht ansprechen, sollten schrittweise zunächst eine Erhöhung der Dosis bis auf das Vierfache und dann, wenn nach ein bis vier Wochen weiterhin Beschwerden bestehen, ein Wechsel des nicht sedierenden Antihistaminikums oder zusätzlich die Gabe eines Leukotrienantagonisten versucht werden. Kortikosteroide sind aufgrund ihres schlechten Nebenwirkungsprofils ausschließlich für die Therapie akuter Schübe einer Urtikaria zu verwenden. Besteht nach weiteren ein bis vier Wochen keine Beschwerdebesserung sollten unter Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Profiles zusätzlich weitere Alternativen wie Ciclosporin A, H2-Antihistaminikum, Dapson oder Omalizumab eingesetzt werden. Ciclosporin A ist in Kombination mit einem H1-Antihistaminikum derzeit die Therapie der Wahl für Patienten, die auf keine andere Therapie angesprochen haben. Sedierende Antihistaminika der ersten Generation sollten nicht mehr in der Routinebehandlung verwendet werden. Da die Schwere der Urtikaria fluktuiert und es jederzeit zu einer spontanen Remission kommen kann, wird ausdrücklich empfohlen, die Notwendigkeit einer medikamentösen Dauertherapie alle drei bis sechs Monate zu überprüfen.

Danksagung

Die internationale und diese deutsche Leitlinie wurden mit dem deutschen Urtikarietzwerk Urticaria Network e.V. (UNEV; Gremiumsteilnehmerin: Petra Staubach) und dem Deutschen Allergie- und Asthmabund e.V. (DAAB; Gremiumsteilnehmerin: Ingrid Voigtmann) entwickelt. Bei der internationalen Leitlinie waren weiterhin die World Allergy Organization (WAO) und die European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Association (EFA) beteiligt. Das Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), contract number FOOD-CT-2004-506378, und die EAACI Dermatol-

ogy Section leisteten institutionelle und logistische Hilfe. Das European Centre for Allergy Research Foundation (ECARF) organisierte und finanzierte das Symposium und die Veröffentlichung der internationalen Leitlinie. Bei der Organisation und Aufzeichnung der Veranstaltung haben Herr Dr. Martin Metz und Herr Dr. Markus Magerl der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, mitgewirkt.

Literatur Literatur

- Alomar A, Cuadra J de la, Fernandez J. Cetirizine vs astemizole in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Int Med Res* 1990; 18: 358–65
- Andri L, Senna GE, Betteli C, Givanni S, Andri G, Lombardi C, Mezzelani P. A comparison of the efficacy of cetirizine and terfenadine. A double-blind, controlled study of chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1993; 48: 358–65
- Arck P, Paus R. From the brain-skin connection: the neuroendocrine-immune misalliance of stress and itch. *Neuroimmunomodulation* 2006; 13: 347–56
- Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 34–8
- Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 134–40
- Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C, Braido F, Majani G, Walter Canonica G. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003; 58: 621–3
- Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, Braga M, Lombardi C, Fassio O, Walter Canonica G. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005; 60: 1073–8
- Bajaj AK, Saraswat A, Upadhyay A, Damisetty R, Dhar S. Autologous serum therapy in chronic urticaria: old wine in a new bottle. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 109–13
- Barlow RJ, Black AK, Greaves M. Treatment of severe, chronic urticaria with cyclosporine A. *Eur J Dermatol* 1993; 3: 273–5
- Barlow RJ, Greaves MW. Warfarin in the treatment of chronic urticaria/angio-edema. *Br J Dermatol* 1992; 126: 415–6
- Barlow RJ, MacDonald DM, Black AK, Greaves MW. The effects of topical corticosteroids on delayed pressure urticaria. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 285–8
- Baumgart KW, Mullins R. Use of hydroxychloroquine in refractory urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 795–6
- Beck HI, Cramers M, Herlin T, Sondergaard I, Zachariae H. Comparison of oxatomide and clemastine in the treatment of chronic urticaria. A double blind study. *Dermatologica* 1985; 171: 49–51
- Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1030–2
- Belaich S, Bruttman G, DeGreef H, Lachapelle JM, Paul E, Pedrali P, Tennstedt D. Comparative effects of loratadine and terfenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy* 1990; 64: 191–4
- Bilsland D, Ferguson J. A comparison of cetirizine and terfenadine in the management of solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991; 8: 62–4
- Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy* 2010; 65: 138–9
- Bissonnette R, Buskard N, McLean DI, Lui H. Treatment of refractory solar urticaria with plasma exchange. *J Cutan Med Surg* 1999; 3: 236–8
- Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW, Newton J, Kennedy CT, Hindley F, Marks R, Hazell M, Rowell NR, Fairiss GM. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double-blind study. *Br J Dermatol* 1987; 117: 81–8
- Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, Walter Canonica G, Passalacqua G. Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 714–6
- Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CE. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 752–7
- Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1415–8
- Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1075–9
- Bressler RB, Sowell K, Huston DP. Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 756–63
- Brostoff J, Fitzharris P, Dunmore C, Theron M, Blondin P. Efficacy of mizolastine, a new antihistamine, compared with placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1996; 51: 320–5
- Brozek JL, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Walter Canonica G, Rasi G, Wijk RG van, Zuberbier T, Guyatt G, Bousquet J, Schünemann HJ. Methodology for development of the allergic rhinitis and its impact on asthma guideline 2008 update. *Allergy* 2008; 63: 38–46
- Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Badura-Brzoza K, Matysiakiewicz J, Hese RT, Rogala B. Decline in dehydroepiandrosterone sulfate observed in chronic urticaria is associated with psychological distress. *Psychosom Med* 2008; 70: 723–8
- Bullerkotte U, Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* 2010; 65: 931–2
- Camarasa JM, Aliaga A, Fernandez-Vozmediano JM, Fonseca E, Iglesias L, Tagarro I. Azelastine tablets in the treatment of chronic idiopathic urticaria. Phase iii, randomized, double-blind, placebo and active controlled multicentric clinical trial. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 77–86
- Cap JP, Schwanitz HJ, Czarnetzki BM. Effect of ketotifen in urticaria factitia and urticaria cholinergica in a crossover double-blind trial. *Hautarzt* 1985; 36: 509–11

Verfahren zur Leitlinien-Entwicklung

Update von früherer Leitlinie, Anpassung der europäischen S3-Leitlinie an den deutschen Sprachraum; Literaturrecherche, Schwerpunkt: „Evidenz“-basierte Publikationen, Delphiverfahren und Konsensuskonferenzen; formale Konsentierung (nominaler Gruppenprozess); AWMF-Nr. 013/028; Anmeldung 3. August 2010; nächste Überprüfung geplant: 2014; betroffene ICD-10 Nummern: L50.0, L50.1 bis L50.8, L56.3, T78.3.

31. Cassano N, D'Argento V, Filotico R, Vena GA. Low-dose dapsone in chronic idiopathic urticaria: preliminary results of an open study. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 254–5
32. Correia I, Silva J, Filipe P, Gomes M. Solar urticaria treated successfully with intravenous high-dose immunoglobulin: a case report. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24: 330–1
33. Czarnetzki BM, Algermissen B, Jeep S, Haas N, Nürnberg W, Müller K, Kropp JD. Interferon treatment of patients with chronic urticaria and mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 500–1
34. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, O'Neill SM, Douglas WS. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003; 149: 836–40
35. Degonda M, Pichler WJ, Bircher A, Helbling A. Chronic idiopathic urticaria: effectiveness of fexofenadine. A double-blind, placebo controlled study with 21 patients. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002; 91: 637–43
36. Demaubeuge J, Tennstedt D, Broux R. Does mast cell protection plus mediator antagonism surpass the effect of a classic antihistaminic in the treatment of chronic urticaria? A double-blind comparison of oxatomide and mequitazine. *Dermatologica* 1982; 164: 386–94
37. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Esposito Pellitteri M, Lo Bianco C, Ditta V, Martinelli N, Rini GB. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 619–25
38. Diller G, Orfanos CE. Management of idiopathic urticaria with H₁ + H₂ antagonists. A crossover double blind long-term study. *Z Hautkr* 1983; 58: 785–93
39. Doutre MS. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30: 31–7
40. Dover JS, Black AK, Ward AM, Greaves MW. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1289–98
41. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 408–12
42. Dreyfus DH. Observations on the mechanism of omalizumab as a steroid-sparing agent in autoimmune or chronic idiopathic urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 624–5
43. Dubertret L, Murrieta AM, Tonet J. Efficacy and safety of mizolastine 10 mg in a placebo-controlled comparison with loratadine in chronic idiopathic urticaria: results of the MILOR Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 16–24
44. Dubertret L, Pecquet C, Murrieta-Aguttes M, Leynadier F. Mizolastine in primary acquired cold urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 578–83
45. Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T, Benea V, Medina I, Fantin S, Lahfa M, Pérez I, Izquierdo I, Arnaiz E. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 223–8
46. Engin B, Ozdemir M. Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 481–6
47. Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 247–51
48. Engler RJ, Squire E, Benson P. Chronic sulfasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 155–9
49. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 484–8
50. Ergon MC, Ilknur T, Yucesoy M, Ozkan S. Candida spp. colonization and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 740–3
51. Fradin MS, Ellis CN, Goldfarb MT, Voorhees JJ. Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 1065–7
52. Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Ianosi S, Kaszuba A, Malbran A, Poop G, Donado E, Perez I, Izquierdo I, Arnaiz E, Rupatadine Urticaria Study Group. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy* 2007; 62: 539–46
53. Gimenez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1099–91
54. Godse KV. Omalizumab in severe chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 157–8
55. Goh CL, Wong WK, Lim J. Cetirizine vs placebo in chronic idiopathic urticaria – a double blind randomised crossover study. *Ann Acad Med Singapore* 1991; 20: 328–30
56. Goldsobel AB, Rohr AS, Siegel SC, Spector SL, Katz RM, Rachelefsky GS, Drayton G, Indianer L, Peter JB, Barr RJ. Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 867–73
57. Grattan CE. Histamine-releasing autoantibodies in chronic urticaria. *Skin Pharmacol* 1991; 4 (Suppl 1): 64–70
58. Grattan CE. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 123–7
59. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339: 1078–80
60. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365–72
61. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 664–72
62. Greene SL, Reed CE, Schroeter AL. Double-blind crossover study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 669–75
63. Guzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63: 1563–5
64. Handa S, Dogra S, Kumar B. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 55–7
65. Hani N, Hartmann K, Casper C, Peters T, Schneider LA, Hunzelmann N, Scharffetter-Kochanek K. Improvement of cold urticaria by treatment with the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 229
66. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 449–50
67. Harto A, Sendagorta E, Ledo A. Doxepin in the treatment of chronic urticaria. *Dermatologica* 1985; 170: 90–3
68. Harvey RP, Wegs J, Schocket AL. A controlled trial of therapy in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 262–6
69. Henz BM, Metzner P, O'Keefe E, Zuberbier T. Differential effects of new-generation H₁-receptor antagonists in pruritic dermatoses. *Allergy* 1998 a; 53: 180–3

70. Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E. Urticaria – Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Berlin: Springer, 1998
71. Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, Perentesis G, Symchowicz S, Zampaglione N. Excretion of loratadine in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 234–9
72. Horio T. Indications and action mechanisms of phototherapy. *J Dermatol Sci* 2000; 23 (Suppl 1): 17–21
73. Hudson-Peacock MJ, Farr PM, Diffey BL, Goodship THJ. Combined treatment of solar urticaria with plasmapheresis and PUVA. *Br J Dermatol* 1993; 128: 440–2
74. James J, Warin RP. An assessment of the role of *Candida albicans* and food yeasts in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1971; 84: 227–37
75. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981; 104: 369–81
76. Juhlin L. Cetirizine in the treatment of chronic urticaria. *Clin Ther* 1991; 13: 81–6
77. Juhlin L. Inhibition of cold urticaria by desloratadine. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 51–9
78. Juhlin L, Arendt C. Treatment of chronic urticaria with cetirizine dihydrochloride a non-sedating antihistamine. *Br J Dermatol* 1988; 119: 67–71
79. Kalis B. Double-blind multicentre comparative study of ebastine, terfenadine and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria in adults. *Drugs* 1996; 52 (Suppl 1): 30–4
80. Kalivas J, Breneman D, Tharp M, Bruce S, Bigby M. Urticaria: clinical efficacy of cetirizine in comparison with hydroxyzine and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 1014–8
81. Kamide R, Niimura M, Ueda H, Imamura S, Yamamoto S, Yoshida H, Kukita A. Clinical evaluation of ketotifen for chronic urticaria: multicenter double-blind comparative study with clemastine. *Ann Allergy* 1989; 62: 322–5
82. Kaplan AP. Chronic urticaria. Possible causes, suggested treatment alternatives. *Postgrad Med* 1983; 74: 209–22
83. Kaplan AP. Urticaria: the relationship of duration of lesion to pathogenesis. *Allergy Proc* 1990; 11: 15–8
84. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, Beaven MA. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 55: 394–402
85. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 569–73
86. Kapp A, Pichler WJ. Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study. *Int J Dermatol* 2006; 45: 469–74
87. Kapp A, Wedi B. Chronic urticaria: clinical aspects and focus on a new antihistamine, levocetirizine. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 632–9
88. Kapp A, Guinépain MT, Lachapelle JM, Murrieta-Aguttes M. Mizolastine in the treatment of chronic urticaria: a european clinical experience with 2452 patients managed in daily practice (PANEOS CU Study). In: Marone G, ed. *Clinical Immunology and Allergy in Medicine*. Naples: JGC Editions, 2003; 657–65
89. Kawashima M, Harada S. Efficacy and safety of fexofenadine HCl in Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 343–5
90. Kawashima M, Harada S, Tango T. Review of fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2002; 41: 701–6
91. Kontou-Fili K, Maniakatou G, Demaka P, Paleologos G. Therapeutic effect of cetirizine 2HCl in delayed pressure urticaria. *Health Sci Rev* 1989; 3: 23–5
92. Kontou-Fili K, Maniakatou G, Demaka P, Gonianakis M, Palaiologos G, Aroni K. Therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticaria: clinicopathologic findings. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 1090–3
93. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004; 64: 2515–36
94. La Rosa M, Leonardi S, Marchese G, Corrias A, Barberio G, Oggiano N, Grimaldi I. Double-blind multicenter study on the efficacy and tolerability of cetirizine compared with oxatomide in chronic idiopathic urticaria in pre-school children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 48–53
95. Lachapelle JM, Tennstedt D, Murrieta M. Comparative efficacy and safety of mizolastine 10 mg o.d. and cetirizine 10 mg o.d. versus placebo in chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1998; 53: 57
96. Lambert D, Hantzperg M, Danglas P, Bloom M. Double-blind comparative study of terfenadine and cetirizine in chronic idiopathic urticaria. *Allerg Immunol* 1993; 25: 235–40
97. Laurberg G. Tranexamic acid (Cyklokopron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol* 1977; 57: 369–70
98. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW. Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermatographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica* 1988; 177: 287–91
99. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989; 120: 403–8
100. Levi-Schaffer F, Eliashar R. Mast cell stabilizing properties of antihistamines. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2549–51
101. Leynadier F, Duarte-Risselin C, Murrieta M. Comparative therapeutic effect and safety of mizolastine and loratadine in chronic idiopathic urticaria. URTILOR study group. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 205–11
102. Lorette G, Giannetti A, Pereira RS, Leynadier F, Murrieta-Aguttes M. One-year treatment of chronic urticaria with mizolastine: efficacy and safety. URTOL study group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 83–90
103. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* 2007 a; 119: 752–4
104. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy* 2007 b; 62: 1465–8
105. Magerl M, Schmolke J, Metz M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Maurer M. Prevention of signs and symptoms of dermatographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 137–40
106. Maksimovic L, Fremont G, Jeanmougin M, Dubertret L, Viguier M. Solar urticaria successfully treated with intravenous immunoglobulins. *Dermatology* 2009; 218: 252–4
107. Mang R, Stege H, Budde MA, Ruzicka T, Krutmann J. Successful treatment of solar urticaria by extracorporeal photochemotherapy (photopheresis) – a case report. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 196–8
108. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30: 19–23
109. Matthews CN, Boss JM, Warin RP, Storari F. The effect of H1 and H2 histamine antagonists on symptomatic dermatographism. *Br J Dermatol* 1979; 101: 57–61
110. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63: 247–9

111. Mlynek A, Magerl M, Hanna M, Lhachimi S, Baiardini I, Walter Canonica G Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Rogala B, Zalewska-Janowska A, Zuberbier T, Maurer M. The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy* 2009; 64: 927–36
112. Moller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz BM. Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria. *Hautarzt* 1996; 47: 510–4
113. Monroe EW. Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis. *Clin Ther* 1992; 14: 17–21
114. Monroe EW, Cohen SH, Kalbfleisch J, Schulz CI. Combined H₁ and H₂ antihistamine therapy in chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1981; 117: 404–7
115. Monroe EW, Fox RW, Green AW, Izuno GT, Bernstein DI, Pleskow WW, Willis I, Brigante JR. Efficacy and safety of loratadine (10 mg once daily) in the management of idiopathic chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 138–9
116. Monroe EW. Desloratadine for the treatment of chronic urticaria. *Skin Therapy Lett* 2002; 7: 1–2
117. Moscati RM, Moore GP. Comparison of cimetidine and diphenhydramine in the treatment of acute urticaria. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 12–5
118. Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 517–22
119. Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, Ferrannini A, Tursi A. Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 212–3
120. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2004 a; 151: 898–902
121. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004 b; 34: 1401–7
122. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136: 197–201
123. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N, Barlow RJ, Winkelmann RK, Greaves MW. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138: 101–6
124. O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza BA, Greaves MW. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2005; 153: 331–5
125. Owoeye OA, Aina OF, Omolubi PF, Olumide YM. An assessment of emotional pain among subjects with chronic dermatological problems in Lagos, Nigeria. *Int J Psychiatry Med* 2007; 37: 129–38
126. Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Stanazolol in chronic urticaria: a double blind, placebo controlled trial. *J Dermatol* 2001; 28: 299–302
127. Parslew R, Pryce D, Ashworth J, Friedmann PS. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1161–5
128. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, Loureiro G, Faria E, Machado D, Chieira C. Low-dose intravenous gamma-globulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39: 237–42
129. Peremans W, Mertens RL, Morias J, Campaert H. Oxatomide in the treatment of chronic urticaria. A double-blind placebo-controlled trial. *Dermatologica* 1981; 162: 42–50
130. Peyri J, Vidal J, Marrón J, Fonseca E, Suárez E, Ledo A, Zayas JM, Luria X. Ebastine in chronic urticaria: a double-blind placebo-controlled study. *J Dermatolog Treat* 1991; 2: 51–3
131. Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000; 55: 306–8
132. Pollack CV, Jr., Romano TJ. Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 547–51
133. Pontasch MJ, White LJ, Bradford JC. Oral agents in the management of urticaria: patient perception of effectiveness and level of satisfaction with treatment. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 730–1
134. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999; 140: 667–71
135. Potter PC, Kapp A, Maurer M, Guillet G, Jian AM, Hauptmann P, Finlay AY. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients. *Allergy* 2009; 64: 596–604
136. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, Mirakian R, Walker SM, Huber PA, Nasser SM; British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 631–50
137. Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B, Erdmann S, Henzgen M, Fuchs T, Jäger L, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Saloga J, Vieths S, Werfel T. Diagnostic approach for suspected pseudoallergic reaction to food ingredients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 70–7
138. Reeves GE, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P, Loewenthal M. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J* 2004; 34: 182–6
139. Reimers A, Pichler C, Helbling A, Pichler WJ, Yawalkar N. Zafirlukast has no beneficial effects in the treatment of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1763–8
140. Riccioni G, Di Ilio C, Conti P, Theoharides TC, D'Orazio N. Advances in therapy with antileukotriene drugs. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 34: 379–87
141. Ring J, Hein R, Gauger A, Bronsky E, Miller B. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2001; 40: 72–6
142. Ring J, Brockow K, Ollert M, Engst R. Antihistamines in urticaria. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (Suppl 1): 31–7
143. Roelandts R. Diagnosis and treatment of solar urticaria. *Dermatol Ther* 2003; 16: 52–6
144. Sands MF, Blume JW, Schwartz SA. Successful treatment of 3 patients with recurrent idiopathic angioedema with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 979–81
145. Serhat IH, Ozturk S, Akcali C, Kirtak N, Tarakcioglu M. Low-dose and short-term cyclosporine treatment in patients with chronic idiopathic urticaria: a clinical and immunological evaluation. *J Dermatol* 2008; 35: 276–82
146. Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, Pollack S. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1224–7
147. Sharpe GR, Shuster S. In dermatographic urticaria H₂ receptor antagonists have a small but therapeutically irrelevant additional effect compared with H₁ antagonists alone. *Br J Dermatol* 1993 a; 129: 575–9
148. Sharpe GR, Shuster S. The effect of cetirizine on symptoms and wealing in dermatographic urticaria. *Br J Dermatol* 1993 b; 129: 580–3
149. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 672–9

150. Simons FE. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 703–6
151. Spangler DL, Vanderpool GE, Carroll MS, Tinkelman DG. Terbutaline in the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy* 1980; 45: 246–7
152. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 190–3
153. Spector SL, Tan RA. Advances in allergic skin disease: Omalizumab is a promising therapy for urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1351–8
154. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, Church DS, Dimitrov V, Church MK. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 676–82
155. Staubach P, Onnen K, Vonend A, Metz M, Siebenhaar F, Tschentscher I, Opper B, Magerl M, Lüdtke R, Kromminga A, Maurer M. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology* 2006; 212: 150–9
156. Staubach P, Vonend A, Burow G, Metz M, Magerl M, Maurer M. Patients with chronic urticaria exhibit increased rates of sensitisation to *Candida albicans*, but not to common moulds. *Mycoses* 2008; 52: 334–8
157. Stellato C, Paulis A de, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V, Marone G. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 800–4
158. St-Pierre JP, Kobric M, Rackham A. Effect of ketotifen treatment on cold-induced urticaria. *Ann Allergy* 1985; 55: 840–3
159. Thompson AK, Finn AF, Schoenwetter WF. Effect of 60 mg twice-daily fexofenadine HCl on quality of life, work and classroom productivity, and regular activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 24–30
160. Thormann J, Laurberg G, Zachariae H. Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 1980; 35: 139–41
161. Torrelo A, Harto A, Ledo A. Interferon therapy for chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 684–5
162. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52: 312–6
163. Valero A, Herdman M, Bartra J, Ferrer M, Jáuregui I, Dávila I, Cuvillo A del, Montoro J, Mullol J, Sastre J, Walter Canonica G, Baiardini I. Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 426–32
164. Vena GA, D'Argento V, Cassano N, Mastrodonardo M. Sequential therapy with nimesulide and ketotifen in delayed pressure urticaria. *Acta Derm Venereol* 1998 a; 78: 304–5
165. Vena GA, Puddu P, eds. Proceedings of the international symposium on urticaria. Bari: Publ Scientif, 1998 b: 85–9
166. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006 a; 55: 705–9
167. Vena GA, Cassano N, D'Argento V, Milani M. Clobetasol propionate 0.05% in a novel foam formulation is safe and effective in the short-term treatment of patients with delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006 b; 154: 353–6
168. Villas MF, Contreras FJ, Lopez Cazana JM, Lopez Serrano MC, Martinez AF. A comparison of new non-sedating and classical antihistamines in the treatment of primary acquired cold urticaria (ACU). *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992; 2: 258–62
169. Wanderer AA, Ellis EF. Treatment of cold urticaria with cyproheptadine. *J Allergy Clin Immunol* 1971; 48: 366–71
170. Wanderer AA, St Pierre JP, Ellis EF. Primary acquired cold urticaria. Double-blind comparative study of treatment with cyproheptadine, chlorpheniramine, and placebo. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1375–7
171. Watson NT, Weiss EL, Harter PM. Famotidine in the treatment of acute urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 186–9
172. Wedi B. Urtikaria. *J Deutsch Dermatol Ges* 2008; 6: 306–17
173. Wedi B, Kapp A. *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 273–82
174. Wedi B, Kapp A. Chronic urticaria: assessment of current treatment. *Exp Rev Clin Immunol* 2005; 1: 459–73
175. Wedi B, Kapp A. Urticaria and angioedema. In: Mahmoudi M, ed. *Allergy: practical diagnosis and management*. New York: Mc Graw Hill, 2008: 84–94
176. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 387–96
177. Weller K, Maurer M. Desloratadine inhibits human skin mast cell activation and histamine release. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2723–6
178. Wong E, Eftekhari N, Greaves MW, Ward AM. Beneficial effects of danazol on symptoms and laboratory changes in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1987; 116: 553–6
179. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki BM. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 978–81
180. Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, Rihoux JP, Czarnetzki BM. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1995 a; 75: 147–9
181. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995 b; 75: 484–7
182. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996 a; 76: 295–7
183. Zuberbier T, Münzberger C, Hausteiner U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD, Henz BM. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996 b; 193: 324–7
184. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, Kobza-Black A, Maurer D, Stingl G, Henz BM. Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001; 6: 123–7
185. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M, Henz BM. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 343–8
186. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, Kapp A, Koziel MM, Maurer M, Merk HF, Schäfer T, Simon D, Vena GA, Wedi B; EAACI/GA2LEN/EDF EAACI/GALEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 321–31
187. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, Grattan CEH, Kapp A, Maurer M, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schünemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427–43