



Minireview

Eingereicht: 21.8.2014
 Angenommen: 9.1.2015

DOI: 10.1111/ddg.12633
 English online version on Wiley Online Library

Chronische spontane Urtikaria – Ein Behandlungspfad für die Diagnosestellung und Therapie in der Praxis

Chronic spontaneous urticaria – a management pathway for patients with chronic spontaneous urticaria

**Christian Termeer¹, Petra Stau-
 bach², Hjalmar Kurzen³, Klaus
 Strömer⁴, Rolf Ostendorf⁵,
 Marcus Maurer⁶**

- (1) Praxis Stuttgart, Hautklinik,
 Universität Freiburg
- (2) Hautklinik, Universitätsmedizin
 Mainz
- (3) Praxis Freising, Universitätsmedizin
 Mannheim
- (4) Praxis Mönchengladbach
- (5) Praxis Zentderma Mönchengladbach
- (6) Charité – Universitätsmedizin
 Berlin, Klinik für Dermatologie,
 Venerologie und Allergologie

Zusammenfassung

Die chronische spontane Urtikaria (CSU) stellt in der vertragsärztlichen dermatologischen Versorgung eine häufige und herausfordernde Erkrankung dar. Ist beispielsweise ein Antihistaminikum der 2. Generation nicht erfolgreich, empfiehlt die aktuelle Leitlinie weitere therapeutische Optionen, jedoch sind die meisten außerhalb der Zulassung. Diese erhebliche Diskrepanz zwischen leitliniengerechter Behandlung und der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln verunsichert den behandelnden Arzt. Zudem fragen sich Behandler, wie der Behandlungserfolg zu messen und dokumentieren ist. Messinstrumente sind in der täglichen Praxis bisher nicht etabliert. Eine Arbeitsgruppe aus niedergelassenen Dermatologen und spezialisierten Urtikaria-Zentren hat im Konsensverfahren die Therapieempfehlungen der aktuellen Urtikaria-Leitlinie für die Praxis umsetzbar definiert. Ein diagnostischer und therapeutischer CSU-Behandlungspfad werden vorgestellt. Die Verordnung inklusive Aufdosierung von Antihistaminika in der täglichen Praxis entsprechend Wirtschaftlichkeitsgebot und Zulassungsstatus wird anhand der Studienlage und aktuellen Rechtsprechung erläutert. In der höchsten Therapiestufe werden der Einsatz von Ciclosporin A, Montelukast und die neu verfügbare Option Omalizumab besprochen. Als Dokumentationshilfe wird der Urtikariakontrolltest (UCT) vorgestellt. Der entwickelte Behandlungspfad soll niedergelassenen Ärzten als leitlinienadaptierte Entscheidungshilfe dienen. Er berücksichtigt die Anforderungen kassenärztlicher Tätigkeit. Es werden hiermit die individualisierte Anamneseerhebung oder Therapie der CSU nicht ersetzt, sondern vielmehr Orientierungspunkte und Hilfestellungen für Diagnostik und Behandlung gegeben.

Summary

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a common and challenging disease, especially with respect to healthcare provision in the context of the German statutory health insurance system. If treatment with second-generation antihistamines is unsuccessful, current guidelines recommend further therapeutic options. However, most of these are off-label. This discrepancy between treatment according to guidelines and the ability to prescribe drugs at the expense of the statutory health insurance (reimbursability) often leads to uncertainties in everyday clinical practice. In addition, physicians

prescribing certain drugs are faced with the difficulty of measuring and documenting therapeutic success/outcome. Respective outcome measurement methods have not yet been established in daily practice. Using a consensus process, a working group composed of dermatologists in private practice and specialized urticaria centers has defined a practical pathway for the implementation of current treatment recommendations based on the 2013 S3 guidelines for urticaria. Here, we present a diagnostic and therapeutic management pathway for CSU. Further, we discuss prescription issues in daily practice, including up dosing of antihistamines, with regard to cost-effectiveness and drug approval on the basis of published studies and current legislation. Constituting the highest treatment level, the use of cyclosporine A, montelukast, and omalizumab, which has recently become available as therapeutic option, is reviewed. The urticaria control test (UCT) is presented as a valid outcome measure in routine practice. Our objective was to provide physicians in private practice with a practical guideline-based therapeutic decision tool, taking into account the requirements imposed by the statutory health insurance system. It is not meant to replace individualized history taking or treatment of this heterogeneous disease. Rather, we would like to suggest reference points for clinical diagnosis and treatment of CSU.

Einleitung

Entsprechend der gerade veröffentlichten, internationalen S3-Leitlinie ist die Urtikaria definiert als Erkrankung, bei der juckende Quaddeln, Angioödeme oder beide Symptome auftreten [1, 2]. Zwischen akuten und chronischen Formen wird allein durch ihre zeitliche Begrenzung länger oder kürzer als sechs Wochen unterschieden [3]. In der Praxis wird die akute Urtikaria mit Antihistaminika der 2. Generation und ggf. kurzzeitig systemischen Steroiden symptomatisch behandelt, und sie wird in der Regel keine intensive Diagnostik nach sich ziehen, es sei, denn die Anamnese legt eine solche nahe, wie z. B. eine Typ-I-Allergie.

Schwieriger wird es, wenn sich der Patient wiederholt in der Praxis vorstellt; die Symptome nicht spontan abklingen bzw. rezidivierend auftreten [4]. Die Leitlinie unterscheidet bei der chronischen Urtikaria zwischen den spontanen und den induzierbaren Formen, zu denen u. a. die physikalische Urtikaria gehört, deren Auslöser sich häufig anamnestisch eruieren lassen. Weitere Untergruppen der induzierbaren Urtikaria sind die cholinergische Urtikaria, die aquagene Urtikaria und die Kontakturtikaria. Kombinationen aus mehreren Unterformen sind nicht selten.

Eine Diagnosesicherung der induzierbaren Formen durch entsprechende Provokationstestungen ist einfach [5]. In schweren, seltenen Fällen kann auch an klinische Zentren weiterüberwiesen werden. Für die Praxis relevanter ist die häufige Gruppe der chronischen spontanen Urtikaria (CSU), bei denen die Leitlinie eine Abklärung zugrunde liegender Ursachen und ggf. deren Behandlung vorsieht. Im Vordergrund steht bei einer Durchuntersuchung des Patienten natürlich immer eine gezielte Anamnese. Für die Abklärung

der Differentialdiagnosen der CSU verweisen wir auf die Leitlinie [1]. Wir haben uns in einer Expertenrunde zusammengesetzt, um aus der neuen, internationalen Leitlinie [1] einfache, in die Praxis umsetzbare Empfehlungen im Sinne eines Behandlungspfades für die Diagnostik und Therapie der CSU zu entwickeln. Diese Publikation stellt die persönliche Meinung und Erfahrung der Experten dar und ist als praxisrelevante Ergänzung zu den Leitlinienempfehlungen zu verstehen.

Diagnostik der chronischen spontanen Urtikaria

Bei jedem Patienten mit der Verdachtsdiagnose CSU sind bei der Erstvorstellung in der Praxis drei Fragen wichtig:

1. Handelt es sich um eine CSU?
2. Wie schwer ist der Patient erkrankt?
3. Was ist die Ursache?

Ob es sich tatsächlich um eine CSU handelt oder nicht, ist einfach zu beantworten. Wir empfehlen hierfür die Verwendung des einfachen und zielführenden Algorithmus der aktuellen Leitlinie (Abbildung 1) [1–3]. Wichtige Differentialdiagnosen wie autoinflammatorische Syndrome, Urtikariavaskulitis oder Bradykinin-vermittelte Angioödemformen (HAE, ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme) lassen sich so mit wenigen Fragen und Tests einfach ausschließen [6]. Wir empfehlen weiterhin, in Übereinstimmung mit der Leitlinie, bei jedem Patienten mit Verdacht auf CSU ein Differentialblutbild und eine CRP- oder BSG-Bestimmung durchzuführen.

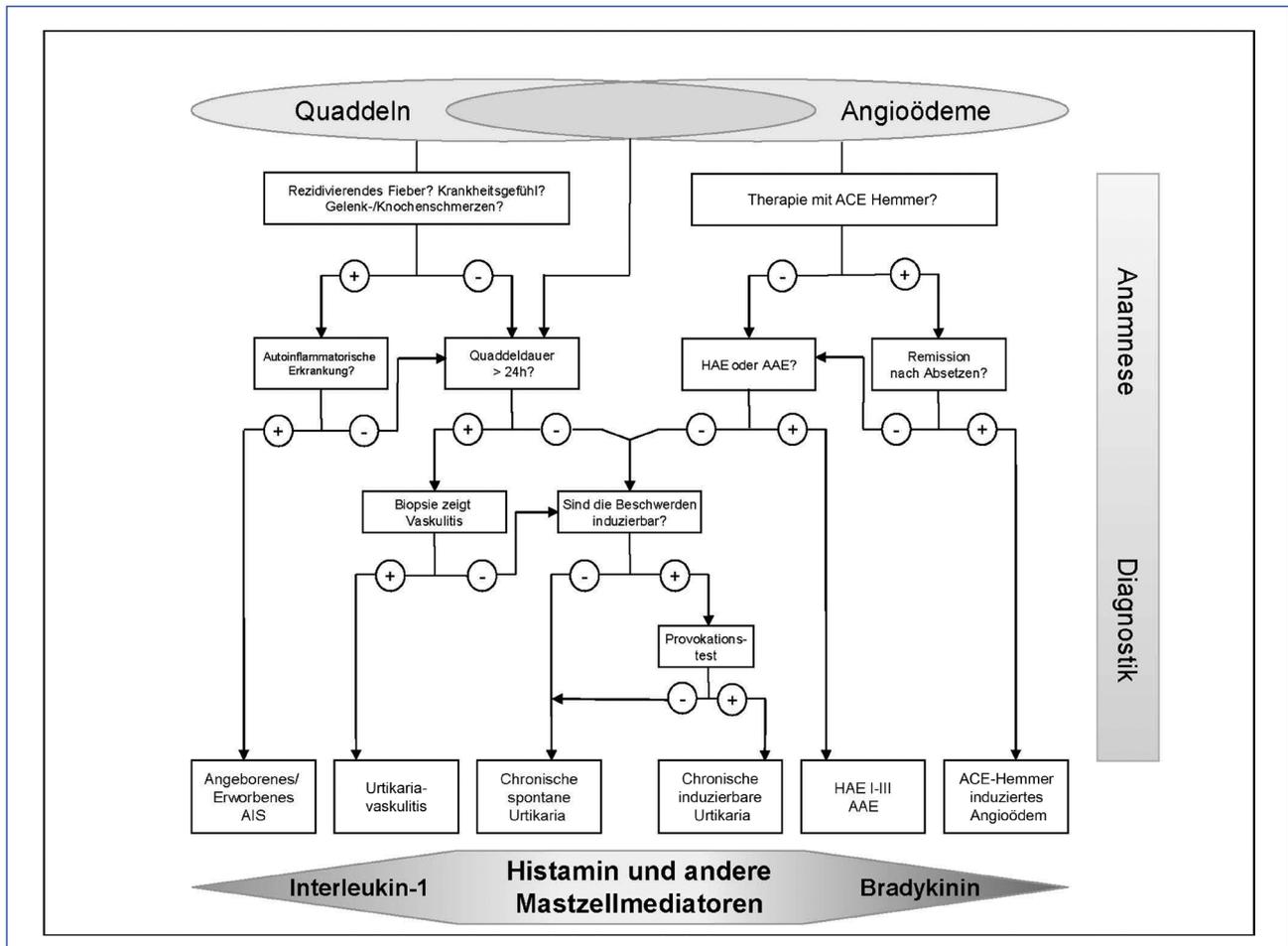


Abbildung 1 Differentialdiagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf chronische spontane Urtikaria (übersetzt und modifiziert nach [1, 7]).

Abk.: HAE, hereditäres Angioödem, AAE, erworbenes Angioödem aufgrund eines C1-Inhibitormangels, AIS, autoinflammatorische Syndrome (z. B. Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom oder Schnitzler-Syndrom), ACE, Angiotensin-converting-Enzyme.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen weiter, Patienten mit CSU nur dann auf zugrundeliegende Ursachen zu untersuchen, wenn diese schwer verläuft und/oder von langer Dauer ist. In der Praxis wird eine Ursachensuche von Patienten gewünscht und erwartet. Wir empfehlen, in der Praxis nur nach häufigen und kurativ therapierbaren Ursachen zu suchen. Dies sind:

1. chronische bakterielle Entzündungen und
2. Intoleranzen gegen Nahrungsmittel.

Die Standarddiagnostik bei CSU (BSG/CRP, Diff.-BB) und die Anamnese können bei der Suche nach relevanten chronischen bakteriellen Entzündungen wegweisend sein. Die Verwendung eines standardisierten Anamnesebogens ist hilfreich (kostenfrei erhältlich unter www.urtikaria.net/fileadmin/Patientenmaterial/PM_ANAMNESEFRAGEBOGEN.pdf). Aufgrund des Juckreizes wird eine allergologische

Abklärung von Seiten des Patienten in der Regel gewünscht bzw. gefordert. Viel häufiger und relevanter bei der CSU ist aber die Suche nach Infekt- und entzündungsassoziierten Prozessen, die nicht immer Symptome hervorrufen müssen.

Für den prinzipiellen Nachweis entzündlicher Prozesse kann die Blutuntersuchung von CRP/BSG und Differentialblutbild nützlich sein. Eine *Helicobacter*-assoziierte Gastritis muss aber nicht unbedingt mit Blutbildveränderungen oder erhöhten CRP/BSG werten einhergehen oder Beschwerden verursachen. Daher empfehlen wir als Standardausschlussdiagnostik die Abklärung folgender entzündlicher Prozesse.

Empfohlene, etablierte Maßnahmen zur Fokussuche:

- ▶ HNO (chronische Sinusitis, Tonsillitis, Mittelohrentzündung – ggf. ASL-Titer vorab zur Unterstützung),
- ▶ Zahnarzt (Zahnwurzelvereiterung, aber auch insuffiziente Zahnfüllungen),

Tabelle 1 Instrumente für die Bestimmung der Krankheitsaktivität, der Lebensqualitätsbeeinträchtigung und der Krankheitskontrolle bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria (CSU).

	Für Patienten mit Quaddeln	Für Patienten mit Angioödemen	prospektiv oder retrospektiv	Referenz
<i>Krankheitsaktivität</i>				
UAS7	Ja	Nein	Prospektiv	[1, 8]
AAS	Nein	Ja	Prospektiv	[9]
<i>Beeinträchtigung der Lebensqualität</i>				
CU-Q2oL	Ja	Nein	Retrospektiv	[10]
AE-QoL	Nein	Ja	Retrospektiv	[11]
<i>Krankheitskontrolle</i>				
UCT	Ja	Ja	Retrospektiv	[12]
Abk.: UAS7, Urtikaria-Aktivitäts-Score; AAS, Angioödem-Aktivitäts-Score; CU-Q2oL, Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire; AE-QoL, Angioedema Quality of Life Questionnaire; UCT, Urticaria Control Test (Urtikariakontrolltest).				

- ▶ Gastroenterologe/Internist/Hausarzt (*Helicobacter*-assoziierte Gastritis; dort per Atemtest oder Antigennachweis im Stuhl vorab in der Praxis)

Zur Abklärung zugrundeliegender Nahrungsmittelin-toleranzen hat sich in der Praxis die Durchführung einer Pseudoallergen- und histaminarmen Diät bewährt. In vielen Fällen verschwinden die Symptome hierunter oder nehmen deutlich ab [7]. Um den Aufwand in der Praxis überschaubar zu halten, wurden entsprechende Diätempfehlungen mit einer Ökotrophologin zur Abgabe an den Patienten erarbeitet, die ebenfalls unter <http://www.urtikaria.net> erhältlich sind.

Die Bestimmung von Krankheitsschwere und -verlauf

Die Bestimmung von Krankheitsschwere und -verlauf ist für die Therapie wichtig und sollte für den Patienten und Arzt in der Praxis praktikabel sein. In den vergangenen Jahren wurden hierfür fünf Instrumente entwickelt und etabliert (Tabelle 1): Für die Bestimmung der Krankheitsaktivität werden der Urtikaria-Aktivitäts-Score (UAS7, für CSU-Patienten mit Quaddeln) [1, 8] und der Angioödem-Aktivitäts-Score (AAS, für CSU-Patienten mit Angioödemen) [9] verwendet, für die Bestimmung der krankheitsbedingten Beeinträchtigung der Lebensqualität der CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire, für CSU-Patienten mit Quaddeln) [10] und der AE-QoL (Angioedema Quality of Life Questionnaire, für CSU-Patienten mit Angioödemen) [11].

Für die Bestimmung der Krankheitskontrolle kommt der Urtikariakontrolltest (urticaria control test; UCT) zur Anwendung, für alle CSU-Patienten [12].

Wir empfehlen, in der Praxis den UCT zu verwenden (Abbildung 2). Der UAS7 und der AAS sind prospektive Instrumente und erfordern deshalb das Führen eines Patiententagebuches. Sie sind für die Praxisroutine in der Regel zu aufwändig, können aber vor Beginn einer neuen Therapie hilfreich sein. Der CU-Q2oL und der AE-QoL können ergänzend verwendet werden [10, 11], sind aber ebenfalls für die Praxisroutine zu aufwändig. Der UCT ist für die nichtkommerzielle Nutzung in Praxis und Klinik kostenfrei erhältlich (http://www.urtikaria.net/fileadmin/unev/documents/UCT_GermanVersion_MOXIE.pdf).

Der UCT kann bei allen Formen der chronischen Urtikaria angewendet werden. Er beinhaltet vier Fragen, die die Krankheitsaktivität, Lebensqualität, Therapie und die Krankheitskontrolle berücksichtigen und schnell erfassen, ob der Patient optimal versorgt ist. Die Urtikaria gilt bei einem UCT von ≥ 12 Punkten als kontrolliert; bei ≤ 11 Punkten als unkontrolliert

Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria

Die symptomatische Behandlung der CSU hat das Ziel, Patienten vor dem Auftreten von Beschwerden zu schützen, d. h. die Erkrankung zu kontrollieren, so lange bis diese spontan abheilt (*Treat the disease until it is gone*). Die aktuelle Leitlinie empfiehlt hierfür, nach dem Prinzip „so wenig wie

Urtikariakontrolltest (UCT)

Anleitung: Sie leiden unter einer Nesselsucht (Urtikaria). Mit den folgenden Fragen soll ihre aktuelle Krankheitssituation erfasst werden. Bitte lesen Sie sich jede Frage sorgfältig durch und wählen Sie aus den fünf Antworten diejenige aus, die für Sie *am besten zutrifft*. Bitte beziehen Sie sich dabei auf die *vergangenen 4 Wochen*. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, *alle Fragen* zu beantworten und für jede Frage *nur eine Antwort* auszuwählen.

- Wie sehr haben Sie in den vergangenen 4 Wochen unter den **körperlichen Beschwerden der Urtikaria (Juckreiz, Quaddelbildung und/oder Schwellungen)** gelitten?

<input type="radio"/> sehr stark	<input type="radio"/> stark	<input type="radio"/> mittelmäßig	<input type="radio"/> wenig	<input type="radio"/> gar nicht
----------------------------------	-----------------------------	-----------------------------------	-----------------------------	---------------------------------
- Wie sehr war Ihre **Lebensqualität** in den vergangenen 4 Wochen wegen der Urtikaria **beeinträchtigt**?

<input type="radio"/> sehr stark	<input type="radio"/> stark	<input type="radio"/> mittelmäßig	<input type="radio"/> wenig	<input type="radio"/> gar nicht
----------------------------------	-----------------------------	-----------------------------------	-----------------------------	---------------------------------
- Wie oft hat die **Therapie** für Ihre Urtikaria in den vergangenen 4 Wochen **nicht ausgereicht**, um die Urtikariabeschwerden zu kontrollieren?

<input type="radio"/> sehr oft	<input type="radio"/> oft	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> gar nicht
--------------------------------	---------------------------	------------------------------------	------------------------------	---------------------------------
- Wie gut hatten Sie Ihre **Urtikaria** in den vergangenen 4 Wochen **insgesamt unter Kontrolle**?

<input type="radio"/> gar nicht	<input type="radio"/> kaum	<input type="radio"/> mittelmäßig	<input type="radio"/> gut	<input type="radio"/> vollständig
---------------------------------	----------------------------	-----------------------------------	---------------------------	-----------------------------------

Die Urtikaria gilt bei einem UCT von >12 Punkten als kontrolliert; ≤11 Punkte als unkontrolliert.
©MOXIE GmbH, www.moxie-gmbh.de

Abbildung 2 Der Urtikariakontrolltest (UCT) – In der Praxis ein Standardinstrument zur Dokumentation der Erkrankungsschwere.

möglich, so viel wie nötig“ ein dreistufiges Vorgehen: Zuerst ein Antihistaminikum der 2. Generation 1 x täglich; in der zweiten Stufe die Aufdosierung des Antihistaminikums der 2. Generation bis auf die vierfache Tagesdosis und in der dritten Stufe die Add-on-Therapie mit Omalizumab als zugelassene Therapieoption für die CSU bzw. die Off-Label-Therapie mit Ciclosporin A oder Montelukast.

Wir empfehlen für die Praxis folgendes therapeutisches Vorgehen bei der Behandlung von CSU-Patienten:

- ▶ Ein Antihistaminikum der 2. Generation in Standarddosierung,
- ▶ *bei Nichtansprechen:* höhere Dosierung bis zur vierfachen Tagesdosis,
- ▶ *bei Nichtansprechen nach frühestens zwei Wochen oder beeinträchtigenden Nebenwirkungen (off label):* Wechsel auf ein anderes Antihistaminikum der 2. Generation bis zur vierfachen Tagesdosis,
- ▶ *bei Nichtansprechen oder beeinträchtigenden Nebenwirkungen:* Omalizumab (300 mg, s.c., alle vier Wochen),
- ▶ *bei Nichtansprechen:* Behandlung mit Montelukast oder Ciclosporin A (off label),
- ▶ *nur im Ausnahmefall:* Verwendung von sedierenden Antihistaminika (Nutzen-/Risiko-Profil),
- ▶ *zurückhaltend und nur kurz (maximal 10 Tage):* systemische Steroide.

Warum diese Empfehlung?

Die Leitlinienempfehlungen bewegen sich teilweise im Off-Label-Bereich, d. h. außerhalb der Zulassung, was bei uns Dermatologen zu Unsicherheiten bei der Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) führt, da Verordnungen im Off-Label-Bereich immer wieder Gegenstand von Regressen und Rechtsstreitigkeiten darstellen. In einem Grundsatzurteil des Bundessozialgerichts vom 19. März 2002 (B 1 KR 37/00 R) wurden die Kriterien für eine Erstattung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikation durch die gesetzlichen Krankenversicherungen festgelegt:

Es muss sich um die Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung handeln, für die keine andere zugelassene Therapie verfügbar oder wirksam ist. Für die Therapie muss aufgrund der verfügbaren Datenlage die begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg bestehen. Dieser letzte Punkt der hinreichenden Datenlage wird in inzwischen bundesweit recht einheitlichen Schreiben der medizinischen Dienste der Krankenkassen mit dem Vorliegen von positiven, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studien oder einer angestrebten Zulassung durch den Hersteller definiert.

Das Bayrische Landessozialgericht unterschied zudem mit einem Urteil vom 13. Juni 2006 zwischen Off-Label-Use

Auf die Anfrage nach der Verordnungsfähigkeit von Antihistaminika in 4-fach höherer Dosierung auf Kassenrezept, erhielt BVDD Vorsitzender Dr. Klaus Strömer am 2.7.2014 von der KVNO folgende Antwort:

„Sehr geehrter Herr Dr. Strömer,

sie erkundigten sich nach der Verordnungsfähigkeit von Antihistaminika in 4fach höherer Dosierung auf einem Kassenrezept. Nach der aktuellen Leitlinie wird die chronische Urtikaria zunächst mit einem Antihistaminikum in der Standarddosierung therapiert. Bei Therapieversagen wird als nächste Stufe ein Antihistaminikum in vierfach höherer Dosierung empfohlen.

Nach Rücksprache mit der KBV wäre die Behandlung in der vierfachen Dosierung außerhalb der Zulassung, auch wenn keine Maximal- oder Höchstdosis in der jeweiligen Fachinformation der Antihistaminika angegeben wird. Eine Verordnung auf einem Kassenrezept wäre nicht möglich, weil mit Omalizumab eine zugelassene Alternative zur Eskalation zur Verfügung steht.

Einen Antrag auf eine Off-label-Behandlung bei der jeweiligen Krankenkasse zu stellen macht m.E. keinen Sinn, weil die Voraussetzungen für einen Einsatz außerhalb der Zulassung zu Lasten der GKV nach der gängigen Rechtsprechung nicht erfüllt sind.

Der Patient hat Anrecht auf eine zugelassene Therapie, daher würde nach der Therapie mit einem Antihistaminikum in der Standarddosierung die Eskalation mit Omalizumab (Xolair®) als zugelassenes Arzneimittel erfolgen. "

Abbildung 3 Therapie nach Leitlinie auf Kassenrezept? Die Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (KVNO) sagt im Einvernehmen mit der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) nein.

und einem Anspruch auf verfassungskonforme Leistungserweiterung im Sinne eines Beyond-Label-Use. Es stellt fest, dass, um einen Anspruch auf Leistungserweiterung für die Weiterverwendung eines Medikaments für denselben Patienten, dasselbe Medikament und dieselbe Behandlung zu begründen, in besonderen Fällen konkrete Hinweise auf eine schwere Form einer Erkrankung hinreichend sein können.

Der Off-Label-Use von Medikamenten und auch ihre Verordnung zu Lasten der GKV ist für die Therapie von vielen, insbesondere selteneren Dermatosen gängige Praxis und wurde in der Vergangenheit von den Kassen kaum beanstandet. Es besteht juristisch jedoch ein Haftungsrisiko für den Verordner; hier wird es in den nächsten Jahren notwendig sein, eine größere Rechtssicherheit zu erzielen. Einzelfallanträge sind der Kassenarztpraxis nicht zumutbar. Die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie (Fassung vom 28.03.2014) ist hier mehr als unvollständig, lediglich Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom, Immunglobuline bei Dermatomyositis und Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien bei HIV-Patienten sind hier bisher aufgeführt. Somit dürften in dieser Anlage weniger als 1% der relevanten Indikationen erwähnt sein!

Eine erste Anfrage an die KV-Nordrhein brachte eine für die Praxis wenig befriedigende Lösung (Abbildung 3). Ähnlich gelagerte Fälle werden letztendlich von den Krankenkassen zugunsten von Kostenaspekten entschieden (<http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/amd-streit-um-avastin-und-lucentis-verunsichert-patienten-a-846800.html>). Daher empfehlen wir aus medizinischen, wie auch wirtschaftlichen Gründen zunächst den hier aufgezeigten Weg.

1. Stufe: Antihistaminika in der Behandlung der chronischen Urtikaria

Nachdem die erste Generation von H1-Antihistaminika aufgrund ihrer Liquorgängigkeit noch ausgeprägt sedierend waren, weisen die neueren Antihistaminika der 2. Generation (Loratadin, Desloratadin, Cetirizin, Levocetirizin, Fexofenadin, Ebastin, Rupatadin, Bilastin, Mizolastin) kaum noch zentralnervöse Nebenwirkungen auf. Die zugelassene Standarddosis der Antihistaminika der 2. Generation ist eine Tablette pro Tag; die Aufdosierung ist *beyond label*. Bei den sedierenden Antihistaminika der 1. Generation waren aufgrund der alten Zulassungen höhere Dosierungen *in-label*.

In der aktuellen internationalen Leitlinie wird ausdrücklich vom generellen Gebrauch der sedierenden H1-Antihistaminika abgeraten, aufgrund geringerer Wirksamkeit, kürzerer Wirkdauer, zahlreicher potenziell schwerer Nebenwirkungen und möglicher Arzneimittelinteraktionen bei insgesamt vergleichbaren Kosten. In Einzelfällen können die sedierenden Eigenschaften genutzt werden.

Generell sehen wir die sedierenden Eigenschaften der H1-Antihistaminika in der Praxis als großes Problem, da auch Präparate der zweiten Generation nicht vollkommen frei davon sind. Wir empfehlen daher unbedingt, vor allem bei Aufdosierung, weiterhin die schriftliche Aufklärung des Patienten darüber, speziell bzgl. der Teilnahme am Straßenverkehr, Maschinenbedienung etc. (Aufklärungsbogen als download: www.urtikaria.net unter Links, Up-/Downloads). Zu beachten ist, dass die sedierende Wirkung sehr patientenindividuell ist und länger andauert als die Antihistaminwirkung. Das heißt für die Praxis, dass speziell die längere

und regelmäßige Anwendung von Antihistaminika für den Patienten im Alltag bzgl. voller Leistungsfähigkeit problematisch sein kann, da die sedierenden Effekte kumulieren. In diesem Fall empfehlen wir, recht schnell auf ein anderes Präparat zu wechseln; dies ggf. mehrfach. Unter Umständen kann eine kurze Arbeitsunfähigkeit für ein bis zwei Tage notwendig sein (z. B. Fernfahrer).

Um die Wirksamkeit der einzelnen Präparate beurteilen zu können, raten wir von Mischtherapien – morgens dies/abends das – generell ab. Untersuchungen dazu zeigen, dass es keinen Vorteil bringt, Antihistaminika zu kombinieren. Die Aufdosierung sollte optimal mit einem Präparat erfolgen, z. B. in der täglichen Gabe 2–0–2.

Andere Nebenwirkungen wie Kardiotoxizität oder Hepatotoxizität sind auf Placeboniveau. In Bezug auf die toxikologische Sicherheit ist eine Hochdosierung für mehrere Präparate eindrucksvoll gezeigt worden. Es wurde die neun- bis zehnfache Normaldosis problemlos vertragen. Aus diesem Grund wurden auch die patentfreien H1-Antihistaminika aus der Verschreibungspflicht entlassen.

In der Behandlung der unterschiedlichen Urtikaria-Formen sind im ambulanten Bereich einige Besonderheiten zu beachten.

- ▶ *Zugelassen für alle Urtikaria-Formen sind:* Desloratadin, Levocetirizin, Rupatadin, Ebastin, Mizolastin, Bilastin.
- ▶ *Zugelassen für die chronische spontane Urtikaria sind:* Loratadin, Cetirizin, Fexofenadin.
- ▶ *Für Kinder zugelassen sind:* (Fachinformation Darreichungsformen kontrollieren)
 - *ab 12 Monaten:* Desloratadin,
 - *ab 2 Jahren:* Cetirizin, Levocetirizin, Loratadin, Rupatadin,
 - *ab 12 Jahren:* Fexofenadin, Mizolastin, Bilastin,
- ▶ *In Schwangerschaft und Stillzeit sind:* (basierend auf Daten von Embryotox)
 - *1. Wahl:* Loratadin und Cetirizin,
 - *2. Wahl:* mit Einschränkungen *akzeptabel:* Fexofenadin, Levocetirizin, Desloratadin.

Keine Daten vorhanden sind für Rupatadin, Ebastin, Bilastin und Mizolastin.

Laut aktueller, internationaler Leitlinie sollte jede Form der Urtikaria zunächst mit der einfachen Dosis eines modernen Antihistaminikums der 2. Generation behandelt werden. Bei der akuten Urtikaria sind die nicht rezeptpflichtigen Präparate aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots zunächst auf „grünes Rezept“ zu verordnen. Bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit kann dann ein rezeptpflichtiges Präparat zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden.

Unabhängig von etwaigen Vorbehandlungen können bei schwerer rezidivierender Urtikaria alle zugelassenen

Antihistaminika zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden (entsprechend Ausnahmeregelung der Arzneimittelrichtlinien 16.4.5. <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-323/AM-RL-I-OTC-2013-06-05.pdf>). Entweder die Diagnose oder „Entsprechend Ausnahmeregelung AMR 16.4.5.“ sind in diesem Fall bei OTC-Präparaten auf dem Kassenrezept zu vermerken.

2. Stufe: Aufdosierung von Antihistaminika

Bei jedem zweiten Patienten ist die Standarddosis eines Antihistaminikums bei einer chronischen Urtikaria nicht ausreichend, um eine vollständige Symptomkontrolle zu erreichen. Aus diesem Grund werden seit vielen Jahren im klinischen Alltag höhere Dosen der bekannten Antihistaminika der 2. Generation eingesetzt. Dies spiegelt sich auch in der aktuellen internationalen Leitlinie wider.

In Bezug auf die Wirksamkeit einer höheren Dosierung ist die Studienlage dürftig. Die Studien wurden meist an kleinen Kollektiven über einen kurzen Zeitraum und an unterschiedlichen Formen der Urtikaria durchgeführt [13, 14].

Cetirizin

In der Behandlung der cholinergischen Urtikaria fanden Zuberbier et al. 1996 [15] die doppelte Tagesdosis von 20 mg bei elf Patienten über drei Wochen besser wirksam als Placebo. Ähnliche Ergebnisse fanden Kameyoshi in einer offenen Studie bei 21 CSU-Patienten [6] und Okubo bei neun von 51 Patienten, die über drei Wochen mit 10 mg behandelt wurden und bei Nichtansprechen die doppelte Dosis erhielten [16]. Eine ähnlich kleine Fallzahl von 22 Patienten, die auf die konventionelle Dosis von 10 mg nicht angesprochen hatten, wurden von Asero untersucht; nur bei einem von 22 Patienten konnte das Ansprechen durch eine Dosiserhöhung auf 30 mg über zwei Wochen verbessert werden [17]. Zusammenfassend gibt es für Cetirizin keine Evidenz für die Anwendung von 40 mg (vierfache Tagesdosis). Es gibt jedoch Daten für eine Aufdosierung auf 20 mg bis 30 mg.

Desloratadin und Levocetirizin

Für Desloratadin zeigte Siebenhaar [18] an 30 Patienten mit Kälteurtikaria eine signifikant bessere Kältetoleranz mit 20 mg für 7 Tage im Vergleich zur zugelassenen Dosis von 5 mg. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Magerl und Mitarbeiter in einer Studie mit 28 Patienten [19].

Hinweise für die Wirksamkeit einer höheren Dosierung bei CSU liefert eine Studie von Staevska et al. 2010 [14]. Achtzig Patienten erhielten über vier Wochen entweder

die einfache Dosis Desloratadin oder Levocetirizin. Bei Nichtansprechen wurde die Dosis sukzessive wöchentlich auf 10 bis 20 mg gesteigert bzw. bei ausbleibender Besserung auf das jeweils andere Präparat umgestellt. Vier Patienten wurden symptomfrei bei 5 mg Desloratadin, sieben Patienten bei 10 mg Desloratadin und ein Patient bei 20 mg Desloratadin. Achtundzwanzig Patienten zeigten keine Besserung. Für dieses Kollektiv brachte der Wechsel auf 20 mg Levocetirizin bei weiteren sieben Patienten Besserung. Von den 40 Patienten, die primär Levocetirizin erhalten hatten, wurden neun symptomfrei mit 5 mg, acht mit 10 mg und fünf mit 20 mg. Der Wechsel zu 20 mg Desloratadin brachte keinem weiteren Patienten Symptomfreiheit.

Problematisch kann in der Praxis die Verordnung von Desloratadin und Levocetirizin zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung sein, da beide Produkte aus pharmakologischer Sicht des Arzneimittelreports als Analog- oder Me-too-Präparate eingestuft werden. Es empfiehlt sich daher eine Verordnung entsprechend dem Wirtschaftlichkeitsgebot von Cetirizin und Loratadin entsprechend der oben beschriebenen Ausnahmeregel. Zu beachten ist jedoch, dass die Datenlage zu Desloratadin und Levocetirizin gerade bei der Indikation chronische Urtikaria und Aufdosierung besser ist als für Loratadin und Cetirizin.

Fexofenadin

In den größten placebokontrollierten Dosisfindungsstudien [20, 21] wurden 439 und 418 CSU-Patienten über vier Wochen mit 0, 40, 120, 240 oder 480 mg/Tag therapiert. Es zeigte sich in beiden Studien ein besseres Ansprechen aller Gruppen im Vergleich zu Placebo, jedoch keine bessere Wirkung von 240 mg oder 480 mg im Vergleich zu den niedrigeren Dosierungen. Godse et al. untersuchten das Ansprechen von 37 CSU-Patienten auf eine Behandlung mit bis zu 540 mg Fexofenadin (3fache Dosis) [22]. Unter Behandlung mit der Standarddosis (180 mg) zeigten elf Patienten Beschwerdefreiheit, unter Aufdosierung auf 360 mg waren es zwölf von 26, von den verbliebenen 14 Patienten wurden 13 unter 540 mg nach vier Wochen erscheinungsfrei.

Rupatadin

Rupatadin wurde ebenfalls in mehreren großen Studien in unterschiedlichen Dosierungen untersucht: Bei 330 CSU-Patienten konnte nach vier Wochen Anwendung von 10 und 20 mg Rupatadin eine signifikante Reduktion eines Juckreiz-Scores um 57,5 % ($p < 0,005$) und 63,3 % ($p = 0,0001$) gegenüber Placebo (44,9 %) festgestellt werden. Die einfache Dosierung von 10 mg Rupatadin führte zu weniger Nebenwirkungen [23]. Eine weitere große Studie an 277 Patienten konnte keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen 10

und 20 mg Rupatadin feststellen [24]. In einer gepoolten Subgruppenanalyse ließ sich jedoch eine statistisch signifikante Reduktion des Juckreizes nachweisen [25]. Zusammenfassend besteht für Rupatadin ein Hinweis auf eine etwas stärkere Wirkung der höheren Dosierung von 20 mg.

Ebastin

Peyri et al. untersuchten an 204 CSU-Patienten Ebastin 10 mg und Placebo. In der mit Ebastin behandelten Gruppe waren der Juckreiz und die Quaddelbildung signifikant weniger stark ausgeprägt als bei Placebo. In einer Studie von Magerl et al. wurde Ebastin in einer Dosierung von 20mg bei der Kälteurtikaria untersucht. Dabei erwies sich Ebastin 20 mg bei den 22 Patienten als signifikant wirksamer als Placebo [26].

Bilastin

In einer doppelblind placebokontrollierten Studie konnten Krause und Mitarbeiter zeigen, dass die Behandlung von Patienten mit Kälteurtikaria mit Bilastin 80 mg im Vergleich zur Behandlung mit der Standarddosis (20 mg) zu einem signifikant besseren Ansprechen führt [27]. Unter der Therapie mit 80 mg Bilastin zeigten 19 von 20 Patienten eine Besserung und zwölf Patienten waren beschwerdefrei im Vergleich zu sieben Patienten unter Behandlung mit der Standarddosis. Die Höherdosierung war nicht mit einer Zunahme an unerwünschten Wirkungen wie z. B. vermehrter Sedierung verbunden.

Zusammenfassung

Die Datenlage zeigt eine tendenzielle Überlegenheit in der Höherdosierung. Der Wechsel auf ein anderes Antihistaminikum erscheint uns bei schlechtem Ansprechen oder Auftreten von Nebenwirkungen sinnvoll. Sedierende Antihistaminika der ersten Generation sollten nur noch in Ausnahmefällen angewendet werden.

3. Stufe: Therapie bei der Antihistaminika-refraktären chronischen spontanen Urtikaria

Omalizumab

Sollten Patienten nicht ausreichend auf Antihistaminika der 2. Generation ansprechen, empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie bei der CSU (ICD 10: L50.8 oder L50.1 und/oder Angioödem ICD10: T78.3) den Einsatz von Omalizumab 300 mg s.c. im Abstand von vier Wochen. Die Zulassung von Omalizumab

und die Leitlinienempfehlung basieren auf den Ergebnissen von nunmehr fünf doppelblinden placebokontrollierten Studien mit mehr als 1 000 Patienten [28–32].

In allen Studien zeigte sich, dass CSU-Patienten auf die Therapie mit Omalizumab 300 mg rasch und mit deutlicher Reduktion der Krankheitsaktivität ansprechen. Bis zu 70 % der Omalizumab-behandelten Patienten zeigten Beschwerdefreiheit. Die klinische Erfahrung aus der Behandlung von CSU-Patienten außerhalb klinischer Studien bestätigt die hohe Wirksamkeit von Omalizumab und zeigt, dass die Behandlung von CSU-Patienten mit Omalizumab sehr sicher ist [33, 34]. Omalizumab zeigte in den CSU-Studien ein ähnliches Sicherheitsprofil wie Placebo. Für die Behandlung des Asthmas werden als sehr häufige Nebenwirkungen Fieber und als häufige Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Oberbauchschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schwellung, Erythem, Schmerzen und Pruritus genannt. Wir weisen darauf hin, dass die Behandlung von CSU keine Heilung von Patienten zur Folge hat und deshalb für die Dauer der Erkrankung fortgeführt werden sollte.

Praktische Hinweise

Omalizumab wird als Fertigspritze in einer 2 x 150 mg Dosierung in beide Oberarme subkutan verabreicht. Klinische oder hämatologische Voruntersuchungen sind nicht notwendig. Der Patient sollte bei jeder Injektion ähnlich wie bei der Durchführung von Hyposensibilisierungsbehandlungen frei von Infekten sein. Die Studienergebnisse und Beobachtungen aus der Praxis der letzten sieben Jahre in der Anwendung von Omalizumab in der Urtikaria-Therapie haben keine relevanten Nebenwirkungen gezeigt; insbesondere wurden keine anaphylaktischen Reaktionen beobachtet. Eine Nachbeobachtung des Patienten in der Praxis ist empfehlenswert. Aus den Erfahrungen der an dieser Publikation beteiligten großen deutschen Studienzentren empfehlen wir eine Nachbeobachtungszeit analog zur Hyposensibilisierung.

Sollte ein Patient sowohl eine spontane, wie auch induzierbare Form der Urtikaria aufweisen, ist auch hier die Omalizumab-Therapie möglich, wenn die spontane Form im Vordergrund steht. Eine rein induzierbare Form einer Antihistaminika-resistenten Urtikaria (ICD10: L50.0 Allergische Urtikaria, L50.2 Urtikaria durch Kälte oder Wärme, L 50.3 Urticaria factitia, L50.4 Urticaria mechanica, L 50.5 Cholinergische Urtikaria, L 50.6 Kontakturtikaria) ist nur *off-label* mit Omalizumab zu therapieren; hier bedarf es weiterhin vor der Therapie der schriftlichen Genehmigung durch die Krankenkasse.

Bei akuten Exazerbationen kann Kortison zur Anwendung kommen. Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass diese Therapie auf einen Anwendungszeitraum von höchstens

zehn Tagen beschränkt werden sollte. Die Dosierung sollte kurzfristig 0,5–1 mg Prednisolonäquivalent betragen. Ein Ausschleichen bei einer Anwendung über 3–5 Tage ist in der Regel nicht erforderlich.

Weitere, mögliche Off-Label-Therapien bei allen Formen der chronischen Urtikaria sind Montelukast und Ciclosporin A.

Montelukast

Montelukast ist ein Leukotrienrezeptorantagonist, der primär als zusätzliches Therapeutikum zu Glukokortikoiden beim Asthma bronchiale (ICD 10: J45.0) zugelassen ist. Montelukast ist in 4, 5 und 10 mg Dosierung verfügbar und sollte abends verabreicht werden. Die Zulassung im Bereich Asthma sieht die Gabe von 4 mg für > 6 Monate bis 5 Jahre, 5 mg für 6–14 Jahre, 10 mg > 15 Jahre und Erwachsene vor. Die Substanz ist generisch verfügbar und günstig. Nebenwirkungen sind selten und umfassen Depressionen, Schwindel, Durchfall und Erbrechen.

Einige Studien [35] mit kleinen Patientenkohorten zeigen unterschiedliches Ansprechen bei der chronischen Urtikaria bei zusätzlicher Verabreichung mit Antihistaminika. Das Medikament ist allerdings weder für die Urtikaria zugelassen, noch genügt die Datenlage den weiter oben geschilderten Ansprüchen der Krankenkassen, da randomisierte, placebokontrollierte Studien weitgehend fehlen. Wir sehen Montelukast daher als Off-Label-Medikation für den Einsatz bei Therapieversagern der aufgezeigten Therapieoptionen bei der chronischen Urtikaria an.

Ciclosporin A

Ciclosporin A ist ein Calcineurininhibitor, der die T-Zell-Aktivierung hemmt. Es kommt primär als Immunsuppressivum in der Organtransplantation zum Einsatz. Die Substanz ist generisch verfügbar, aber teuer. In der Dermatologie bestehen Zulassungen zur Behandlung schwerer Verlaufsformen der Psoriasis und atopischen Dermatitis ICD 10: L40.0/L20.9. Das Nebenwirkungsrisiko steigt mit der Länge der Anwendung und umfasst Leber- und Nierenschäden, Bluthochdruck, Hirsutismus und eine nicht reversible Gingivahyperplasie.

Ciclosporin wurde als wirksame Therapie bei zusätzlicher Verabreichung mit Antihistaminika in mehreren Studien bestätigt. In den Studien wurden Dosierungen von 4 mg/kg KG oder weniger eingesetzt [36]. Die Anwendungszeit sollte drei Monate nicht überschreiten. Das Medikament ist nicht für die Urtikaria zugelassen. Wir sehen Ciclosporin A daher als Off-Label-Medikation für den Einsatz bei Therapieversagern der aufgezeigten Therapieoptionen bei der chronischen Urtikaria an.

Interessenkonflikt

Christian Termeer ist oder war als Berater und/oder Redner für folgende Firmen tätig: Almirall Hermal, Novartis, Leo Pharma, Biofrontera. Petra Staubach ist oder war als Berater und/oder Redner für folgende Firmen tätig: AbbVie, Procter & Gamble, MSD, Novartis, Leti, Shire, Pohl-Boskamp und Viropharma. Hjalmar Kurzen ist oder war als Berater und/oder Redner für folgende Firmen tätig: Novartis, AbbVie, Dr. Pflieger, Almirall Hermal und Janssen-Cilag. Klaus Strömer ist oder war als Berater und/oder Beiratsmitglied für folgende Firma tätig: Novartis. Rolf Ostendorf ist oder war als Berater und/oder Redner für folgende Firmen tätig: Novartis, Leo und Biofrontera. Marcus Maurer ist oder war als Berater und/oder Redner für folgende Firmen tätig: Almirall Hermal, FAES, Genentech, GSK, Merckle Recordati, Novartis, Sanofi Aventis, MSD, UCB und Uriach.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Marcus Maurer
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Charitéplatz 1
10117 Berlin

E-Mail: marcus.maurer@charite.de

Literatur

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI(GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868–87.
- Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 971–8.
- Wedi B, Wiczorek D, Raap U, Kapp A. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 997–1009.
- Weller K, Viehmann K, Bräutigam M et al. Cost-intensive, time-consuming, problematic? How physicians in private practice experience the care of urticaria patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 341–7.
- Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A et al. EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64: 1715–21.
- Maurer M, Magerl M. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 663–72.
- Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R et al. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: A prospective trial. *Allergy* 2010; 65: 78–83.
- Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008; 63: 777–80.
- Weller K, Groffik A, Magerl M et al. Development, validation and initial results of the angioedema activity score (AAS). *Allergy* 2013; 68: 1185–92.
- Baiardini I, Braido F, Bindslev-Jensen C et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA²LEN taskforce position paper. *Allergy* 2011; 66: 840–4.
- Weller K, Groffik A, Magerl M et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012; 67: 1289–98.
- Weller K, Groffik A, Church MK et al. Development and validation of the urticaria control test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1365–72.
- Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S et al. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients. *Br J Dermatol* 2007; 157: 803–4.
- Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T et al. 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.
- Zuberbier T, Munzberger C, Hausteil U et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996; 193: 324–7.
- Okubo Y, Shigoka Y, Yamazaki M, Tsuboi R. Double dose of cetirizine hydrochloride is effective for patients with urticaria resistant: a prospective, randomized, non-blinded, comparative clinical study and assessment of quality of life. *J Dermatol Treat* 2013; 24: 153–60.
- 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.
- Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T et al. 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.
- Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P et al. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H1-antihistamine dose escalation. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1095–9.
- Finn AF, Jr., Kaplan AP, Fretwell R et al. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1071–8.
- Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allerg Asthma Im* 2000; 84: 517–22.
- Godse KV, Nadkarni NJ, Jani G, Ghatge S. Fexofenadine in higher doses in chronic spontaneous urticaria. *Indian J Dermatol* 2010; 1: 45–6.
- Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Ianos S et al. Rupatadine urticaria study G. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy* 2007; 62: 539–46.

- 24 Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T et al. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 223–8.
- 25 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: 1088–91.
- 26 Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F et al. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy* 2007; 62: 1465–8.
- 27 Krause K, Spohr A, Zuberbier T et al. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy* 2013; 68: 921–8.
- 28 Kaplan A, Ledford D, Ashby M et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 101–9.
- 29 Maurer M, Altrichter S, Bieber T et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyreoperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 202–9.
- 30 Saini SS, Rosen KE, Hsieh HJ et al. A randomized, placebo-controlled, rose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 567–73.
- 31 Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *New Engl. J Med* 2013; 368: 924–35.
- 32 Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1-antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015; 135(1): 67–75.
- 33 von Websky A, Reich K, Steinkraus V, Breuer K. Complete remission of severe chronic recurrent angioedema of unknown cause with omalizumab. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 677–8.
- 34 Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci* 2014; 73: 57–62.
- 35 de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC et al. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 10: 24.
- 36 Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic “idiopathic” urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365–72.