

S3-Leitlinie Urtikaria

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) unter Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizer Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA) und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

Die Leitlinie besteht aus zwei Abschnitten, die ursprünglich als separate Leitlinien angemeldet wurden, da sie auf einer Übersetzung und Bearbeitung der englischen Originale beruhen, die separat publiziert wurden. Für die deutsche Version wurden diese unter einem Titel zusammengefasst, die

Abschnitte jedoch unverändert übernommen. Beide Abschnitte sind von derselben Autorengruppe gleichzeitig bearbeitet worden, aber die Autoreihenfolge der Abschnitte differiert, um die unterschiedlichen Involvierungen der Arbeitsschritte zu dokumentieren.

Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie*

TORSTEN ZUBERBIER¹, WERNER ABERER², KNUT BROCKOW³, JÜRGEN GRABBE⁴, ECKARD HAMELMANN⁵, KARIN HARTMANN⁶, THILO JAKOB⁷, HANS F. MERK⁸, MARKUS OLLERT³, FRANZISKA RUËFF⁹, PETER SCHMID-GRENDELMEIER¹⁰, PETRA STAUBACH¹¹, INGRID VOIGTMANN¹², BETTINA WEDI¹³, MARCUS MAURER¹

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; ⁷Universitäts-Hautklinik, 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; ¹⁰Allergiestation, Dermatologische 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

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, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schünemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B, Maurer M. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417–26

Entwicklungsstufe

S3

AWMF-Leitlinien-
Register-Nummer

013/028

Stand

1. April 2011

Classification and diagnosis of urticaria: German language version of the international S3-guideline**Schlüsselwörter**

Konsensus – Diagnostik – Leitlinie – Urtikaria – Quaddel – Angioödem

Key words

Consensus – diagnosis – guideline – urticaria – wheal – angioedema

Zusammenfassung

Urtikaria ist eine häufige Erkrankung. Die Lebenszeitprävalenz für Urtikaria liegt bei nahezu 20%. Urtikaria verursacht nicht nur eine Einschränkung der Lebensqualität, sondern beeinflusst auch die Leistungsfähigkeit bei der Arbeit und in der Schule und zählt daher zur Gruppe der schweren allergischen Erkrankungen. Diese Leitlinie umfasst die Definition und Klassifikation der Urtikaria unter Einbeziehung der wesentlichen Fortschritte in der Erforschung der Ursachen, auslösenden Faktoren und Pathomechanismen dieser Erkrankung. Darüber hinaus befasst sie sich mit evidenzbasierten Strategien zur ökonomischen Diagnostik der verschiedenen Unterformen der Urtikaria. Die optimale Therapie der Urtikaria ist von enormer Wichtigkeit für die Patienten und sehr komplex. Sie wird daher in einer separaten Leitlinie behandelt. Diese deutschsprachige Leitlinie wurde auf der Basis der internationalen englischsprachigen, durch die UEMS (European

Summary

Urticaria is a frequent disease. The life-time prevalence for urticaria is approximately 20%. Urticaria not only causes a decrease in quality of life, but also affects performance at work and school and, as such, is a member of the group of severe allergic diseases. This guideline covers the definition and classification of urticaria, taking into account the recent progress in identifying its causes, eliciting factors, and pathomechanisms. In addition, it outlines evidence-based approaches to economical diagnosis for different subtypes of urticaria. The correct management of urticaria, which is of paramount importance for patients, is very complex and is consequently covered in a separate guideline. This German language guideline was prepared on the basis of the international English language guideline, which was acknowledged by

Einleitung

Diese Leitlinie ist das Ergebnis einer Podiumsdiskussion während des 3. Internationalen Meetings zur Urtikaria, der „Urticaria 2008“. Die „Urticaria 2008“ ist eine gemeinsame Initiative von EAACI, GA²LEN, EDF und WAO. Als Mitglieder des Gremiums haben die Autoren ihre Vorschläge vor dem Treffen vorbereitet. 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) und mit den bestehenden Konsensusberichten des 1. und des 2. Symposiums im Jahr 2000

Union of Medical Specialists) anerkannten Leitlinie unter besonderer Berücksichtigung der medizinischen Gegebenheiten im deutschsprachigen Raum erstellt. Diese Leitlinie ist zusammen mit der Schwesterleitlinie zur Therapie 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 Allergy 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). Zum ersten Mal wurde hier, bei ausreichender Beweislage, die Grading-of-Recommendations-Assessment-Development-and-Evaluation(GRADE)-Methode mit Modifikationen so weit möglich verwendet.

UEMS (European Union of Medical Specialists), taking into account medical conditions in the German language area. This guideline, together with its sister guideline on the management of urticaria, is the result of a consensus reached during a panel discussion at the 3rd International Consensus Meeting on Urticaria, “Urticaria 2008”, 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). For the first time, given that evidence was sufficient, the Grading-of-Recommendations-Assessment-Development-and-Evaluation(GRADE)-Method was used here as far as possible.

und 2004 abgeglichen [51, 53]. Im Vorfeld erarbeitete Änderungsvorschläge wurden dann von den Podiumsmitgliedern und den Teilnehmern des Treffens im Detail besprochen, ein Konsensus wurde, wo erforderlich, mittels eines einfachen Abstimmungssystems erzielt. Die Teilnahme von über 200 Urtikaria-Spezialisten aus 33 Ländern garantiert in diesem Konsensus, dass regionale Unterschiede in europäischen und weltweiten Ansichten berücksichtigt sind.

Die Vielzahl unterschiedlicher Urtikaria-Unterformen, die bisher identifiziert wurden, spiegelt unter anderem unser wachsendes Verständnis für die Ursachen und auslösenden Faktoren der Urti-

karia sowie ihrer molekularen und zellulären Pathomechanismen wider. Ziel dieser Leitlinie ist es, eine aktuelle Definition und Klassifikation der Urtikaria zu erstellen, um damit die Interpretation uneinheitlicher Daten aus verschiedenen Zentren bezüglich der auslösenden Faktoren und des therapeutischen Ansprechens der Unterformen der Urtikaria zu erleichtern. Darüber hinaus gibt diese Leitlinie Empfehlungen für das diagnostische Vorgehen bei den häufigsten Unterformen der Urtikaria.

Während des internationalen Konsensustreffens am 4. und 5. Dezember 2008 in Berlin waren die deutschsprachigen Leitlinienautoren im Panel oder im Auditorium vertreten. Parallel und im Anschluss zu diesem Treffen erfolgte eine erste Sitzung der Autoren zur Erstellung der deutschsprachigen Leitlinie. Folgetreffen fanden am 30. April 2009 während der DDG-Tagung in Dresden sowie am 3. September 2009 während des Allergiekongresses in Berlin statt. Die deutschsprachige Leitlinie orientiert sich an der internationalen und wird für den deutschsprachigen Raum als S3-Leitlinie erarbeitet, kommentiert und adaptiert.

Definition

Urtikaria ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Allen Formen und Unterformen der Urtikaria ist ein charakteristisches Hautreaktionsmuster gemein, nämlich die Entwicklung von Quaddeln und/oder Angioödem. Die Urtikaria muss von anderen Erkrankungen abgegrenzt werden, bei denen

Quaddeln als ein Symptom neben anderen auftreten können, wie z. B. bei akuter Anaphylaxie.

Klinisches Erscheinungsbild

Die Urtikaria ist charakterisiert durch das plötzliche Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödem (Abb. 1).

Eine Quaddel hat drei typische Merkmale:

- eine oberflächliche Schwellung der Haut unterschiedlicher Größe, fast immer umgeben von einem Erythem
- Juckreiz oder selten auch Brennen
- Flüchtigkeit, wobei sich das Erscheinungsbild der Haut innerhalb von 1–24 Stunden wieder normalisiert.

Das Angioödem ist charakterisiert durch:

- eine plötzliche, ausgeprägte Schwellung der tieferen Dermis und Subkutis
- manchmal Schmerzen, nur selten Juckreiz
- häufige Beteiligung der Schleimhäute
- eine Rückbildung, die mit bis zu 72 Stunden länger dauert als bei Quaddeln.

Histologische und laborchemische Aspekte

Histologisch zeigt die klassische flüchtige Quaddel ein Ödem in der oberen und mittleren Dermis mit einer Erweiterung postkapillärer Venolen und lymphatischer Gefäße in der oberen Dermis. Beim Angioödem zeigen sich ähnliche Veränderungen vor allem in der tieferen Dermis und Subcutis. Von Quaddeln betroffene Haut zeigt nahezu immer eine Hochregulierung endothelialer Adhäsionsmoleküle und ein gemischt-entzündliches perivaskuläres Infiltrat variabler Intensität, das aus Neutrophilen und/oder Eosinophilen, Makrophagen und T-Zellen besteht [23]. Auch ein leichter bis moderater Anstieg der Mastzellen wird von einigen Autoren beschrieben. Bei der Druckurtikaria ist das Infiltrat klassischerweise in der mittleren bis tieferen Dermis lokalisiert. Bei manchen Unterformen der Urtikaria wurde eine Hochregulierung von Adhäsionsmolekülen [55] und eine veränderte Zytokinexpression auch in der unbeeinträchtigten Haut beobachtet [25].

Verschiedene Forschergruppen haben bei manchen Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria im Blutbild eine Blutbasopenie beschrieben und festgestellt, dass die Basophilen eine Inhibition der IgE-Rezeptor-vermittelten Histaminfreisetzung durch Anti-IgE aufweisen. Basophile wurden bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria in läsionaler und in nichtläsionaler Haut nachgewiesen. Die Remission der chronischen spontanen Urtikaria geht einher mit einem Anstieg der Basophilen im Blut und der IgE-Rezeptor-vermittelten Histamin-ausschüttung [13, 18].

Diese Beobachtungen unterstreichen die komplexe Pathogenese der Urtikaria, die viele Merkmale

Verwendete Abkürzungen

AAE	Erworbenes Angioödem mit C1-Esterase-Inhibitordefizienz
ASST	Autologous serum skin test
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
CU	Chronische Urtikaria
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
HAE	Hereditäres Angioödem
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Q2oL	Quality of Life Questionnaire
UAS	Urtikaria-Aktivitäts-Score
UEMS	European Union of Medical Specialists
UNEV	Urticaria Network
WAO	World Allergy Organization

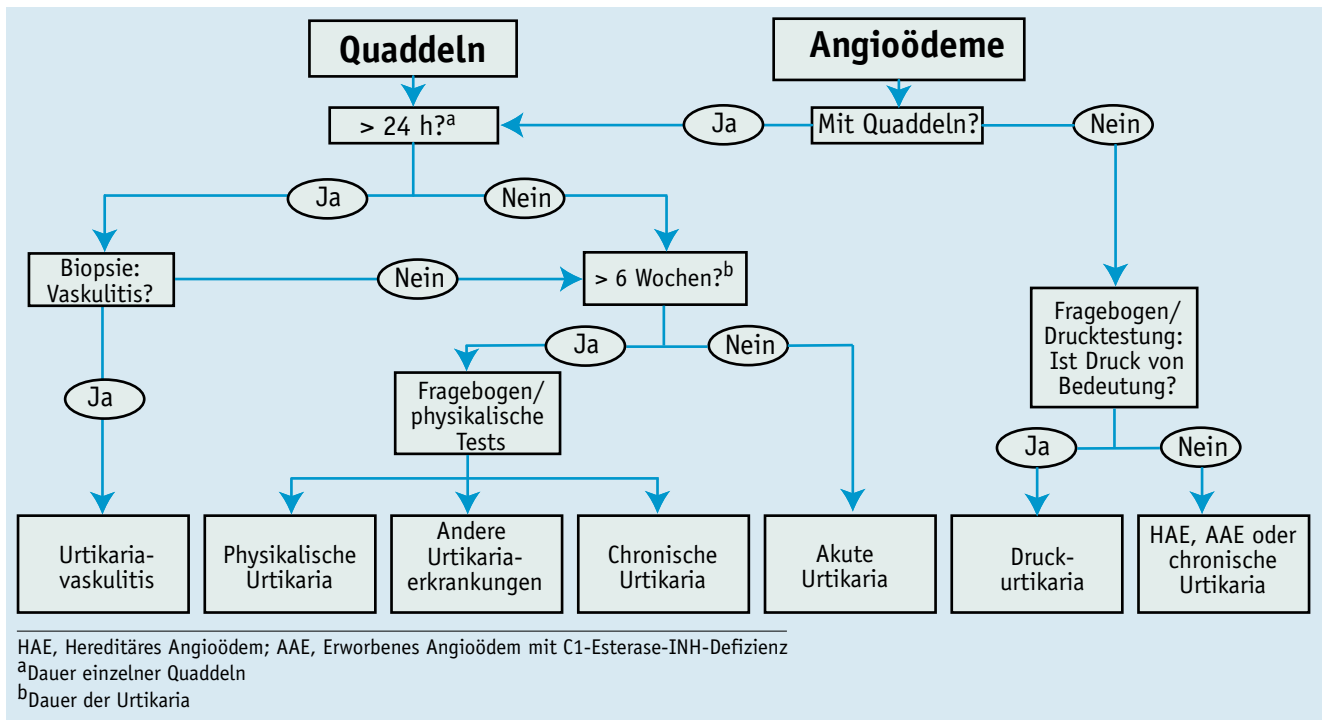


Abbildung 1. Differenzialdiagnosen urtikarieller Symptome

aufweist, die über die bloße Ausschüttung von Histamin aus Mastzellen hinausgehen [20, 29]. Diese Veränderungen sieht man auch bei einer Vielzahl entzündlicher Reaktionen. Sie sind somit nicht spezifisch oder von diagnostischer Bedeutung. Eine Suche nach spezifischeren histologischen Markern für die unterschiedlichen Unterformen der Urtikaria wäre wünschenswert.

Klassifizierung der Urtikaria auf der Basis ihrer Dauer, Häufigkeit und Ursache

Das Spektrum der klinischen Manifestation der verschiedenen Urtikariaerkrankungen ist sehr breit. Zusätzlich können bei ein- und demselben Patienten zwei oder mehr Urtikariaunterformen gleichzeitig vorliegen. Tabelle 1 zeigt eine Einteilung für den klinischen Gebrauch. Bei der spontanen Urtikaria, bei der die Quaddeln und/oder Angioödeme ohne externe, für Arzt und Patienten offensichtliche Stimuli auftreten, wird zwischen akuter spontaner Urtikaria (< 6 Wochen Dauer) und chronischer spontaner Urtikaria (> 6 Wochen Dauer) unterschieden. Es sollte beachtet werden, dass die gebräuchliche Abkürzung „chronische Urtikaria (CU)“ bestehen bleibt, auch wenn die genaue Bezeichnung aus Gründen der Klassifikation in „chronische spontane Urtikaria“ geändert wurde.

Die Urticaria pigmentosa (kutane Mastozytose), die Urtikariavaskulitis, die familiäre Kälteurtikaria und das nichthistaminerge Angioödem (wie z. B.

beim hereditären oder erworbenen C1-Esterase-Inhibitor-Mangel) werden wegen ihrer anders gelagerten Pathomechanismen nicht länger zu den Urtikariaunterformen gezählt. Sie sind jedoch wichtige Differenzialdiagnosen und daher in Tabelle 2 aufgelistet. Quaddeln sind Merkmale für einige Syndrome (Tabelle 2).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Bewertung der Urtikaria nach deren Krankheitsaktivität. Bei der physikalischen, cholinergischen und anstrengungsinduzierten Urtikaria/Anaphylaxie sollte die Schwelle der auslösenden Faktoren bestimmt werden, so z. B. die kritische Schwellentemperatur bei Kälteurtikaria. Diese Schwellenbestimmungen erlauben es sowohl dem Patienten als auch dem behandelnden Arzt, die Krankheitsaktivität und den Behandlungserfolg einzuschätzen. Für die akute und chronische spontane Urtikaria ist die Bestimmung der Krankheitsaktivität wesentlich komplexer. Es wurden verschiedene Bewertungssysteme entwickelt, bei denen Punkteskalen von 0–3 oder bis zu 10 verwendet wurden. Dazu wird ein einheitliches und einfaches Einteilungssystem, der Urtikaria-Aktivitäts-Score (UAS), empfohlen. Der Gebrauch des UAS ermöglicht den Vergleich von Studienergebnissen unterschiedlicher Zentren. Der UAS (Tabelle 3) basiert auf der Beurteilung charakteristischer Urtikariasymptome (Quaddeln und Juckreiz). Er ist für die Evaluation der Krankheitsaktivität bei Patienten mit spontaner Urtikaria geeignet. Zwischenzeitlich

wurde der Score validiert [40]. Da sich Urtikariasymptome häufig in ihrer Intensität ändern, ist es zur Bestimmung der Gesamtkrankheitsaktivität nützlich, dass die Patienten mittels des UAS die Symptome einige Tage in Folge dokumentieren. Der UAS, d. h. die Summe der Scores von sieben aufeinanderfolgenden Tagen, sollte in der klinischen Praxis zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und des Behandlungserfolges bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria routinemäßig angewandt werden. Darüber hinaus ist für die chronische spontane Urtikaria mit dem Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q_{2oL}) ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität verfügbar. Der CU-Q_{2oL} wurde in verschiedenen Sprachen validiert und sollte zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei CU-Patienten verwendet werden [4, 36, 38, 46].

Mögliche Mechanismen der Urtikaria

In den letzten beiden Jahrzehnten wurden viele Versuche unternommen, um die unterschiedlichen Formen und Unterformen der Urtikaria zu identifizieren, insbesondere die der chronischen spontanen Urtikaria (zusammengefasst in [33, 54]). Für die chronische spontane Urtikaria als Ursache wurden u. a. chronische Infektionen (wie z. B. *Helicobacter pylori*), nicht allergische Hypersensitivitätsreaktionen auf Lebensmittel und Medikamente (Pseudoallergien) sowie Autoreaktivität einschließlich Autoimmunität (bedingt durch Autoantikörper) beschrieben [7, 11, 16, 26, 28, 48–50, 52]. Das Konzept der Autoimmunurtikaria wird zunehmend anerkannt, muss jedoch noch abschließend definiert werden. Allerdings bestehen in unterschiedlichen Studien beträchtliche Variationen in der Häufigkeit der zugrunde liegenden Ursachen. Dies könnte auf Unterschiede in der Patientenauswahl zurückzuführen sein, hebt aber nochmals die Notwendigkeit für einen Konsensus in der Klassifikation der Urtikaria hervor, damit zukünftig Vergleiche zwischen den Studienergebnissen verschiedener Zentren ermöglicht werden.

Diagnostik der Urtikaria

Die Urtikaria ist mit einer großen Belastung für die Patienten verbunden [36]. Die Reduktion der individuellen Leistungsfähigkeit um 20–30% führt zu erheblichen direkten und indirekten Kosten [12] für das Gesundheitswesen und hat somit beträchtlichen Einfluss auf die Sozialwirtschaft. Wegen der Heterogenität der Urtikaria und ihrer vielen Unterformen sollte zunächst eine Basisuntersuchung durchgeführt werden. Diese sollte eine gründliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung und den Ausschluss bedeutsamer systemischer Erkrankungen durch Labortests umfassen (Tabelle 4). Für die Identifikation

Tabelle 1. Klassifikation der Urtikariaerkrankungen

Formen	Unterformen	Definition
Spontane Urtikaria	Akute spontane Urtikaria	Spontane Quaddeln und/oder Angioödeme < 6 Wochen
	Chronische spontane Urtikaria	Spontane Quaddeln und/oder Angioödeme > 6 Wochen
	Kältekontakturtikaria	Auslösender Faktor: kalte Gegenstände/Luft/Flüssigkeiten/Wind
Physikalische Urtikaria	Verzögerte Druckurtikaria	Auslösender Faktor: statischer Druck (Quaddeln treten mit 3–12 Stunden Latenz auf)
	Wärmekontakturtikaria	Auslösender Faktor: lokalisierte Wärme
	Lichturtikaria	Auslösender Faktor: UV- und/oder sichtbares Licht
	Urticaria factitia/symptomatischer urtikarieller Dermographismus	Auslösender Faktor: Scherkräfte (Quaddeln treten nach 1–5 Minuten auf)
	Vibratorische Urtikaria/Angioödem	Auslösender Faktor: Vibrationen, z. B. Presslufthammer
Weitere Urtikariatypen	Aquagene Urtikaria	Auslösender Faktor: Wasser
	Cholinergische Urtikaria	Auslösung durch Erhöhung der Körpertemperatur, verursacht z. B. durch Anstrengung oder scharfe Speisen
	Kontakturtikaria	Auslösung durch Kontakt mit urtikariogenen Substanzen
	Anstrengungsinduzierte Urtikaria/Anaphylaxie	Auslösender Faktor: körperliche Anstrengung, ggf. plus Nahrungsmittelaufnahme

Tabelle 2. Differenzialdiagnosen von Urtikariaerkrankungen und Syndromen, bei denen Quaddeln bzw. Angioödeme auftreten

Differenzialdiagnosen von Urtikariaerkrankungen

- Urticaria pigmentosa (Mastozytose)
- Urticariavaskulitis
- Familiäre Kälteurtikaria (Vaskulitis)
- Nicht histaminerge Angioödeme wie HAE, AAE

Syndrome, die mit Urtikaria/Angioödem einhergehen können

- | | |
|----------------------|--|
| Muckle-Wells-Syndrom | <ul style="list-style-type: none"> — Progrediente Innenohrschwerhörigkeit — Rezidivierende urtikarielle Exantheme — Fieberschübe — Gelenk- und Muskelschmerzen |
| Schnitzler-Syndrom | <ul style="list-style-type: none"> — Monoklonale Gammopathie — Rezidivierende Fieberschübe — Knochenschmerzen |
| Gleich-Syndrom | <ul style="list-style-type: none"> — Episodisches Angioödem — IgM-Gammopathie — Eosinophilie |

HAE, Hereditäres Angioödem; AAE, Erworbenes Angioödem mit C1-Esterase-INH-Defizienz

Tabelle 3. Bestimmung der Erkrankungsaktivität bei Patienten mit spontaner Urtikaria mittels Urtikaria-Aktivitäts-Score (UAS)

Score*	Quaddeln (Q)	Juckreiz
0	0 = keine	0 = kein
1	1 = leicht (< 20 Q/24 h)	1 = leicht (vorhanden, doch nicht störend)
2	2 = mittel (20–50 Q/24 h)	2 = mittel (störend, aber keine wesentliche Beeinflussung der täglichen Aktivitäten oder des Schlafs)
3	3 = stark (> 50 Q/24 h oder große konfluierende Flächen)	3 = stark (schwerer Juckreiz, der die täglichen Aktivitäten oder den Schlaf wesentlich beeinflusst)

*Summe der Scores: 0–6 pro Tag, d. h. 0–42 pro Woche (= UAS7); Angioödeme sollten separat erfasst werden.

zugrunde liegender Ursachen bei der chronischen spontanen Urtikaria sind orale Provokationstests und die Erhebung von Laborparametern hilfreich (Tabelle 4). Dieses Vorgehen ist bei physikalischen und anderen induzierbaren Urtikariaformen nicht zielführend. Ausführliche Untersuchungen sollten hier nur im Einzelfall durchgeführt werden, wenn beispielsweise die Erstuntersuchung einen Hinweis auf eine mögliche Ursache erbracht hat. Eine ausführliche Diagnostik bei chronischer spontaner Urtikaria, die gezielt auf die Identifikation der zugrunde liegenden Ursachen hinarbeitet, sollte bei solchen Patienten erfolgen, die unter schweren und/oder persistierenden Urtikariasymptomen leiden (Tabelle 4).

Die wichtigste diagnostische Maßnahme ist eine gründliche Anamnese, die alle möglichen Ursachen und auslösenden Faktoren der Urtikaria berücksichtigt [52] (Tabelle 5). Der zweite Schritt ist die körperliche Untersuchung des Patienten. Sie sollte eine Überprüfung des Dermographismus beinhalten [34]. Weitere diagnostische Schritte sollten von der Art der Urtikaria abhängig sein. Sie sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Von intensiven und kostenträchtigen allgemeinen Screening-Programmen wird abgeraten. Eine Typ-1-Allergie ist als Ursache der chronischen spontanen Urtikaria bei Patienten mit täglichen oder fast täglichen Symptomen sehr selten, sollte aber bei Patienten mit intermittierenden Symptomen abgeklärt werden. Hingegen können nicht-allergische Hypersensitivitätsreaktionen auf Nahrungsmittel und Nahrungsmittelzusatzstoffe bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria und persistierenden Beschwerden eine Rolle spielen. Nahrungsmittelexpositionstests sollte eine geeignete Eliminationsdiät vorausgehen. Bei anstrengungsinduzierter Urtikaria/Anaphylaxie sollten sowohl die allergischen als auch die nichtallergischen Hypersensitivitätsreaktionen gegen Nahrungsmittel, ins-

besondere Typ-1-Allergien gegenüber Weizen und Gliadin, als auch unspezifische Reaktionen gegenüber Alkohol in Betracht gezogen werden. Chronisch persistierende bakterielle, virale oder parasitäre Infektionen wie z. B. durch *Helicobacter pylori*, Streptokokken, Staphylokokken, Yersinien, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Hepatitisvirus*, Norovirus, Parvovirus B19, *Entamoeba* spp. oder *Blastocystis* spp. werden verdächtigt, urtikarielle Symptome bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria zu verursachen. Die Häufigkeit und Relevanz infektiöser Erkrankungen variiert zwischen verschiedenen Patientengruppen und geografischen Regionen. Zum Beispiel wird *Anisakis simplex*, ein Fadenwurm, als mögliche Ursache für rezidivierende akute spontane Urtikaria in Gebieten der Welt diskutiert, in denen häufig ungekochter Fisch gegessen wird [17]. Die Relevanz von Zahn- und HNO-Infektionen scheint zwischen verschiedenen Patientengruppen zu variieren. Um klare Empfehlungen bezüglich der Rolle von Infektionen geben zu können, sind weitere Studien erforderlich. Die früheren Empfehlungen zugunsten eines Screenings nach malignen Erkrankungen bei chronischer spontaner Urtikaria werden nicht länger aufrechterhalten, da sich keine Evidenz bezüglich der Korrelation zwischen Neoplasien und Urtikaria zeigte.

Die Diagnose autoreaktiver Urtikaria beruht auf dem Ergebnis des autologen Serumtests (ASST, Autologous Serum Skin Test). Der ASST weist Histamin freisetzende Serumfaktoren nach. Bei einem Teil der ASST-positiven Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria scheinen dies Histamin freisetzende Autoantikörper zu sein. Die Durchführung des ASST erfolgt wie im aktuellen GA²LEN-Positionspapier beschrieben [30]. Patienten mit autoreaktiver Urtikaria weisen eine positive Reaktion im ASST auf und stellen eine Unterform der chronischen spontanen Urtikaria dar, die sich durch ihren langen Verlauf, die Schwere der Beschwerden, die Assoziation mit Autoimmunerkrankungen und andere Besonderheiten von anderen Unterformen der chronischen spontanen Urtikaria unterscheidet [1–3, 9, 10, 15, 19, 22, 27, 35, 37, 41, 44, 47]. Im Gegensatz zu der Mehrzahl der bisher publizierten Studien zeigten einige Untersuchungen eine relativ hohe Prävalenz positiver ASST-Reaktionen, so bei 30–50% der erwachsenen Patienten mit allergischen als auch nichtallergischen Atemwegssymptomen, bis hin zu 80% bei Kindern [9, 22, 27, 35, 47]. In zwei dieser Studien zeigte sich auch bei 40–45% der gesunden Kontrollgruppe ein positiver ASST, obwohl jene Kriterien zur Definition einer positiven Testreaktion übernommen wurden, die eigentlich für chronische Urtikaria validiert wurden. Die Bedeutung dieser Diskrepanz ist unklar.

Der ASST sollte mit äußerster Sorgfalt durchgeführt werden, da Infektionen übertragen werden könnten, wenn Patienten versehentlich mit Fremdserum getestet werden. Weiter kann mittels In-vitro-Tests die Histaminfreisetzung von Basophilen be-

stimmt werden. Auf diese Technik wird in einem separaten EAACI/GA²LEN-Positionspapier näher eingegangen [30].

Bei der physikalischen Urtikaria zielt die Routinediagnostik hauptsächlich auf die Identi-

Tabelle 4. Empfohlene Diagnostik bei häufigen Urtikariaformen

Urtikariaform	Unterform	Empfohlene Routinediagnostik	Vorgeschlagenes erweitertes Diagnostikprogramm ^a zur Identifikation von Ursachen, von auslösenden Faktoren und/oder zum Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen (wenn indiziert)
Spontane Urtikaria	Akute spontane Urtikaria	Keine	Keine ^b
	Chronische spontane Urtikaria	Abgestuftes Vorgehen: — Allgemeinärztliche/hausärztliche Diagnostik (Basisdiagnostik) — Differenzialblutbild ^d und BSG ^d oder CRP ^d — Meiden potenzieller Auslöser, z. B. NSAID	Untersuchung auf: 1. Infektiöse Erkrankungen/entzündliche Prozesse (z. B. <i>H. pylori</i>) 2. Typ-1-Allergien ^c 3. Funktionelle Autoantikörper 4. Schilddrüsenhormone und Autoantikörper 5. Physikalische Urtikaria und andere induzierbare Unterformen der Urtikaria mittels Hauttests inklusive physikalischer Tests 6. Nahrungsmittel-Intoleranz mittels pseudoallergenarmer Diät für drei Wochen ^e 7. Mastozytose mittels Bestimmung der Serum-Tryptase ^{c,d} 8. Autoreaktivität mittels ASST 9. Hautbiopsie ^c aus Quaddel
Physikalische Urtikaria	Kältekontakturtikaria	Kälteprovokationstest mit Bestimmung der Schwelle (Eiswürfel, TempTest®, kaltes Wasser, kalter Wind)	Differenzialblutbild und BSG oder CRP, Kryoproteine, Ausschluss anderer Erkrankungen, v. a. infektiöser Genese
	Verzögerte Druckurtikaria	Drucktest (0,2–1,5 kg/cm ² für 10 und 20 min)	Keine
	Wärmekontakturtikaria	Wärmeprovokationstest mit Bestimmung der Schwelle (warmes Wasser, TempTest®)	Keine
	Lichturtikaria	UV und sichtbares Licht verschiedener Wellenlängen	Ausschluss anderer lichtinduzierter Dermatosen
	Urticaria factitia/symptomatischer urtikarieller Dermographismus	Bestimmung Dermographismus	Differenzialblutbild und BSG oder CRP
Weitere Urtikariatypen	Aquagene Urtikaria	Nasse körperwarme Kompresse für 20 Minuten	Keine
	Cholinergische Urtikaria	Anstrengungstest und heißes Bad	Keine
	Kontakturtikaria	Prick-/Epikutantest mit Ablesung nach 20 min	Keine
	Anstrengungsinduzierte Urtikaria/Anaphylaxie	Entsprechend der Anamnese Anstrengungstest mit/ohne Nahrungsmittelaufnahme	Keine

BSG, Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP, C-reaktives Protein; NSAID, „nonsteroidal anti-inflammatory drugs“; ASST, Autologer Serumtest, „autologous serum skin test“)

^aAbhängig vom mutmaßlichen Auslöser;

^bSofern nicht durch Patientengeschichte ausdrücklich empfohlen, z.B. bei Verdacht auf eine allergische Reaktion;

^cNur bei spezifischem Verdacht, siehe auch AWMF-Leitlinie „Mastozytose“ 013/058, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/> und Referenz [24];

^dAls Hinweis auf eine schwere systemische Erkrankung;

^eSiehe auch AWMF-Leitlinie „Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe“ 061/005, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/> und Referenz [43]

Tabelle 5. Bestandteile einer gründlichen Anamnese als wichtigster diagnostischer Maßnahme

1. Zeitpunkt der Erstmanifestation der Erkrankung
2. Häufigkeit und Bestehensdauer der Quaddeln
3. Tägliche Schwankungen
4. Auftreten in Beziehung zum Beruf, Wochenende, Urlaub oder zu Auslandsaufenthalten
5. Form, Größe und Verteilung der Quaddeln
6. Assoziierte Angioödeme
7. Assoziierte subjektive Symptome wie z. B. Juckreiz oder Schmerz
8. Familien- und Eigenanamnese bezüglich der Urtikaria, Atopie
9. Frühere oder aktuelle Allergien, Infektionen, innere Erkrankungen oder andere mögliche Ursachen
10. Psychosomatische und psychiatrische Erkrankungen
11. Chirurgische Implantate und Ereignisse während Operationen
12. Gastrointestinale Probleme (Stuhlgang, Flatulenz)
13. Auslösung durch physikalische Reize oder Anstrengung
14. Gebrauch von Medikamenten (NSAID, Injektionen, Impfungen, Hormone, Laxantien, Ohr- und Augentropfen und andere Heilmittel)
15. Beobachtete Korrelation mit Nahrungsmitteln
16. Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus
17. Rauchgewohnheiten
18. Art der Tätigkeit
19. Hobbys
20. Stress
21. Lebensqualität in Bezug auf Urtikaria und emotionale Belastung
22. Frühere Therapien und Ansprechen auf Therapie

nach [51]

fizierung der Urtikariaunterform ab. Dies geschieht mit Hilfe geeigneter physikalischer Provokationstestungen. Die Bestimmung von Reizschwellen erlaubt darüber hinaus eine Beurteilung der Schwere der Erkrankung und des Therapieansprechens. Für die meisten Unterformen der physikalischen Urtikaria existieren keine validierten Werkzeuge zur Provokationstestung. Ausnahmen sind die Kälteurtikaria, für die ein Provokationstestgerät (Temp-Test[®]) verfügbar ist [39, 45], und der symptomatische Dermographismus/Urticaria facticia, für dessen Testung ein Dermographometer [34] entwickelt wurde [31]. Bei anderen physikalischen Urtikariaformen oder der cholinergischen Urtikaria sollten abgestufte Provokationstests mit in der Praxis verfügbaren Methoden (z. B. der Ergometerprovokation bei cholinergischer Urtikaria) innerhalb der Einrichtung weitestmöglich standardisiert werden, um intraindividuelle Vergleiche der Krankheits-

aktivität zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Erkrankung zu ermöglichen [34].

Diagnostik bei Kindern

Eine Urtikaria kann in allen Altersgruppen auftreten. Die Ursachen für eine chronische spontane Urtikaria im Kindesalter sind die gleichen wie bei Erwachsenen, aber unterscheiden sich in ihrer Häufigkeit [14, 21, 32].

Bei Kindern sollte deshalb der gleiche diagnostische Ansatz wie bei Erwachsenen verfolgt werden, auch wenn generell weitere epidemiologische Studien bei Kindern für die Untersuchung der im Kindesalter relevanten Ursachen bzw. Auslöser notwendig sind [5, 42].

Notwendigkeit für weitere Forschung

Urtikariaerkrankungen bedürfen weitergehender Erforschung, die folgende Aspekte berücksichtigen, sich aber nicht auf diese beschränken sollte:

- Epidemiologie der Urtikaria (Auftreten, Entwicklung, Persistenz)
- sozio-ökonomische Folgen
- Identifizierung von mastzell-/basophilenaktivierenden Faktoren
- standardisierte Vorgehensweisen zur Testung der physikalischen Urtikaria
- standardisiertes Vorgehen zur Testung von Serumautoreaktivität bei chronischer spontaner Urtikaria
- Bestimmung der minimalen bedeutsamen Differenz (minimal important difference) für Instrumente zur Bestimmung relevanter Veränderungen (z. B. UAS, CU-Q₂oL)
- Einbeziehung des Angioödems in das Scoring-system.

Empfehlungen und Vorschläge zur Diagnostik der Urtikaria

Die Autoren der Leitlinie haben die Worte „wir empfehlen ausdrücklich“ für starke Empfehlungen und „wir schlagen vor“ für schwache Empfehlungen gewählt, um bei der gleichen Methodik zu bleiben, die für die Entwicklung des „Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update“ verwendet wurde [6].

- Wir empfehlen ausdrücklich, sich eng an die Definitionen der Urtikaria und ihrer Unterformen in dieser Leitlinie zu halten, um Missverständnisse in der Patientenversorgung und auch in Publikationen zu vermeiden.
- Wir empfehlen ausdrücklich die Anwendung der Klassifikation der Urtikaria (Tabelle 1) in der klinischen Forschung, in Publikationen und in der täglichen Praxis.
- Wir schlagen den Gebrauch des UAS bei Patienten mit spontaner Urtikaria in der täglichen Routine

vor, um die Aktivität der Urtikaria und das therapeutische Ansprechen zu erfassen.

- Weiterhin empfehlen wir ausdrücklich, diesen validierten Score in klinischen Studien anzuwenden, um Vergleichbarkeit zu erreichen.
- Wir empfehlen ausdrücklich ein schrittweises diagnostisches Vorgehen, wie es in Tabelle 4 beschrieben wird.
- Wir schlagen bei Kindern das gleiche Vorgehen zur Diagnostik vor.

Danksagung

Diese Leitlinie wurde mit dem deutschen Urtikaria-Netzwerk „Urticaria Network e.V.“ (UNEV, www.urtikaria.net; Gremiumsteilnehmerin: Petra Staubach, Deutschland), dem Deutschen Allergie- und Asthmabund e.V. (DAAB; Gremiumsteilnehmerin: Ingrid Voigtmann, Deutschland), der WAO und der European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Association (EFA) entwickelt. Das Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), contract no FOOD-CT-2004-506378, und die EAACI Dermatology Section leisteten institutionelle und

logistische Hilfe. Wir danken der European Centre for Allergy Research Foundation (ECARF) für die Organisation und Finanzierung des Symposiums und der Veröffentlichung dieser Leitlinie. Als Mitglied im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft ist ECARF eine gemeinnützige Stiftung mit Hauptsitz in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin (www.ecarf.org). Die ECARF wird vor allem durch private Spenden getragen. Die Autoren danken Allen Kaplan für seine Durchsicht und Überarbeitung des Manuskripts der englischen Version und seine konstruktiven Kommentare. Bei der Organisation und Aufzeichnung der Veranstaltung sowie bei der Übersetzung der internationalen S3-Leitlinie haben Martin Metz und Markus Magerl maßgeblich mitgewirkt.

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-Nummern L50.0, L50.1 bis L50.8, L56.3, T78.3

Literatur

1. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Salimbeni R, Zanoletti T, Miadonna A. Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1105–10
2. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 468–72
3. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Caldironi G, Barocci F. Sera from patients with multiple drug allergy syndrome contain circulating histamine-releasing factors. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131: 195–200
4. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia G, Braido F, Majani G, Canonica GW. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003; 58: 621–3
5. Bailey E, Shaker M. An update on childhood urticaria and angioedema. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 425–30
6. Brozek JL, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, 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
7. Buhner S, Reese J, Kuehl F, Lochs H, Zuberbier T. Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy* 2004; 59: 1118–23
8. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, Stanke M, Luger TA, Brehler R. Incremental build-up food challenge – a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 116–26
9. Comi AL, Tedeschi A, Lorini M, Miadonna A. Novel clinical and serological aspects in non-allergic asthma. *Respir Med* 2007; 101: 2526–33
10. Confino-Cohen R, Aharoni D, Goldberg A, Gurevitch I, Buchs A, Weiss M, Weissgarten J, Rapaport MJ. Evidence for aberrant regulation of the p21Ras pathway in PBMCs of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 349–56
11. Daschner A, Pascual CY. Anisakis simplex: sensitization and clinical allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 281–5
12. Delong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 non-immunosuppressed patients. *Arch Dermatol* 2008; 144: 35–9
13. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, Sterba PM, Saini SS. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1956–63
14. Ehlers I, Niggemann B, Binder C, Zuberbier T. Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria. *Allergy* 1998; 53: 1074–7
15. Fagiolo U, Cancian M, Bertollo L, Peserico A, Amadori A. Inhibitory effect of heparin on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1143–7
16. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcεpsilonR1alpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998; 101: 243–51
17. Foti C, Nettis E, Cassano N, Di Mundo I, Vena GA. Acute allergic reactions to Anisakis simplex after ingestion of anchovies. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 121–3
18. Grattan CE, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 337–41
19. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria – a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114: 583–90
20. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332: 1767–72
21. Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000; 55: 309–20
22. Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C, Mamorsky M, Pollack S, Shahar E. The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 35–9
23. Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late

- whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 210–4
24. Hartmann K, Biedermann T, Brockow K, Grabbe J, Horny HP, Lippert U, Maurer M, Raithel M, Rietschel E, Ruëff F, Sotlar K für das Kompetenznetzwerk Mastozytose e.V. Leitlinie Mastozytose. JDDG 2009, im Druck
 25. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 307–14
 26. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599–604
 27. Jang AS, Park JS, Lee JH, Park SW, Kim DJ, Park CS. Autologous serum skin test for autoantibodies is associated with airway hyperresponsiveness in patients with asthma. *Respiration* 2007; 74: 293–6
 28. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981; 104: 369–81
 29. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346: 175–9
 30. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CEH. EAACI/GA²LEN Position Paper: The autologous serum skin test in urticaria: literature review and consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64: 1256–68
 31. Lawlor F, Black AK. Delayed pressure urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 247–58, vi-vii
 32. Legrain V, Taieb A, Sage T, Maleville J. Urticaria in infants: a study of forty patients. *Pediatr Dermatol* 1990; 7: 101–7
 33. Magerl M, Altrichter S, Boodstein N, Güzelbey O, Keßler B, Krause K, Metz M, Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Urticaria – classification and strategies for diagnosis and treatment. *CME Dermatol* 2008; 3: 2–18
 34. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, Metz M, Mlynek A, Maurer M. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64: 1715–21
 35. Mari A. Allergy-like asthma and rhinitis. A cross-sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133: 29–39
 36. Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: an internet survey of health behaviours, symptom patterns and treatment needs in European adult patients. *Br J Dermatol* 2009; 160: 633–41
 37. Metz M, Giménez-Arnau A, Borzova E, Grattan CE, Magerl M, Maurer M. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 705–6
 38. Mlynek A, Magerl M, Hanna M, Lhachimi S, Baiardini I, Canonica GW, 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 (CU-Q2oL): Validation and initial clinical findings. *Allergy* 2009; 64: 927–36
 39. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Vieira Dos Santos R, Zuberbier T, Zalewska-Janowska A, Maurer M. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol* 2010; 162: 198–200
 40. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008; 63: 777–80
 41. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, Winkelmann RK, Greaves MW, Barr RM. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1001–6
 42. Novembre E, Cianferoni A, Mori F, Barni S, Calogero C, Bernardini R, Grande L Di, Pucci N, Azzaru C, Vierucci A. Urticaria and urticaria related skin condition/disease in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008; 40: 5–13
 43. 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: 70–77
 44. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza-Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140: 446–52
 45. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1224–5
 46. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, Breuer P, Maurer M. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 2006; 154: 294–8
 47. Tedeschi A, Comi AL, Lorini M, Tosini C, Miadonna A. Autologous serum skin test reactivity in patients with non-allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 849–53
 48. Wedi B, Kapp A. *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 273–82
 49. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 387–96
 50. Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns MP, Kapp A. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 288–94
 51. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, Kapp A, Kozel MM, Maurer M, Merk HF, Schäfer T, Simon D, Vena GA, Wedi B. EAACI/GA²LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 316–20
 52. 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; 75: 484–7
 53. 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 Invest Dermatol Symp Proc* 2001; 6: 123–7
 54. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 196–205
 55. Zuberbier T, Schadendorf D, Haas N, Hartmann K, Henz BM. Enhanced P-selectin expression in chronic and dermatographic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114: 86–9