

Literatur

1. Hjortlund J, Mortz CG, Stage TB, Skov PS, Dahl R, Bindslev-Jensen C. Positive serum specific IgE has a short half-life in patients with penicillin allergy and reversal does not always indicate tolerance. *Clin Transl Allergy* 2014;4:34.
2. Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B et al., SzK-Leitlinie: Diagnostik bei Verdacht auf eine Betalaktamantibiotika-Überempfindlichkeit. *Allergo Journal* 2019;28:19–51.
3. Torres MJ, Mayorga C, Cornejo-Garcia JA, Romano A, Blanca M. IgE antibodies to penicillin in skin test negative patients. *Allergy* 2002;57:957–68.
4. Macy E, Goldberg B, Poon KY. Use of commercial anti-penicillin IgE fluorometric enzyme immunoassays to diagnose penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:136–41.
5. Wohrl S, Ostermayer C, Sesztak-Greinecker G, Jarisch R, Hemmer W, Wantke F. Drug-specific history, skin and *in vitro* tests can reduce the need for drug provocation tests in betalactam-hypersensitivity. *Allergol Int* 2021;70:244–51.
6. Bentele-Jaberg N, Guenova E, Mehra T, Nageli M, Chang YT, Cozzio A et al., The phytotherapeutic fenugreek as trigger of toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 2015;231:99–102.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10214>

Kontroverse: Ist eine Allergiediagnostik bei der Diagnose Urtikaria zu empfehlen?

Zusammenfassung der Kontroverse zwischen Stefan Wöhrl¹ und Birger Kränke²

Jahrestagung der ÖGDV in Salzburg, 30.11.–1.12.2023

¹ Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien, Österreich

² Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

PRO Allergiediagnostik bei Urtikaria Stefan Wöhrl

Leitlinien: Die aktuellen internationalen Leitlinien zum Management der Urtikaria 2022¹ enthalten keine klaren Empfehlungen zur Allergiediagnostik. Festgehalten ist, dass eine Bestimmung von Immunglobulin E (IgE) bei akuter Urtikaria wenig Nutzen hat, außer es wird eine Typ-1-Allergie auf Nahrungsmittel oder eine NSAR-Intoleranz als Ursache angenommen. (Streng genommen ist hier die Bezeichnung Anaphylaxie korrekter als der Begriff Urtikaria.) Obwohl der chronischen Urtikaria (CU) nur sehr selten eine IgE-medierte Lebensmittelallergie zugrunde liegt, sind in den Leitlinien zur Abklärung einer CU Allergietests angeführt, allerdings nicht dezidiert empfohlen¹.

Nutzen der Allergiediagnostik bei Urtikaria in der Praxis:

Eine Studie am Floridsdorfer Allergiezentrum (FAZ) bestätigt die Erkenntnis, dass hinter CU nur sehr selten eine Allergie steckt. In einem Kollektiv von 617 Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria (CSU) lag bei 70 Patienten eine unerkannte Allergie zugrunde (23 Patienten mit Anaphylaxie, 33 Patienten mit Protein-Kontakturtikaria, 14 Patienten mit Typ-1-Nahrungsmittelallergie). Die auslösenden Allergene einer immunologischen Protein-Kontakturtikaria waren den Patienten meist bekannt. Ursächlich waren überraschenderweise in erster Li-

Controversy: Are allergy diagnostics recommended for the diagnosis of urticaria?

Summary of the controversy between Stefan Wöhrl¹ and Birger Kränke²

Annual conference of the ÖGDV in Salzburg, 30.11.-1.12.2023

¹ Floridsdorf Allergy Center, Vienna, Austria

² Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Graz, Graz, Austria

PRO Allergy diagnostics for urticaria Stefan Wöhrl

Guidelines: The current international guidelines for the management of urticaria 2022¹ do not contain any clear recommendations for allergy diagnostics. These state that determining immunoglobulin E (IgE) in cases of acute urticaria is of little use unless a type 1 food allergy or NSAID intolerance is assumed to be the cause. (Strictly speaking, the term anaphylaxis is more correct than the term urticaria.) Although chronic urticaria (CU) is only very rarely caused by an IgE-mediated food allergy, allergy tests are listed in the guidelines for clarifying CU, although they are not specifically recommended¹.

Benefits of allergy diagnostics for urticaria in practice:

A study at the Floridsdorf Allergy Center (FAZ) confirms the finding that CU is very rarely caused by an allergy. In a group of 617 patients with chronic spontaneous urticaria (CSU), 70 patients had an unrecognised allergy (23 patients with anaphylaxis, 33 patients with protein contact urticaria, 14 patients with type 1 food allergy). The allergens that triggered immunological protein contact urticaria were mostly known to the patients. Surprisingly, pets were the main cause (cat: 39%, dog: 11%,

nie Haustiere (Katze: 39%, Hund: 11%, Pferd: 3%), gefolgt von Gräsern (25%) und diversen Nahrungsmitteln (14%). Den Patienten unbekannte Typ-1-Nahrungsmittelallergien waren fast ausschließlich dem Birkenpollen-assoziierten oralen Allergiesyndrom zuzordnen (v.a. Haselnuss, Sojamilch und Erdnuss). Ein anderes Allergenspektrum zeigte sich bei Patienten mit CSU und Typ-1-Nahrungsmittelallergie. Auslöser waren hier Alpha-Gal, Weizen, Milch, Meeresfrüchte, Erdnüsse, Lipidtransferprotein (LTP), Fisch, Ei, Beifuß/Sellerie/Gewürz und Soja. Anaphylaxien sind meist nur bei geringem Anaphylaxiegrad von Urtikaria begleitet. Das vorherrschende Allergen ist Insektengift. In manchen Fällen kann auch eine medikamentenassoziierte Anaphylaxie zu Urtikaria führen. Alpha-Gal verursacht nur sehr selten eine Anaphylaxie. Bei 97 der knapp 617 Patienten des FAZ wurden zufällig auch Allergene entdeckt, die in keinem Zusammenhang mit der Urtikaria standen. Der Skin-Prick-Test sicherte bei 32% der Patienten erstmals Dermographismus als Auslöser einer induzierbaren, physikalischen Urtikaria.

Fazit: Eine allergologische Basistestung ist bei Patienten mit CSU sinnvoll, dies auch als Screening für Inhalationsallergien. Denn ...

- bei 10% der Patienten mit CSU wurde mit Allergietests eine bisher nicht erkannte Allergie (Nahrungsmittelallergie bzw. Anaphylaxie) als Ursache identifiziert und
- bei 19% der Patienten, bei denen eine allergologische Abklärung der CSU erfolgte, wurde eine behandlungswürdige inhalative Allergie entdeckt.

CONTRA Allergiediagnostik bei Urtikaria Birger Kränke

Urtikaria als Symptom vs. Urtikaria als Krankheit: Eine Problematik auch im Studiensetting ist, Urtikaria als Symptom von Urtikaria als Krankheit zu unterscheiden. Akute Urtikaria (selten) wird durch Infektionen, Medikamente, Nahrungsmittel und Parasitenbefall ausgelöst. Fraglich ist, ob die Krankheit „akute Urtikaria“ im engeren Sinn überhaupt existiert. In diesem Kontext ist nämlich zu beachten, dass jede Form einer eigentlich chronischen Urtikaria (CU) definitionsgemäß in den ersten sechs Wochen als akute Urtikaria beginnt.

Rolle von Allergien bei CU: Allergien spielen bei CU eine untergeordnete Rolle, und hier in erster Linie bei der immunologischen Kontakturtikaria (z.B. nach Kontakt mit Latex), die zu trennen ist von der nicht-immunologischen Form (z.B. nach Kontakt mit einer Brennnessel oder einer Qualle). Die jahrzehntelang gängige Lehrmeinung, Nahrungszusatzstoffe wären eine wesentliche Ursache bei CU, ist überholt. Auch die Bedeutung von Alpha-Gal als Allergen dürfte überschätzt werden. In einer aktuellen Analyse aus Tennessee, USA, fanden sich Patienten mit Juckreiz, Urtikaria oder Anaphylaxie nach Fleischgenuss eher in jener Patientengruppe, in der eine Alpha-Gal-Sensibilisierung nicht nachweisbar war². Bisher konnte weder für Urticaria factitia, eine der häufigsten Formen der chronisch induzierten Urtikaria, noch für cholinerge Urtikaria ein Zusammenhang mit ei-

horse: 3%), followed by grasses (25%) and various foods (14%). Type 1 food allergies unknown to the patients were almost exclusively associated with birch pollen (mainly hazelnut, soy milk and peanut). A different allergen spectrum was found in patients with CSU and type 1 food allergies. Triggers here were alpha-gal, wheat, milk, seafood, peanuts, lipid transfer protein (LTP), fish, eggs, mugwort/celery/spice and soy. Urticaria is usually a sign of lower-grade anaphylaxis in compare to anaphylaxis without urticaria. The predominant allergen is insect venom. In some cases, drug-associated anaphylaxis can also lead to urticaria. Alpha-gal only very rarely causes anaphylaxis. In 97 of the almost 617 FAZ patients, allergens that were not associated with urticaria were also discovered by chance. The skin prick test confirmed dermographism as the trigger of inducible, physical urticaria in 32% of the patients for the first time.

Conclusion: A basic allergology test is useful for patients with CSU, and also as a screening for inhalation allergies. Because ...

- in 10% of patients with CSU, allergy tests identified a previously unrecognised allergy (food allergy or anaphylaxis) as the cause and
- In 19% of patients who underwent an allergologic evaluation of the CSU, an inhalant allergy-requiring treatment was detected.

CONTRA Allergy diagnostics for urticaria Birger Kränke

Urticaria as a symptom vs. urticaria as a disease: One problem - also in the study setting is to distinguish urticaria as a symptom from urticaria as a disease. Acute urticaria (rarely) is triggered by infections, medication, food and parasite infestation. It is questionable whether the disease “acute urticaria” even exists in the narrower sense. By definition, every chronic urticaria (CU) must begin as a six-week acute urticaria.

Role of allergies in CU: Allergies play a subordinate role in CU, and here primarily in immunological (e.g. after contact with latex) and non-immunological contact urticaria (e.g. after contact with a stinging nettle or a jellyfish). The long-held doctrine that food additives are a major cause in CU is outdated. The importance of alpha-gal as an allergen may also be overestimated. In a recent analysis of data from Tennessee, USA, patients with itching, urticaria or anaphylaxis after eating meat were more likely to be found in the patient group in which sensitization to alpha-gal was not detectable². So far, neither urticaria factitia, one of the most common forms of chronically induced urticaria, nor cholinergic urticaria have been shown to be associated with a relevant allergen. In a small study, cold urticaria and Helicobacter-positive gastritis improved almost simul-

nem relevanten Allergen gezeigt werden. In einer kleinen Studie besserten sich Kälteurtikaria und Helicobacter-positive Gastritis unter einer Penicillin-Monotherapie annähernd gleichzeitig³. Ob sich dieses Ergebnis in großen Kollektiven bestätigen ließe, ist fraglich. Durch Provokation einer Wärmeurtikaria wurde ein Anstieg der Histaminkonzentration ausgelöst, aber keine Mastzellaktivierung⁴. Lediglich bei der autoallergenen Form der autoimmunen Urtikaria konnten beispielsweise IgE-Antikörper gegen (körpereigene) Schilddrüsenproteine nachgewiesen werden. Ein Autoantikörper gegen ein endogenes Protein repräsentiert aber per definitionem nicht einen *Allergen-Mechanismus*.

Leitlinien: Vor über 20 Jahren wurde die Allergiediagnostik in den europäischen Leitlinien zur Diagnostik der CU nicht erwähnt⁵. Die US-amerikanischen Leitlinien aus 2018 empfehlen eine Allergiediagnostik nur in ausgewählten Fällen einer akuten Urtikaria (Symptom oder Erkrankung?)⁶. Die aktuelle deutschsprachige S3-Leitlinie zur Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria enthält ebenfalls kein Kapitel über Allergien und im Text findet sich lediglich der Hinweis, dass eine Allergietestung in ausgewählten Fällen zu erwägen ist⁷.

Fazit: Es ist unwahrscheinlich, dass einer CU eine Allergie zugrunde liegt. Daher sollte bei CU keine routinemäßige Allergietestung erfolgen.

Die wichtigste Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung der Urtikaria sind die exakte Diagnose des spezifischen Subtyps, eine gründliche Aufklärung des Patienten und der Ausschluss von behandelbaren und möglicherweise die Symptomatik unterhaltenden anderen Krankheiten.

Redaktionelle Erstellung: Dr. Claudia Uhlir

Korrespondenz: editors@skinonline.at

taneously under penicillin monotherapy³. Whether this result could be confirmed in large cohorts is questionable. Provocation of heat urticaria triggered an increase in histamine concentration, but no mast cell activation⁴. Only in the autoallergenic form of autoimmune urticaria, for example, could IgE antibodies against (endogenous) thyroid proteins be detected. However, an autoantibody against an endogenous protein does not, by definition, represent an allergenic mechanism.

Guidelines: Over 20 years ago, allergy diagnostics were not mentioned in the European guidelines for the diagnosis of CU⁵. The US guidelines from 2018 recommend allergy diagnostics only in selected cases of acute urticaria (symptom or disease?)⁶. The overview in the current German S3 guideline on the classification and diagnosis of urticaria also contains no reference to allergies, and the text only states that allergy testing is possible in selected cases⁷.

Conclusion: It is unlikely that CU is caused by an allergy. Therefore, routine allergy testing should not be carried out for CU.

The most important prerequisites for the successful treatment of urticaria are the exact diagnosis of the specific subtype, a thorough explanation of the patient, and the exclusion of treatable and possibly symptomatic other diseases.

Editorial work: Dr. Claudia Uhlir

Correspondence: editors@skinonline.at

Literatur

- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D et al., The international EAACI/GA(2) LEN/EuroGuiDerm/APAAACI Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022;77:734–66.
- Liu K, Wofford RN, Newcomb DC, Stone CA, Jr., Moncayo A. Active surveillance of alpha-gal (galactose-alpha-1,3-galactose) syndrome in Middle Tennessee. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023;131:123–25.
- Kranke B, Mayr-Kanhauser S, Aberer W. Helicobacter pylori in acquired cold urticaria. *Contact Dermatitis* 2001;44:57–58.
- Tomi NS, Schuster C, Bechara F, Hoffmann K, Kranke B. Localized heat urticaria in a child. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:384–86.
- Bindsvlev-Lensen C, Finzi A, Greaves M, Camarasa J, Ortonne JP, Schopf E et al., Chronic urticaria: Diagnostic recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:175–80.
- Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:599–614.
- Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, Brehler R, Brockow K, Dressler C et al., S3-Leitlinie Urtikaria. Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria – deutschsprachige Adaptation der internationalen S3-Leitlinie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2023;21:81–95.