

Behandlung der chronischen Urtikaria mit autologem Vollblut

M. Maurer, P. Staubach-Renz und A. Hanau

Allgemeines zur chronischen Urtikaria (CU)

Die Urtikaria (Nesselsucht) gehört zu den 20 häufigsten Hautkrankheiten. Von einer chronischen Urtikaria spricht man, wenn die Beschwerden länger als sechs Wochen andauern. Die Krankheit äußert sich durch ein spontanes Auftreten von lokalisierten oder auch generalisierten Quaddeln, die gekennzeichnet sind durch eine scharf begrenzte Rötung und ödematöse Schwellung der Haut. Diese Quaddeln bestehen meist nicht länger als 24 Stunden an einer Stelle und sind von einem nahezu unerträglichem Juckreiz begleitet. Bei einigen Patienten kommt es auch zu tiefen Schwellungen der Haut, den sogenannten Angioödem. Hier können Schwellungen der Schleimhäute mit Schluckbeschwerden und Atemnot auftreten. Die Lebensqualität der Patienten ist durch die jahrelange Erkrankung erheblich beeinträchtigt.

Mögliche Pathomechanismen

Obwohl die Urtikaria einheitlich und unverkennbar erscheint, können ihr die unterschiedlichsten Faktoren zugrunde liegen, wie z.B. Infektionen, Medikamentenunverträglichkeiten oder Allergien, um nur einige zu nennen. All diese Faktoren bewirken eines: die Aktivierung der Mastzellen.

Wird eine Mastzelle aktiviert, degranuliert die Zelle und setzt eine Vielzahl von Mediatoren in das umliegende Gewebe frei, allen voran das Histamin. Es kommt zu Vasodilatation der Gefäße, ein Ödem entsteht. Außerdem wandern Neutrophile, Eosinophile und Lymphozyten in das Gewebe und bewirken eine örtliche Entzündungsreaktion. Durch die Reizung der Nervenfasern durch verschiedene Mediatoren kommt es zu quälendem Juckreiz.

Heute weiß man, dass Mastzellen neben dem gut beschriebenen Weg der IgE-vermittelten Aktivierung auch eine Reihe anderer Rezeptoren besitzen, die eine Degranulation der Mastzellen bewirken können.

Urtikaria-Spezial-Sprechstunde

In der Urtikaria-Spezial-Sprechstunde der Hautklinik der Universitätsklinik Mainz werden Patienten mit chronischer Urtikaria behandelt. Ziel der Behandlung ist das Finden und Beseitigen der Auslöser und Ursachen. Ist dies nicht möglich, kommen therapeutische Verfahren zum Einsatz, die die Beschwerden der Nesselsucht lindern. Darüber hinaus werden die Patienten zu ihren Lebens- und Essgewohnheiten befragt und beraten.

Aufgrund dieser Vielzahl von Auslösern, wird die chronische Urtikaria in der Urtikaria-Spezial-Sprechstunde in verschiedene Kategorien eingeteilt:

- Allergie-Urtikaria
- Autoimmun-Urtikaria
- Infekt-Urtikaria
- Intoleranz-Urtikaria
- Urtikariaformen anderer Ursache

Bei einem Teil der Patienten kann auch mit allen derzeit zur Verfügung stehenden diagnostischen Mitteln kein Auslöser gefunden werden. Diese Form der Urtikaria muss dann als *chronisch idiopathische Urtikaria* bezeichnet werden.

Allergie-Urtikaria

Die Allergie-Urtikaria beruht auf dem klassischen Weg der IgE vermittelten Mastzellaktivierung. Spezifisches IgE, z.B. gegen Pollen oder Tierhaare, bindet an den hochaffinen IgE-Rezeptor auf der Mastzelle. Nach Kontakt mit dem Allergen kommt es zur Degranulation der Zelle. Obwohl die Urtikaria auf den ersten Blick wie eine klassische Allergie aussieht, besagt das Dogma, dass die chronische Urtikaria im eigentlichen Sinne keine Allergie ist. Tatsächlich leiden weniger als 10% der Patienten mit chronischer Urtikaria an einer echten allergischen Urtikaria. Interessanterweise haben aber 45% der Urtikaria-Patienten erhöhte Gesamt-IgE-Werte, was auf eine atopische Genese deuten könnte.

Für das Auslösen einer Urtikaria sind am ehesten mit Pollen kreuzreagierende Nahrungsmittelallergene verantwortlich, seltener reine Nahrungsmittelallergien und Allergien auf Inhalationsallergene. Die Diagnostik einer allergischen Urtikaria umfasst neben Hauttestungen (Prick- und intracutan-Testungen

u.a. neben den häufigen Allergenen auch auf Schimmelpilze und Candida) die Bestimmung von spezifischem IgE und Gesamt-IgE im Serum. Therapeutisch ist eine Allergenkenz zu fordern, Diätberatung und ggf. eine Hyposensibilisierung.

Autoimmun-Urtikaria

Die Autoimmun-Urtikaria kennt man erst seit wenigen Jahren. Sie ist die Form, die häufig die schwerwiegendsten Symptome verursacht und auch relativ therapieresistent ist. Ursache der Autoimmun-Urtikaria sind Auto-Antikörper gegen den IgE-Rezeptor oder gegen IgE. Diese Autoantikörper führen zur Degranulation von Mastzellen. Um eine Autoimmun-Urtikaria zu diagnostizieren, führen wir den sogenannten „autologen Serumtest nach Greaves“ durch. Hierzu wird dem Patienten autologes Serum intrakutan injiziert, als Negativkontrolle wird Albumin, als Positivkontrolle Histamin injiziert. Kommt es an dem Injektionsort der Serums nach 15 min zu einer Rötung und Quaddelbildung, die größer als die der Negativkontrolle ist, wird der Test als positiv gewertet. Insgesamt leiden etwa 35% unserer Patienten an einer solchen Autoimmun-Urtikaria. Da man von anderen Autoimmun-Krankheiten weiß, dass diese gut auf eine Eigenbluttherapie ansprechen, interessiert uns diese Autoimmun-Urtikaria im Rahmen der autologen Vollbluttherapie besonders.

Infekt-Urtikaria

Die infektassoziierte Urtikaria ist sozusagen „die“ klassische Urtikaria-Form.

Hier kommt es durch Faktoren des Komplementsystems oder durch Bakterienbestandteile zur Degranulation von Mastzellen. Häufige Ursachen sind versteckte Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, Zahnerkrankungen und Darminfektionen mit Parasiten, Pilzen oder Bakterien. Auch eine Besiedlung des Magens mit *Helicobacter pylori* kann einer Urtikaria zugrunde liegen. Neben ausführlichen klinischen Untersuchungen geben Laborwerte wie BSG, CRP und eine Erhöhung der Leukozyten im Blut Hinweise auf das Vorliegen einer Infekt-Urtikaria. Wird ein Focus gefunden, ist dieser therapeutisch anzugehen.

Gegebenenfalls erfolgt eine antibiotische, antimykotische Therapie – oft kombiniert mit einer Symbioselenkung.

Intoleranz-Urtikaria

Die Intoleranz-Urtikaria ist ebenfalls eine häufig vorkommende Urtikariaform.

Über den genauen Pathomechanismus der Intoleranz-Urtikaria ist bisher nur wenig bekannt. Sicher ist, dass Pseudoallergene wie Konservierungsstoffe, Farbstoffe, Aromastoffe und auch einige Medikamente (z.B. nichtsteroidale Antiphlogistika wie Acetylsalicylsäure oder Diclofenac) die Degranulationsbereitschaft der Mastzellen erhöhen. Die Wirkung dieser Pseudoallergene ist dosisabhängig. Zudem haben Studien gezeigt, dass Patienten, die an einer Intoleranz-Urtikaria leiden, häufig eine gestörte Darmpermeabilität aufweisen.

Zur Abklärung der Intoleranz-Urtikaria ist eine mindestens zweiwöchige streng pseudoallergenarme Diät durchzuführen. Kommt es nach dieser Diät zu einer Besserung der urtikariellen Beschwerden und führt eine Provokation mit pseudoallergenreichen Lebensmittel zu einer Verschlimmerung der Urtikaria, so kann von einer Intoleranz-Urtikaria gesprochen werden. Die Therapie dieser Patientengruppe umfasst eine ausführliche und regelmäßig stattfindende Diätberatung sowie das Führen eines Diättagebuches, um ggf. auftretende Diätfehler zu beseitigen.

Urtikaria anderer Ursache

Bei der Gruppe von Patienten mit Urtikaria anderer Ursache geht es im wesentlichen um die Frage, ob es eine Urtikaria-Persönlichkeit gibt, da oft zu beobachten ist, dass diese Patienten depressive oder zwanghafte Wesenszüge zeigen. Ob diese durch die Erkrankung selbst aufgetreten sind oder bereits vor Erkrankung bestanden, gilt zu klären. Dazu werden alle Patienten mit CRU konsiliarisch den Kollegen der Psychosomatik vorgestellt.

Ziel unserer Urtikaria-Sprechstunde ist es, jede Urtikaria gründlich abzuklären und wenn möglich einer dieser Urtikaria-Unterformen zuzuordnen. Nur dann ist eine effektive ursachenbezogene Therapie möglich.

Therapiemöglichkeiten

Die möglichen Therapieformen der Urtikaria sind sehr heterogen und gerade bei Patienten mit Autoimmun-Urtikaria selten zufriedenstellend.

Auf die einzelnen Formen werden im Folgenden aufgelistet, sollen aber in diesem Zusammenhang nicht näher erläutert werden.

- a. *Schulmedizin*
Antihistaminika, Immunsuppressiva,
Plasmapherese, Immunglobuline
- b. *Ernährungsmedizin*
Diätberatung
- c. *Komplementärmedizin*
Sympbioselenkung, Eigenblut, Homöopathie, Akupunktur
- d. *Psychosomatik*

Ziel des Forschungsvorhabens

Seit Juli 2000 untersucht die Urtikaria-Sprechstunde im Rahmen einer randomisierten, placebokontrollierten verblindeten Prüfung im Parallelgruppen-design die Wirksamkeit einer Behandlung von Patienten mit chronischer Urtikaria (CU) mit autologen Vollblut. Ziel der Studie ist die Klärung der Frage, ob die Behandlung mit autologem Serum eine wirksame Therapie der chronischen Urtikaria darstellt.

Gründe für die Durchführung, Problemdarstellung

Die chronische Urtikaria (CU), an der alleine in Deutschland jährlich ca. 800.000 Menschen erkranken, stellt nach wie vor eine der am schwierigsten zu therapierenden Dermatosen dar. CU lässt sich derzeit nur bei wenigen Patienten kausal behandeln. Nach wie vor ist die große Mehrzahl der Patienten mit chronischer Urtikaria über Jahre hinweg (mitunter Jahrzehnte) auf die Einnahme von Antihistaminika und/oder anderen antiphlogistischen Medikamenten angewiesen. Die Erprobung alternativer und vor allem kausaler Behandlungskonzepte dieser chronischen und stark beeinträchtigenden Erkrankung ist somit von größter Wichtigkeit.

Erst seit wenigen Jahren ist bekannt, dass es bei einem Teil der Patienten mit chronischer Urtikaria zu einer Bildung von Autoantikörpern gegen den IgE-Rezeptor und/oder IgE kommt. Diese Autoantikörper können Mastzellen in der Haut degranulieren, und dadurch die für die chronische Urtikaria charakteristischen Quaddeln und Juckreiz auslösen. Bei einem Teil der Patienten mit chronischer Urtikaria (30–60%) ist somit von einer autotimmunologischen Genese der CU auszugehen.

Aus der Therapie anderer autoimmunologischer Erkrankungen (z.B. Sklerodermie, Lupus erythematoses) wissen wir, dass solche Therapien, die die Aktivität des Immunsystems modulieren (z.B. Steroidtherapie, Behandlung mit Immunglobulinen, Behandlung mit autologem Vollblut) zu einer deutlichen Besserung der Beschwerden führen können. In der Vergangenheit sind Patienten mit CU bereits erfolgreich durch die Gabe von Glukokortikoiden (erhebliche unerwünschte Nebenwirkungen bei Langzeittherapie) und Immunglobulinen (sehr kostenintensive Therapie) behandelt worden.

Die Behandlung mit autologem Vollblut stellt dagegen eine einfach durchzuführende, weitgehend komplikationsfreie und nicht zuletzt preisgünstige Therapie dar. Zahlreiche Fallbeispiele, sowohl aus der älteren Literatur, als auch durch Kollegen im japanischen und chinesischen Ausland zeigen, dass die intramuskuläre Applikation von autologem Vollblut eine wirksame Therapie der chronischen Urtikaria darstellt. Die vorliegende Behandlungsstudie ist – unseres Wissens nach – die erste wissenschaftliche Untersuchung, die die Wirksamkeit dieser Therapie prüft.

Stand der Wissenschaft

Dass die intramuskuläre Injektion von Vollblut bei Patienten mit chronischer Urtikaria zu deren Abheilung führen kann, ist bereits aus der älteren Literatur bekannt (Schäffers 1937, Keller 1948, Darier et al. 1949, Fleck 1959, Gertler 1970, Illig 1980, Korting 1987). Insbesondere wird die Behandlung mit autologem Vollblut, früher auch Autohämotherapie genannt, als harmlose (Illig 1980) sowie einfach und gefahrlos (Schäffers 1937) durchzuführende Therapie der CU empfohlen.

In Japan (Mori 1999; Mori und Hashimoto 1999) und China (Nie 1999) gehört die Behandlung mit autologem Vollblut derzeit zu den häufigsten Therapieverfahren der chronischen Urtikaria. Aussagekräftige Studien (größeres Patientenkollektiv, placebokontrolliert) existieren, unseres Wissens nach, leider bisher nicht, so dass hinsichtlich des Nachweises der Wirksamkeit der Behandlung von Patienten mit chronischer Urtikaria durch autologe Vollblutinjektionen ein enormer Bedarf besteht.

Die Prüfung der Wirksamkeit einer Therapie der CU ist insbesondere deshalb so attraktiv, weil seit wenigen Jahren bekannt ist, dass bei einem Teil der Patienten mit chronischer Urtikaria Autoantikörper für die Ausbildung der typischen Quaddeln und des Juckreizes verantwortlich sind (Hide et al. 1993, Fiebiger et al. 1995). Hat man in der Vergangenheit die Erfolge der Behandlung mit autologem Vollblut auf deren „unspezifische Reizwirkung“ zurückge-

führt, so ist mit dieser neuen Einsicht in die Pathogenese der CU vorstellbar, dass die Präsentation der Autoantikörper in geeigneter Weise, nämlich durch Muskelzellen nach intramuskulärer Injektion, als Impfung oder spezifische Hyposensibilisierung verstanden werden könnte.

Während zahlreiche Studien auf die Erfolge immunmodulatorischer Therapien bei der CU hinweisen (Grattan et al. 1992, O'Donnell et al. 1998), sind derzeit, mit Ausnahme von Einzelfallberichten (Mori und Hashimoto 1999), keine Daten über die Wirksamkeit oder den zugrundeliegenden Mechanismus der Therapie mit autologem Vollblut bekannt (Mori 2000). Unser Forschungsprojekt will diese Lücke schließen.

Allgemeine Studiendurchführung

Zusammenfassende Darstellung des Prüfablaufs

Für die Studie werden Probanden mit chronischer Urtikaria mit intramuskulären Injektionen mit autologem Vollblut behandelt. Das Protokoll sieht vor, dass nach der Aufklärung und Einwilligung des Patienten eine körperliche Durchuntersuchung und Befragung, sowie eine intrakutane Testung mit autologem Serum und eine Blutentnahme erfolgt. Die Ergebnisse des Intrakutantests sind ausschlaggebend für die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen. Den Patienten werden dann 2,5 bzw. 5 ml Vollblut, das aus der Armbeugenvene entnommen wurde (oder NaCl 0,9% als Vehikelkontrolle), intramuskulär (Gesäßmuskel) injiziert. Diese Injektion erfolgt einmal wöchentlich, insgesamt acht Mal.

Kontrolle des Behandlungserfolges

1. Der Patient wird vor Beginn und nach Ende der Behandlung zu den aktuellen Urtikaria-spezifischen Beschwerden und zum subjektiven Befinden befragt.
2. Während der Studie (1 Woche vor Behandlung bis 4 Wochen nach Behandlung) protokolliert die Patientin/der Patient die Urtikaria-spezifischen Beschwerden sowie die Einnahme von Medikamenten täglich in einem Studientagebuch.
3. Nach Ende der Therapie erfolgt ein erneuter Intrakutantests mit autologem Serum sowie eine erneute Bestimmung der Autoantikörper.

Die Details des Studienablaufs sind dem beiliegenden Prüfplan zu entnehmen. Für jeden Patienten/jede Patientin wird der Studienablauf in einem Prüfbogen dokumentiert werden.

Gruppeneinteilung der Patienten

Die Patienten werden in vier Gruppen unterteilt:

1. Patienten mit chronischer Urtikaria, bei denen eine positive Reaktion im autologen Serumtest nach Greaves nachweisbar ist. Behandlung mit autologem Vollblut.
2. Patienten mit chronischer Urtikaria, bei denen eine positive Reaktion im autologen Serumtest nach Greaves nachweisbar ist. Behandlung mit Placebo.
3. Patienten mit chronischer Urtikaria, bei denen keine positive Reaktion im autologen Serumtest nach Greaves nachweisbar ist. Behandlung mit autologem Vollblut.
4. Patienten mit chronischer Urtikaria, bei denen keine positive Reaktion im autologen Serumtest nach Greaves nachweisbar ist. Behandlung mit Placebo.

Die Studie soll nach der Rekrutierung von 100 Patienten abgeschlossen werden.

Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen werden männliche und weibliche, volljährige, Patienten mit chronischer (>6 Wochen bestehender) Urtikaria. Ein weiteres Einschlusskriterium ist die freiwillige, informierte Zustimmung. Ausschlusskriterien sind schwerwiegende Grunderkrankungen, insbesondere solche des Immunsystems, Gerinnungsstörungen oder eine bestehende Antikoagulationstherapie (z.B. Marcumar), eine Therapie mit internen Glukokortikoiden, sowie krankhafte Veränderungen im Bereich des Applikationsareals.

Ethisch rechtliche Aspekte

Die Begutachtung ethisch rechtlicher Aspekte erfolgte durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz.

Literatur

- Schäffers, J. Unspezifische Reizbehandlung. In: Behandlung der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Urban & Schwarzenberg, Berlin, 1937, 110ff
- Keller, P. Urticaria. In: Die Behandlung der Haut- und Geschlechtskrankheiten in der Sprechstunde. Hrsg. Keller, P.; Springer, Berlin 1948, 337ff
- Darier, J., Civatte, A. und Tzanck, A. Urtikaria. In: Dermatologie. Hrsg. Darier, J., Civatte, A. und Tzanck, A. Hans Huber, Bern, 1949, 27–36
- Fleck, M. Urtikaria. In: Dermatologie und Venerologie. Hrsg. Gottron, H. A. und Schönfeld, W., Georg Thieme, Stuttgart, 1959, 265–298
- Gertler, W. Urtikaria. In: Systematische Dermatologie und Grenzgebiete. Hrsg. Gertler, W.; VEB Georg Thieme, Leipzig, 1970, 566ff
- Illig, L. Urtikaria – Prurigo. In: Dermatologie in Praxis und Klinik für die fachärztliche Weiterbildung. Hrsg. Korting, G.; Georg Thieme, Stuttgart, 1980. 16.1ff
- Korting, G. Urtikaria, Strophulus, Prurigo, Pruritus. In: Diagnose und Therapie der Hautkrankheiten. Hrsg. Korting, G. und Frank P.; Schattauer, Stuttgart, 1987, 44ff
- Mori, O. (1999): Persönliche Mitteilung. Department of Dermatology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan
- Mori, O. und Hashimoto, T. Autologous whole blood intramuscular injection as a cure for chronic urticaria: report of a patient in whom intradermal injection of autologous serum continued to cause a wheal-and-flare response. *Br. J. Dermatol.* 1999; 140: 1192–1193
- Nie, Z. (1999): Persönliche Mitteilung. Southwest Hospital, Chongqing, China.
- Hide, M., Francis, D. M., Grattan, C. E., Hakimi, J., Kochan, J. P. und Greaves M. W. (1993): autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N. Engl. J. Med.* 328:1599–1604
- Fiebiger, E., Maurer, D., Holub, H., Reiningger, B., Hartmann, G., Woisetschlager, M., Kinet, J. P. und Stingl G. (1995): Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J. Clin. Invest.* 96: 2606–2012
- O'Donnell, B. F., Barr, R. M., Black, A. K., Francis, D. M., Kermani, F., Niimi, N., Barlow, R. J., Winkelmann, R. K. und Greaves, M. W. (1998): Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br. J. Dermatol.* 138:101–106
- Grattan, C. E., Francis, D. M., Slater, N. G., Barlow, R. J. und Greaves M. W. (1992): Plasmapheresis for severe unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 239:1078–1080

Dr. Marcus Maurer, Dr. Petra Staubach-Renz und Dr. Anneke Hanau
Universitäts-Hautklinik Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz