

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Untersuchung der Komorbiditäten, Versorgungssituation und
Fragen zur Lebensqualität bei Patienten mit cholinergischer
Urtikaria**

**Investigation of Comorbidities, Real-World Treatment and Quality of
Life Issues in Patients with Cholinergic Urticaria**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Emilia Mellerowicz

aus Berlin

Datum der Promotion: 18.09.2020

Inhalt

1. Abstrakt in Deutsch	6
2. Abstrakt in Englisch	8
3. Manteltext	9
3.1. Darstellung des aktuellen Forschungsstandes	9
3.1.1. Urtikaria	9
3.1.2. Klinische Einteilung	10
3.1.3. Cholinergische Urtikaria (cholU)	12
3.1.4. Fragestellung der Studie	16
3.2. Methodik	17
3.2.1. Studienpatienten	18
3.2.2. Online-Fragebogen	19
3.2.3. Datenbankerstellung	19
3.2.4. Statistik	20
3.3. Ergebnisse	20
3.3.1. Allgemeine Angaben	20
3.3.2. Ergebnisse zu Antihistaminika in Standarddosierung	21
3.3.3. Ergebnisse der Aufdosierung der Antihistaminikatherapie	23
3.3.4. Vergleich zwischen Standarddosierung von nicht-sedierenden Antihistaminika (nsAH) mit der Wirksamkeit bei Dosis-Erhöhung (bis zu 4-fach) von nsAH	24
3.3.5. Andere verwendete Therapien	25
3.4. Diskussion	26
3.5. Referenzen	31
3.6. Anhang	36
4. Eidesstaatliche Versicherung und Anteilserklärung	56
4.1. Eidesstattliche Versicherung	56
4.2. Anteilserklärung	57

5. Auszug aus der Journal Summary List	58
6. Druckexemplar der Veröffentlichung	59
7. Anhang zur vorliegenden Veröffentlichung	67
8. Lebenslauf	71
9. Publikationsliste	71
10. Danksagung	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, Quaddeln am Unterarm	9
Abbildung 2, Angioödem der Oberlippe	10
Abbildung 3, klinisches Bild der cholinergischen Urtikaria	12
Abbildung 4, klinisches Bild der cholinergischen Urtikaria mit stecknadelkopfgroßen Quaddeln	13
Abbildung 5, Stufenschema zur Therapie der cholU	16
Abbildung 6, Auswahl der Studienpatienten	18
Abbildung 7, Vergleich der einfachen zur erhöhten Dosierung von nsAH bezüglich der Verbesserung der Beschwerden	25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1, Formen der chronischen Urtikaria.....	11
Tabelle 2, Vergleich der angegebenen unerwünschten Wirkungen von nsAH und sdAH in einfacher Dosierung.....	23

1. Abstrakt in Deutsch

Aktueller Forschungsstand: Chronische Urtikaria ist eine der häufigsten dermatologischen Erkrankungen. Die cholinergische Urtikaria (cholU) gehört zu den chronischen induzierbaren Urtikariaformen. Ausgelöst durch Schwitzen kommt es zu charakteristischen stecknadelkopfgroßen, stark juckenden Quaddeln und in bis zu 50% auch zu Angioödemem. Gemäß der aktuellen EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Leitlinie gliedert sich die Therapie der cholU in 4 Stufen: Erst- und Zweitlinientherapie sind Antihistaminika in einfacher und bis zu vierfacher Dosierung. Als Drittlinientherapie wird zusätzlich Omalizumab empfohlen; falls es darunter zu keiner Besserung kommt, kann eine Therapie mit Ciclosporin erwogen werden. Die vorliegende Studie erhebt erstmals Daten über die Versorgungsrealität von Patienten mit cholinergischer Urtikaria, die Umsetzung der Leitlinie von cholU Patienten im deutschsprachigen Raum und deren Wirksamkeit im alltäglichen Setting.

Methodik: Mittels eines Online-Fragebogens in deutscher Sprache wurden 111 Patienten mit ärztlich gesicherter Diagnose einer cholU über ihre aktuelle Therapie, die Therapieerfolge und Nebenwirkungen befragt. Diese gewonnenen Daten wurden in SPSS übertragen und anschließend analysiert.

Ergebnisse: Die große Mehrzahl der cholU Patienten (97%) wurden mit Antihistaminika therapiert, 87% davon mit nicht-sedierenden Antihistaminika (nsAH). Fast ein Viertel (23%) der cholU Patienten haben auch sedierende Antihistaminika (sdAH) eingenommen. Eine Symptomverbesserung unter einfacher Dosierung mit Antihistaminika trat selten auf (sdAH: 16% der Patienten, nsAH 32% der Patienten). Die Nebenwirkungen der verschiedenen Antihistaminika Präparate waren vergleichbar, am häufigsten trat Müdigkeit auf. 66 Patienten (59%) erhielten eine Aufdosierung der Antihistaminikatherapie, 98% davon mit nsAH. Das Therapieansprechen auf die erhöhte Dosis ergab keine signifikante Verbesserung im Vergleich zur einfachen Dosierung von nicht-sedierenden Antihistaminika, 38% im Vergleich zu 32%. Ein Drittel (30%) der Patienten wurde auch mit Kortikosteroiden behandelt, welche in den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen werden. Nur 6 Patienten (5%) wurden zusätzlich mit Omalizumab therapiert.

Diskussion: Die vorliegende Arbeit zeigt auf, dass die Erst- und Zweitlinientherapie derzeit größtenteils leitliniengerecht erfolgt, allerdings sind zwei Drittel der Patienten

damit nicht suffizient behandelt. Deshalb wäre ein Ausbau der Versorgung mit Dritt- und Viertlinientherapie sinnvoll, was jedoch durch eine fehlende Zulassung von Omalizumab und Ciclosporin in der Indikation cholU erschwert ist.

Die Studie zeigt einen hohen Bedarf an einem verbesserten Zugang zur Dritt- und Viertlinientherapie bzw. zu neuen Therapieformen, bei größtenteils unkontrollierten Symptomen der Patienten mit cholU.

2. Abstrakt in Englisch

Background: Urticaria is one of the most common dermatological diseases. Cholinergic urticaria (cholU) belongs to the subgroup of chronic inducible urticaria. Induction of sweating leads to the characteristic strong itching, pinpoint sized wheals and in up to 50 % also to concomitant angioedema. According to the current EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline recommendations, the therapy has a step-up approach: First-line are second generation antihistamines, second line these antihistamines updosed up to four times, as third- line Omalizumab is added and as fourth- line Ciclosporin can be a therapeutic alternative. Little is known about the cholU patients supply situation, their real-life treatment and if the treatment is following the current guideline recommendations in German speaking countries.

Method: We collected, analysed and compared treatment, treatment success and adverse events of 111 patients, who took part in an online survey about cholinergic urticaria in German speaking countries.

Results: Almost all cholU patients (97%) had used antihistamines, 87% of them second-generation antihistamines (sgAH). One in four cholU patients (23%) had also taken first-generation antihistamines (fgAHs). The rate of cholU patients who benefitted from standard-dosed antihistamine treatment was low (sgAHs: 32% vs. fgAHs: 16%). Side effects of the different Antihistamines were comparable, most common was fatigue. Updosing of antihistamines had been tried by 66 patients (59%); most commonly (98%) with sgAHs. Treatment responses with updosed sgAH were not significantly better than with standard-dosed sgAHs, with 38% vs 32% of patients reporting benefit. One-third (30%) of the cholU patients received corticosteroids as an alternative treatment, only 6 patients (5%) had reported treatment with Omalizumab.

Discussion: Our study revealed that current treatment regimens for cholU patients are mostly aligned with the latest guideline recommendations; however, two-thirds of the patients are insufficiently treated. The use of third-and forth-line therapy should be improved. There is a need for education on and also investigation for alternative therapies, aiming for a better symptom control in these patients.

3. Manteltext

3.1. Darstellung des aktuellen Forschungsstandes

3.1.1. Urtikaria

Urtikaria zählt zu den häufigsten dermatologischen Erkrankungen in der Dermatologie. Bis zu 20% der erwachsenen Bevölkerung entwickeln eine Urtikaria im Laufe Ihres Lebens, Frauen sind häufiger betroffen als Männer [1].

Die Urtikaria umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen und ist definiert als das plötzliche Auftreten von Quaddeln und/ oder Angioödemem [2].

Die flüchtigen Quaddeln kennzeichnen sich durch ein unterschiedlich ausgeprägtes, oberflächliches, dermales Ödem, umgeben von einem Erythem, mit einem begleitenden Juckreiz oder selten Brennen in subjektiv empfundener unterschiedlicher Intensität (*siehe Abbildung 1*). Angioödeme sind Schwellungen der tieferen Hautschichten (Dermis und Subkutis), welche für mehrere Tage persistieren können [2]. Oft kommt es hier auch zu einer Beteiligung der Schleimhäute, wie zum Beispiel Lippen- oder Zungenschwellungen, nur selten jedoch zu Juckreiz (*siehe Abbildung 2*).



Abbildung 1, Quaddeln am Unterarm, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Magerl



Abbildung 2, Angioödem der Oberlippe, mit freundlicher Genehmigung von Prof Magerl

Die Urtikaria muss von anderen Erkrankungen abgegrenzt werden, bei denen als Nebensymptom ebenfalls Quaddeln auftauchen können, wie zum Beispiel bei einer akuten Anaphylaxie [2].

3.1.2. Klinische Einteilung

Es wird zwischen einer akuten und chronischen Form der Urtikaria unterschieden. Eine akute Urtikaria tritt in der Regel spontan mit oder ohne Angioödeme für eine Dauer von weniger als 6 Wochen auf und bedarf keiner weiteren Diagnostik. Eine chronische Urtikaria ist definiert durch eine zeitliche Dauer von mindestens 6 Wochen.

In der aktuellen Leitlinie unterscheidet man zwischen chronisch spontanen und induzierbaren Urtikariaformen [2]. Die chronisch spontane Urtikaria zeichnet sich durch plötzlich auftretende Quaddeln und/oder Angioödeme aus, welche ohne erkennbaren Auslöser auftreten. Ihre Häufigkeit wird mit einer Punktprävalenz von 0,5-1% angegeben [3]. Die induzierbaren Formen zeigen charakteristische Quaddeln in Reaktion auf definierte Auslösefaktoren [2] (*siehe Tabelle 1*).

Formen	Unterformen	Definition/ Auslöser
Spontane Urtikaria	Akute spontane Urtikaria	Spontane Quaddeln und/ oder Angioödeme < 6 Wochen
	Chronisch spontane Urtikaria	Spontane Quaddeln und/ oder Angioödeme > 6 Wochen
Induzierbare Urtikaria	Kälteurtikaria	Kalte Luft, kalte Gegenstände, kalte Flüssigkeiten
	Verzögerte Druckurtikaria	Statischer Druck
	Wärmeurtikaria	Lokalisierte Wärme
	Lichturtikaria	UV-/und oder sichtbares Licht
	symptomatischer Dermographismus	Scherkräfte
	Vibratorisches Angioödem/ Urtikaria	Vibrationen
	Cholinergische Urtikaria	Schwitzen, z.B. durch körperliche Anstrengung
	Aquagene Urtikaria	Wasser
Kontakturtikaria	Kontakt mit urtikariogenen Substanzen	

Tabelle 1, Formen der chronischen Urtikaria, entsprechend der aktuellen Leitlinie [2]

Ein wichtiger Bewertungsaspekt ist die Krankheitsaktivität. Bei den induzierbaren chronischen Urtikaria Formen sollte die Schwelle der auslösenden Faktoren bestimmt werden. Bei Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria kann die Aktivität mittels Urtikaria-Aktivitäts-Score ermittelt werden (UAS) [2, 4]. Neben der Krankheitsaktivität, können mit Hilfe des UAS auch die Therapieerfolge besser eingeschätzt werden.

3.1.3. Cholinergische Urtikaria (choU)

Die cholinergische Urtikaria (choU) gehört zu den induzierbaren chronischen Urtikariaformen und zeichnet sich durch flüchtige, stark juckende, stecknadelkopfgroße Quaddeln und in bis zu 50% zusätzlich auftretenden Angioödemem aus [2, 5] (siehe *Abbildung 3 und 4*). Die Quaddeln können wenige Minuten bis zu wenigen Stunden persistieren.



Abbildung 3, klinisches Bild der cholinergischen Urtikaria, mit freundlicher Genehmigung von Dr. Altrichter



Abbildung 4, klinisches Bild der cholinergischen Urtikaria mit stecknadelkopfgroßen Quaddeln, mit freundlicher Genehmigung von Dr. Altrichter

Es zeigt sich ein erhöhtes Auftreten der cholU bei jungen Erwachsenen. Eine Studie unter deutschen Schülern und Studenten ergab eine Prävalenz von insgesamt 11% , unter den 26-28 Jährigen betrug der cholU Anteil sogar bis zu 20% [6]. Eine erst kürzlich veröffentlichte koreanische Studie berichtet sogar über eine Prävalenz von 56% cholU Patienten bei den unter 20jährigen Urtikariapatienten in Korea [7].

Ramam *et al* dokumentieren 2012 in einer Studie ein Auftreten der cholU vorrangig im Winter [8]. Weiterhin wird sowohl von Takahagi *et al* als auch von Altrichter *et al* eine Assoziation zur Atopie diskutiert [9, 10].

Als Auslöser der cholU werden eine Erhöhung der Körpertemperatur durch aktive körperliche Anstrengung, aber auch emotionaler Stress oder passive Erwärmung zum Beispiel durch heißes Baden oder Genuss von warmen Speisen und Getränken diskutiert. Zu den Prädilektionsstellen gehört vor allem der Rumpf, sowie die oberen Extremitäten [11]. Neben den charakteristischen Quaddeln und Angioödemem kann es zu systemischen Reaktionen wie Unwohlsein, Schwindel, Luftnot und Synkopen kommen [5].

Obwohl die charakteristische Klinik der cholU oft schon richtungsweisend ist, sollten entsprechend der Empfehlungen der EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Leitlinie Provokationstests zur Diagnostik einer cholU durchgeführt werden [2]. Hierzu eignen sich

moderate körperliche Anstrengung, angepasst an die Kondition und das Alter des Patienten, zum Beispiel auf einem Laufband. Die Anstrengung sollte bis zum Schwitzen des Patienten und darüber hinaus noch weitere 15 Minuten durchgeführt werden. Weiterhin kann zur Diagnostik ein 42°C heißes Vollbad für 15 Minuten durchgeführt werden, bei welchem eine Erhöhung der Körpertemperatur von mindestens 1,0°C erreicht werden sollte [12]. Weitere Diagnostik zur Unterscheidung von anderen induzierbaren Urtikariaformen sollte bei unklaren Ergebnissen erfolgen.

3.1.3.1. Pathophysiologie der cholinergischen Urtikaria

Die Pathophysiologie der cholU ist bisher nicht abschließend geklärt. Es werden verschiedene Mechanismen und Auslöser als Ursache der cholU diskutiert. Zweifelsfrei ist die zentrale Rolle der Mastzelle bei allen Urtikariaformen. Durch sie werden verschiedene Mediatoren, vornehmlich Histamine, ausgeschüttet, welche zur lokalen Vasodilatation und Erhöhung der Kapillarpermeabilität führen und so die charakteristischen Symptome wie zum Beispiel Quaddeln und Rötung auslösen.

In verschiedenen, vornehmlich japanischen Arbeiten gibt es mehrere Theorien zur Unterteilung der cholU in Subgruppen anhand ihrer Pathophysiologie, sowie klinischen Ausprägung [13-15]. Mehrere Autoren sehen eine Ursache der cholU in einer IgE vermittelten Allergie gegen Schweiß [13, 14, 16]. Dafür spricht, dass in einer Fallstudie bereits einige Patienten von einer Desensibilisierung mit autologem Schweiß profitieren konnten [17]. Auch die bei einigen Patienten erfolgreiche Therapie mit Omalizumab [18], einem monoklonalen Anti-IgE Antikörper, unterstützt diese These. Diese Therapie ist jedoch nicht bei allen Patienten wirksam, womit eine multifaktorielle Entstehung der cholU offensichtlich erscheint. Bito *et al* und Nakamizo *et al* schildern weiterhin eine mögliche Assoziation der cholU zu einer Hypohidrose und berichten über eine durch einen Verschluss der Schweißdrüsen ausgelöste cholU [14, 15]. Hierbei kommt es durch eine Hyperkeratose oder eine Deformierung der Schweißdrüsengänge zu einer Verstopfung der Schweißdrüsen. Diese Okklusion führt zu einem dermalen Austreten von Schweiß, welcher wiederum verschiedene entzündungsfördernde Mediatoren enthält und damit die charakteristischen Symptome der cholU auslöst.

Außerdem wird Acetylcholin eine wichtige Rolle in der Entstehung der cholU zugeschrieben [14]. Sowohl Schweißdrüsen, als auch Mastzellen exprimieren den cholinergischen Rezeptor M3 (CHRM3), welcher für die Initiierung des Schwitzens

verantwortlich ist. Bei einigen cholU Patienten wurde in Verbindung mit vermindertem Schwitzen auch eine verminderte Expression des CHRM3 beschrieben [19].

Darüber hinaus gibt es Patienten, deren cholU keinem der oben beschriebenen Mechanismen zugeordnet werden kann, sodass diese bisher als idiopathische cholU beschrieben wurden [14, 15].

3.1.3.2. Therapie der cholinergischen Urtikaria

Die Therapie einer chronischen Urtikaria sollte entsprechend der aktuellen EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Leitlinie in verschiedenen Stufen erfolgen. Ausgangspunkt der Stufentherapie ist die Vermeidung von Triggerfaktoren und Stressreduktion. Zusätzlich kann auch versucht werden die Toleranzschwelle der Erkrankung durch Exposition zu erhöhen.

Darüber hinaus empfiehlt die Leitlinie ein Stufenschema zur medikamentösen Behandlung (siehe Abbildung 5). Die Erstlinientherapie umfasst eine regelmäßige Einnahme von nicht- sedierenden Antihistaminika (nsAH) in Standarddosierung (zugelassene Dosierung). Bei fehlendem Therapieerfolg wird eine Erhöhung der Dosis der nsAH um das bis zu vierfache der Standarddosierung empfohlen.

Falls es darunter zu keiner adäquaten Symptomkontrolle kommt, ist eine zusätzliche Therapie mit einem monoklonalen Antikörper gegen Immunoglobulin E (Omalizumab) zu erwägen. Als Viertlinientherapie wird der Einsatz von Ciclosporin empfohlen.

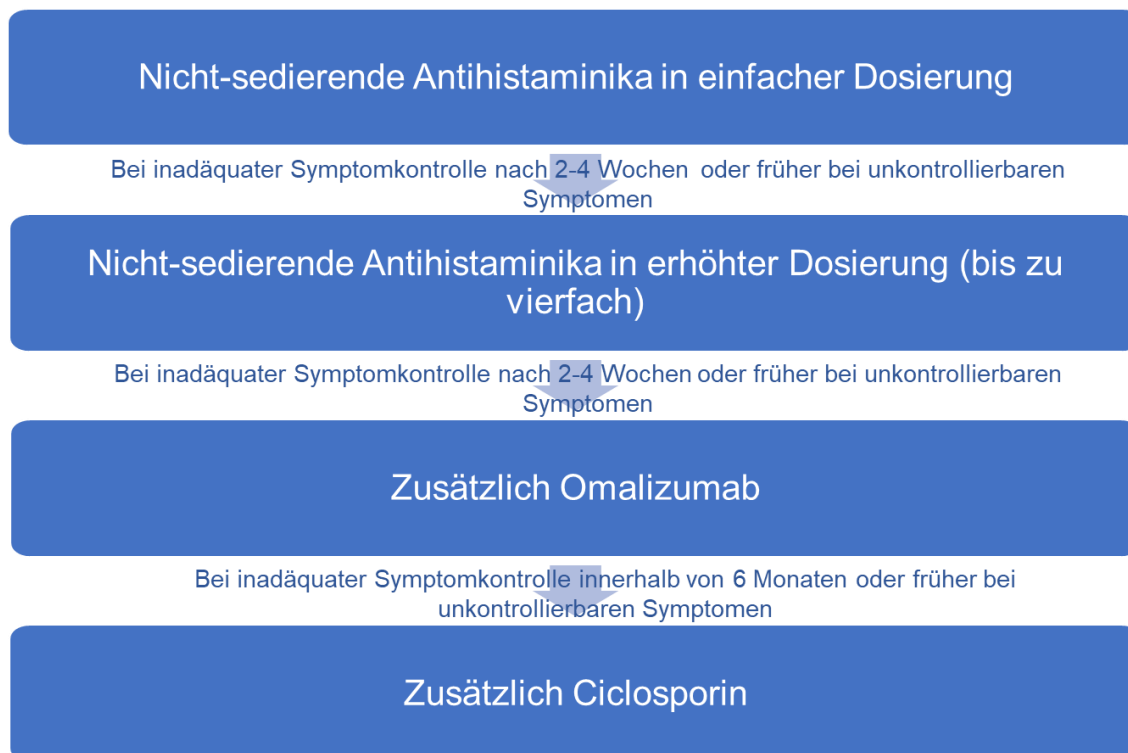


Abbildung 5, Stufenschema zur Therapie der cholU, angelehnt an die aktuelle EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Leitlinie [2]

3.1.4. Fragestellung der Studie

CholU Patienten erleben täglich die Symptome ihrer Erkrankung, bisher noch nicht erfasst ist die tatsächlich empfundene Einschränkung der Lebensqualität von cholU Patienten im deutschsprachigen Raum durch Ihre Erkrankung. Ziel der Therapie einer cholU sollte eine schnelle und vor allem langfristige Kontrolle der Symptome, sowie die Teilhabe am normalen Leben sein. Maurer *et al* zeigen auf, dass trotz Aufdosierung, eine Therapie mit nsAH bei einem Teil der Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria nicht ausreichend erfolgreich ist [3]. Bisher unklar ist, inwieweit dies auch für cholU Patienten zutrifft. Weder Omalizumab, noch Ciclosporin sind für die Therapie der cholU zugelassen, sodass die Verfügbarkeit zu Alternativen zur Antihistaminikatherapie bei ambulant betreuten Patienten nur off-label möglich ist, damit in einem rechtlichen Graubereich erfolgt und der Zugang dazu deutlich erschwert ist.

In der Literatur finden sich mehrere Fall-Studien zur Therapie der cholU. Die meisten Daten gibt es für den monoklonalen Antikörper Omalizumab. Erstmals 2008 wurde von Metz *et al* die erfolgreiche Therapie eines Patienten mit chronischer Urtikaria mit dem

monoklonalen Anti- IgE Antikörper beschrieben [20]. Weitere Fallstudien folgten [18, 21], bis hin zur einer 2019 veröffentlichten doppelblind durchgeführten Studie von Gastaminza *et al.* Diese Studie schloss 22 Patienten ein und zeigte eine deutliche Symptomverbesserung bei einem Drittel der cholU Patienten unter Omalizumab Therapie [22].

Altrichter *et al* berichten im Jahr 2015 von einer erfolgreichen off-label Therapie mit Methantheliniumbromid bei einem Patienten mit Antihistaminika refraktärer CholU [23]. Weiterhin wird von einzelnen Therapieerfolgen mit Danazol, einem Antigonadotropin [24], Scopolaminbutylbromid [25] und einer Schweißdesensibilisierung mit autologem Schweiß [17] berichtet.

Wie auch immer der Therapieansatz lautet, geschildert wurden bislang nur Einzelfälle oder Therapiestudien mit kleinen Fallzahlen. Es fehlen nach neuestem wissenschaftlichem Stand durchgeführte klinische Studien, die eine evidenzbasierte Therapie der cholU ermöglichen.

Wie die tatsächliche Versorgung und das Therapieansprechen von Patienten mit cholU im alltäglichen Leben aussieht, war bislang weitgehend unklar. Ziel unserer Studie war es daher, einen Überblick über die Versorgungssituation von cholU Patienten im deutschsprachigen Raum zu bekommen, die real praktizierte Therapie dieser Patienten zu evaluieren, zu untersuchen ob die Therapie leitliniengerecht erfolgt, sowie die Therapierfolge und gegebenenfalls unerwünschten Wirkungen in der Alltagsrealität zu erfassen.

3.2. Methodik

Im nachfolgenden Abschnitt sind die Vorgehensweise und Hintergründe der vorliegenden Arbeit dargestellt, weitere detaillierte Informationen sind in der Veröffentlichung ab Seite 59 zu finden.

Grundlage der Studie war ein Online-Fragebogen zur generellen Versorgungssituation von cholU Patienten im deutschsprachigen Raum, die vom Allergie Zentrum Charité, dem Urtikaria Netzwerk e.V. und dem Urtikaria Netzwerk Berlin-Brandenburg von Mai 2016 bis August 2017 durchgeführt wurde. Die Erhebung wurde als Querschnittsuntersuchung mit primär deskriptivem und explorativem Charakter entworfen.

3.2.1. Studienpatienten

An der Erhebung haben Patienten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz teilgenommen. Die Patienten mussten ein Mindestalter von 18 Jahren erreicht haben und die deutsche Sprache ausreichend beherrschen. Die Online-Befragung erfolgte vollständig anonymisiert, die Projektinformation erhielten die Teilnehmer in elektronischer Form. Die Teilnehmer wurden darüber informiert, dass sie mit dem Ausfüllen des Online-Fragebogens der Erhebung zustimmen. Vor Beginn des Ausfüllens mussten alle Teilnehmer aktiv bestätigen, dass sie die Informationen verstanden haben und an der Umfrage teilnehmen möchten.

Im Zeitraum Mai 2016 bis August 2017 haben insgesamt 197 Patienten an der Umfrage teilgenommen. Von diesen Teilnehmern mussten einige von der Auswertung ausgeschlossen werden: bei 11 Patienten gab es keine Altersangabe oder sie waren unter 18 Jahren alt, 16 weitere hatten einen unzureichenden Auslöser für die Erkrankung angegeben, sie waren also nicht sicher von einer cholU betroffen; bei weiteren 59 Patienten wurde die Diagnose nicht von einem Arzt gestellt. Insgesamt konnten wir 111 Patienten in die Auswertung der Studie einbeziehen (siehe Abbildung 6).

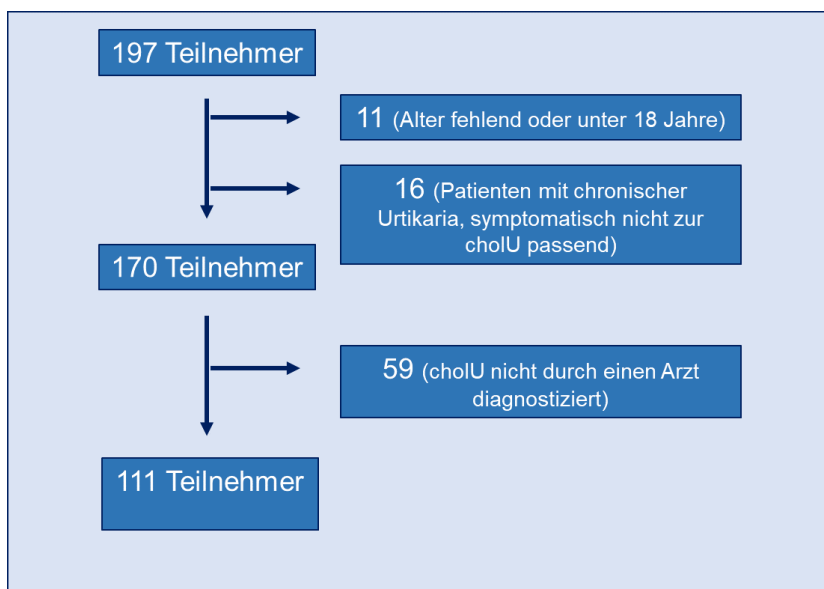


Abbildung 6, Auswahl der Studienpatienten, angelehnt an Graphik 1 des ergänzenden Materials aus der Online-Version der vorliegenden Veröffentlichung [26]

3.2.2. Online-Fragebogen

Der Online-Fragebogen war in 6 thematische Subgruppen unterteilt, Themengebiete waren hierbei ein Allgemeiner Teil zum Verlauf der Erkrankung, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziale Aktivität und Teilhabe am Arbeitsleben, Anzahl und Qualifikation der aufgesuchten Ärzte, der bisherige Therapieverlauf, und die Zufriedenheit der Patienten mit dem behandelnden Arzt und der Therapie. Im letzten Teil der Erhebung konnten die Patienten zusätzlich den validierten und cholU spezifischen Lebensqualitätsfragebogen CholU-Qol beantworten, welcher 2018 von Ruft *et al* veröffentlicht wurde [27].

Für die vorliegende Arbeit haben wir vorwiegend die Informationen aus dem Allgemeinen Teil, sowie die Fragen zur Therapie der Online-Umfrage ausgewertet. Die Patienten wurden detailliert zu ihrem bisherigen Therapieverlauf, den bisher verwendeten Medikamenten, der Länge der Behandlung, dem Auftreten von Nebenwirkungen und der Art der aufgetretenen Nebenwirkungen befragt. Antihistaminika wurden in sedierende und nicht-sedierende Antihistaminika unterteilt und es wurde nach einfacher Dosierung (zugelassener Dosierung), sowie erhöhter Dosierung (bis zu vierfacher zugelassener Dosierung) entsprechend der Leitlinie gefragt. Weiterhin wurden die Teilnehmer zu einer Behandlung mit Kortikosteroiden, Omalizumab und alternativen Therapien befragt. Um eine Aussage über das Therapieansprechen und die Zufriedenheit der Patienten zu erlangen, gab es Fragen mit verschiedenen Bewertungsskalen.

Eine gekürzte Fassung des Online-Fragebogens mit allen in dieser Arbeit aufgenommenen Fragen, ist im Anhang des Manteltextes unter 3.6. aufgeführt.

3.2.3. Datenbankerstellung

Die Dateneingabe, sowie die Datenkontrolle und Bereinigung erfolgte zunächst mittels Excel 2016. Um möglichst valide Daten zur Therapie der cholU zu erhalten, haben wir nur Patienten mit einer ärztlichen Diagnosestellung eingeschlossen. Weiterhin mussten die angegebenen Auslöser der cholU nachvollziehbar in Hinblick auf die Erkrankung sein. Alle Patienten unter 18 Jahren wurden aus der Datenbank ausgeschlossen. Für die statistische Auswertung wurden die verbliebenen Daten in IBM SPSS Statistics Version 23 übertragen.

Numerische Variablen, wie zum Beispiel Alter und Dauer der Erkrankung wurden in SPSS übernommen. Skalierte Antwortoptionen wurden in aufsteigend numerische Zahlen übertragen und kategoriale Variablen wurden in ein definiertes Zahlenformat kodiert.

Unvollständige Datensätze, d.h. Teilnehmer die bei einzelnen Fragen keine Antwort gaben, wurden in der Statistik berücksichtigt und ausgewiesen.

3.2.4. Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde IBM SPSS Statistics Version 23 verwendet. Binominale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat oder Fisher's Exact Test ausgewertet. $P < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Numerische Variablen wurden als Median mit Spannweite angegeben.

Es wurde mittels Shapiro Wilk Test auf parametrische Datenverteilung getestet. Die meisten Datensätze zeigten eine nicht parametrische Datenverteilung, daher wurden nicht parametrische kontinuierliche Variablen und kategorisierte Variablen mittels Mann-Whitney U Test und dem Kruskal-Wallis Test verglichen.

Die graphische Darstellung erfolgte mittels GraphPad Prism Version 6.0, Power Point 2016 und Excel 2016.

3.3. Ergebnisse

Nachfolgend erfolgt die Darstellung ausgewählter Ergebnisse der Erhebung. Weitere Informationen sind in der Publikation auf den Seiten 59-66 aufgeführt.

3.3.1. Allgemeine Angaben

Insgesamt konnten wir 111 Patienten in die Auswertung unserer Studie einschließen. Alle eingeschlossenen Patienten gaben an, dass die chIU durch einen Arzt diagnostiziert wurde, davon 85,6% von einem Spezialisten, d.h. einem Dermatologen (57,7%), in einer Spezialsprechstunde für Urtikaria Patienten (18,0%) oder in einer ambulanten Sprechstunde einer Klinik (9,9%). Die übrigen Diagnosen wurden unter anderem durch einen Hausarzt, Notarzt oder durch den ärztlichen Bereitschaftsdienst gestellt.

Die eingeschlossenen Patienten waren zwischen 18 und 78 Jahren alt (Median 36 Jahre). Die Dauer der Erkrankung lag zwischen 6 Wochen und 480 Monaten (Median 60 Monate). 76,6% der Patienten waren weiblich und 22,5% männlich. 98 der Patienten kamen aus Deutschland, zwei Patienten kamen aus der Schweiz, einer aus Österreich, 10 Patienten machten keine Aussage zu Ihrer Herkunft. Knapp über zwei Drittel der eingeschlossenen Patienten, lebte in Städten (70,3%), nur ein knappes Drittel der Patienten lebte in ländlichen Regionen.

Die Teilnehmer der Studie gaben ein breites Spektrum in Bezug auf die Stärke ihrer cholU Symptome an, etwa die Hälfte der Patienten (52,2%) beschrieb eine sehr starke oder starke Intensität, die andere Hälfte berichtete über moderate, milde, oder gar keine Symptome. Die Angaben zur Lebensqualität waren ähnlich divers: 45% gaben eine starke Einschränkung der Lebensqualität an, etwa ein Drittel gab eine milde Einschränkung der Lebensqualität durch die cholU an.

3.3.2. Ergebnisse zu Antihistaminika in Standarddosierung

108 der 111 Patienten (97,3%) hatten über die Dauer der Erkrankung ein Antihistaminikum zur Behandlung ihrer cholU eingenommen. Ein Patient hatte noch keine Antihistaminika eingenommen, zwei Patienten machten dazu keine Angabe. Die große Mehrzahl der Patienten hatte nicht-sedierende Antihistaminika (nsAH) in Standarddosierung (zugelassene Dosierung) eingenommen, welches der Erstlinientherapie der aktuellen Leitlinie entspricht. Weitaus am häufigsten mit 58,3% wurde dabei Cetirizin eingenommen, das zweithäufigste nsAH war mit 37,0% Loratadin.

43,2% hatten schon mehr als ein Antihistaminikum zur Behandlung ihrer cholU eingenommen, jedoch nur 16,2% zwei oder mehr Antihistaminika gleichzeitig. Sedierende Antihistaminika (sdAH) hatten 23,1% der Patienten eingenommen, am häufigsten Dimetinden mit 20,4%.

Die Wirksamkeit und Zufriedenheit der Patienten mit der Antihistaminika-Therapie war gering. Weniger als ein Drittel der Patienten (27,7%) waren sehr oder weitgehend zufrieden mit der Standard- Dosierung mit nsAH.

Im Vergleich dazu, gab es bei den sdAH hinsichtlich der Ergebnisse zur subjektiven Zufriedenheit keinen signifikanten Unterschied. Kein Patient fand die Therapie in

einfacher Dosierung sehr zufrieden stellend, lediglich 20,0% zeigten sich weitgehend zufrieden (Zufriedenheit mit der Therapie nsAH vs. sdAH; Mann-Whitney-U-Test $p=0,449$).

Auf die Frage wie gut die Therapie gewirkt habe, gaben 31,9% der cholU Patienten an keine Beschwerden, beziehungsweise deutlich weniger Beschwerden unter nsAH zu haben. 25,5% zeigten jedoch keinerlei Verbesserung. Bei den sdAH berichteten 32,0% der cholU Patienten über keinerlei Verbesserung unter der Therapie, immerhin 16,0% erreichten deutlich weniger Beschwerden.

Zur vollständigen Symptombefreiheit kam es unter nsAH bei 3,2%, unter sdAH war kein Patient symptomfrei. Circa ein Viertel der Patienten (22,3%) erlebten eine deutliche Besserung der Symptome mit nsAH, mit sdAH waren es nur 8,0%. Trotzdem kam es bei der großen Mehrheit der Patienten nur zu einer leichten oder gar keiner Symptomverbesserung unter einfacher Dosierung mit Antihistaminika (67,0% für nsAH und 88,0% für sdAH).

64,9% der befragten Patienten nahmen die nsAH weiterhin ein, als Grund des Therapieabbruchs wurde zu 73,1% eine zu geringe Wirkung angegeben. Bei den sdAH nahm nur noch circa ein Viertel der Patienten (24,0%) die Medikamente weiterhin (nsAH im Vergleich mit sdAH: $p<0,001$, Chi²- Test). Auch hier wurde von gut 70,0% eine zu geringe Wirkung als Grund für das Abbrechen der Einnahme angegeben.

Fast die Hälfte der cholU Patienten (42,6%) entwickelte unter der Therapie mit nsAH Nebenwirkungen, davon gaben 85,0% Müdigkeit als häufigste Nebenwirkung an. Weitere unerwünschte Wirkungen waren Kopfschmerzen (27,5%), Magen-Darm-Beschwerden (32,5%), Schlaflosigkeit (22,5%) und Herz-Kreislauf Beschwerden (15,0%).

Interessanterweise gaben die cholU Patienten, die ein sdAH einnahmen, nur zu 36,0% an, Nebenwirkungen entwickelt zu haben. Auch hier war die häufigste unerwünschte Wirkung Müdigkeit mit 66,7%. Magen-Darm-Beschwerden wurden in dieser Gruppe überhaupt nicht genannt (*siehe Tabelle 2*).

Insgesamt wurden Nebenwirkungen als zweithäufigster Grund für ein Therapieabbrechen aufgezählt (19,2% für die nsAH und 11,8% für die sdAH).

	nsAH (n=40)	sdAH (n=9)	P= (Fishers Exact Test)
Müdigkeit n (%)	34 (85,0)	6 (66,7)	0,403
Magen-Darm-Beschwerden n (%)	13 (32,5)	0	0,046
Kopfschmerzen n (%)	11 (27,5)	1 (11,1)	0,34
Schlaflosigkeit n (%)	9 (22,5)	1 (11,1)	0,58
Herz-Kreislauf Beschwerden n (%)	6 (15,0)	2 (22,2)	0,411

(n= Anzahl der Patienten)

Tabelle 2, Vergleich der angegebenen unerwünschten Wirkungen von nsAH und sdAH in einfacher Dosierung; angelehnt an Tabelle 3 der vorliegenden Publikation [26]

Die verschiedenen Antihistaminika Präparate zeigten keine großen Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen. Alter, Geschlecht und Dauer der Erkrankung hatten weder Einfluss auf die allgemeine Zufriedenheit mit der Therapie, noch auf die unerwünschten Wirkungen (detaillierte Informationen hierzu und auch zu den verwendeten Präparaten sind im Anhang der vorliegenden Veröffentlichung ab Seite 67 aufgeführt).

3.3.3. Ergebnisse der Aufdosierung der Antihistaminikatherapie

66 der 111 Patienten (59,5%) hatten bereits ein Antihistaminikum in erhöhter Dosierung eingenommen. 65 dieser 66 Patienten (98,5%) haben dabei ein nsAH eingenommen, am häufigsten Cetirizin mit 56,1%, Loratadin wurde von jedem Vierten (25,8%) der 66 Teilnehmer verwendet, die ein Antihistaminikum in erhöhter Dosierung eingenommen hatten. Von den sdAH wurden Dimetinden von sechs Patienten und Promethazin von einem Patienten eingenommen, insgesamt hatten nur 10,6% der Patienten ein sdAH in erhöhter Dosierung eingenommen. Sechs Patienten gaben an sowohl nsAH als auch sdAH in erhöhter Dosierung eingenommen zu haben.

25 Patienten (38,4%) zeigten unter der Aufdosierung von nsAH keine oder deutlich weniger urtikarielle Beschwerden. Ein gutes Drittel (36,9%) hatte etwas weniger Beschwerden und 20,0% zeigten keine Verbesserung. Bei den sdAH gaben vier von sieben Patienten an deutlich weniger Beschwerden durch die aufdosierte Therapie zu haben. Ein Patient berichtete von etwas weniger Beschwerden, zwei Patienten berichteten über keine Verbesserung.

Etwa jeder dritte Patient (32,4%) war sehr oder weitgehend zufrieden mit der aufdosierten Therapie von nsAH. Die übrigen zwei Drittel der Teilnehmer waren jedoch nur leidlich zufrieden (33,8%) bzw. ziemlich unzufrieden (29,2%). Bei den sdAH gaben sechs von sieben Patienten an ziemlich unzufrieden oder nur leidlich zufrieden zu sein. Lediglich ein Patient war weitgehend zufrieden. Dieses Ergebnis war vermutlich auch durch die hohe Rate an Nebenwirkungen bedingt. Mehr als die Hälfte der Patienten (56,9%), die eine erhöhte Dosierung eingenommen hatten, gaben an bei einer höheren Dosis der nsAH unter unerwünschten Wirkungen zu leiden. Weitaus am häufigsten wurde über Müdigkeit (bei 81,1%) berichtet, knapp ein Drittel entwickelte Magen-Darm-Beschwerden (29,7%), 27,0% litten unter Schlaflosigkeit und ca. jeder vierte Patient hatte unter der Therapie Kopfschmerzen (24,3%) oder Herz-Kreislauf Beschwerden (24,3%). Bei den Patienten, die ein sdAH in erhöhter Dosierung eingenommen haben, zeigten drei von sieben Patienten Nebenwirkungen. Alle drei gaben an, unter Müdigkeit zu leiden.

Trotz der großen Unzufriedenheit nahmen 72,3% der Patienten die nsAH weiterhin ein. Bei den sdAH nahmen drei von sieben Patienten die Medikation weiterhin. Als weitaus häufigster Grund für ein Therapieabbruchen wurde eine geringe Wirkung angegeben (nsAH 9 von 15 Patienten, sdAH 3 von 4 Patienten).

3.3.4. Vergleich zwischen Standarddosierung von nicht-sedierenden Antihistaminika (nsAH) mit der Wirksamkeit bei Dosis-Erhöhung (bis zu 4-fach) von nsAH

Im Vergleich von einfach zur aufdosierten Therapie mit nsAH war die erhöhte Dosierung in Bezug auf eine Symptomverbesserung der Beschwerden nicht überlegen (keine oder nur leichte Beschwerden: einfache Dosierung 31,9% im Vergleich zur Aufdosierung 38,4%). Zu keiner Verbesserung kam es bei einfacher Dosierung in 25,5%, unter Aufdosierung in 20,0% ($p=0,367$, siehe *Abbildung 7*).

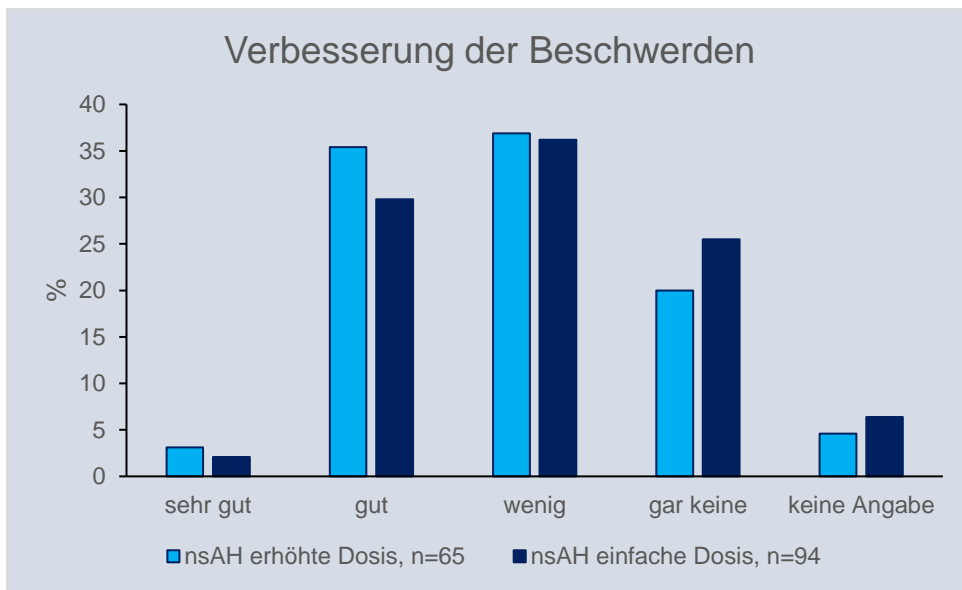


Abbildung 7, Vergleich der einfachen zur erhöhten Dosierung von nsAH bezüglich der Verbesserung der Beschwerden; in Anlehnung an Abbildung 2 des vorliegenden Papers [26]

Nebenwirkungen wurden häufiger unter erhöhter Dosierung beobachtet (56,9% unter hochdosierter Therapie vs. 42,6% bei einfacher Dosierung). Müdigkeit und Magen-Darm-Beschwerden wurden als die beiden häufigsten unerwünschten Wirkungen angegeben, insgesamt aber deutlich häufiger unter Aufdosierung der nsAH.

Knapp einer von sechs Teilnehmern (16,2%) hatte bereits zwei oder mehrere Antihistaminika parallel eingenommen.

3.3.5. Andere verwendete Therapien

Etwa ein Drittel der Patienten wurde mit Kortisontabletten behandelt, wobei die häufigste Anwendungsdauer bei 42,4 % der cholU Patienten bei 1-2 Wochen lag. Nur ein Patient hatte die Steroidmedikation länger als 3 Monate eingenommen. Insgesamt gaben 48,5% der so behandelten Studienteilnehmer an, keine oder deutlich weniger Beschwerden durch die Therapie zu haben. 42,4% waren sehr oder zumindest weitgehend zufrieden mit der Behandlung. Bei 45,5 % kam es unter Kortisontabletten zu keiner oder nur leichter Verbesserung. Etwa die Hälfte der Patienten (51,5%) war leidlich zufrieden oder ziemlich unzufrieden. Zu Nebenwirkungen kam es bei knapp der Hälfte, dabei wurden am häufigsten Müdigkeit (26,5%), Kopfschmerzen (26,6%), Magen-Darm-Beschwerden (26,6%) und Schlaflosigkeit (26,6%) genannt; Herz-Kreislauf Beschwerden entwickelten

20,0% der Patienten. Nur ein Viertel der Patienten nahm weiterhin Steroid-Tabletten ein. Als häufigsten Grund (87,5%) für den Therapieabbruch wurde keine oder eine zu geringe Wirkung genannt. 75% der cholU Patienten hatten die Therapie jedoch auch wegen der Nebenwirkungen abgesetzt.

Weitere Therapien, die von den Studienteilnehmern angegeben wurden, waren Omalizumab (sechs Patienten), Montelukast (fünf Patienten), Ciclosporin (ein Patient), Betablocker (ein Patient) und Anticholinergika (ein Patient).

Vier Patienten haben Omalizumab in der Standarddosierung für chronische spontane Urtikaria von 300mg als subkutane Injektion alle vier Wochen erhalten. Nur ein Patient hatte Omalizumab bereits länger als sechs Monate angewendet. Ein Patient hatte die Therapie aufgrund einer zu geringen Wirkung abgebrochen, die übrigen fünf bekamen weiterhin die Therapie mit Omalizumab. Zwei Patienten beklagten Nebenwirkungen, vor allem Müdigkeit und Kopfschmerzen unter der Therapie. Vier Patienten gaben an, dass es zu keinen Nebenwirkungen kam. Insgesamt war die Hälfte der Patienten sehr oder weitgehend zufrieden mit der Therapie. Die andere Hälfte war leidlich zufrieden bzw. ziemlich unzufrieden.

Bei Montelukast waren die Ergebnisse bezüglich der Patientenzufriedenheit und Beschwerdefreiheit schlechter. Nur ein Patient nahm das Medikament aktuell noch ein, auch hier war wieder der häufigste Grund für ein Therapieabbrechen, eine zu geringe Wirkung (drei von fünf Patienten). Nur ein Patient hatte durch die Therapie mit Montelukast Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schlaflosigkeit. Vier von fünf Patienten waren mit der Therapie sehr unzufrieden. Ein Patient gab an weitgehend zufrieden zu sein.

3.4. Diskussion

Die aktuellen Empfehlungen der EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Leitlinien zur Behandlung der verschiedenen Urtikariaformen, einschließlich der cholinergischen Urtikaria (cholU) spiegeln den aktuellen Stand der Forschung wider. Wir wollten mit der vorliegenden, ersten größeren Versorgungsstudie zur Therapie der cholU im deutschsprachigen Raum einen Beitrag zur realen Einschätzung der Umsetzung der Behandlungsempfehlungen und des Therapieerfolges der betroffenen Patienten leisten. Vergleicht man unsere Ergebnisse mit der Leitlinie, so ist festzustellen, dass ein Großteil der cholU Patienten

leitliniengerecht mit nicht-sedierenden Antihistaminika (nsAH) in einfacher oder erhöhter Dosierung behandelt wird. Jedoch fühlte sich nur jeder dritte Patient mit dieser Behandlung suffizient versorgt. Entsprechend ist die Dritt- und Viertlinien Therapie für viele cholU Patienten relevant. Mit Blick auf die Ergebnisse, scheint hier jedoch in der tatsächlichen Behandlungsrealität noch Nachholbedarf zu bestehen.

Fast alle cholU Patienten sind im Rahmen ihrer Erkrankung bereits mit verschiedenen nsAH behandelt worden. Die charakteristischen Symptome der Erkrankung können dadurch zwar bei vielen Betroffenen abgemildert werden, allerdings kam es bei einem erheblichen Teil der Patienten zu keiner ausreichenden Symptomkontrolle.

Antihistaminika sind seit vielen Jahren als Erst- bzw. Zweitlinientherapie für die cholU empfohlen, und 87% der Patienten in unserer Studienpopulation hatten bereits nsAH eingenommen, über die Hälfte auch in erhöhter Dosierung, was ein leitliniengerechtes Therapievorgehen in der Behandlungsrealität vermuten lässt. Jedoch nur ein Drittel der Patienten waren unter der Standarddosierung mit nsAH zufrieden, und auch unter erhöhter Dosierung kam es zu keiner wesentlichen Steigerung von Symptombefreiheit und Patientenzufriedenheit. Es bleibt ein großer Teil cholU Patienten übrig, die keine ausreichende Symptomkontrolle durch Antihistaminika erreichen. Dieses Ergebnis wurde auch in anderen Studien spezialisierter Urtikaria-Zentren diskutiert [28]. Diese Patienten benötigen eine alternative Therapie.

In unserer Studie zeigte sich, dass sedierende Antihistaminika (sdAH) in der Therapie der cholU weit verbreitet sind, ihr Einsatz ist jedoch nicht leitliniengerecht. H1-Antihistaminika werden in sedierende und nicht-sedierende Antihistaminika unterteilt, je nachdem ob sie die Blut-Hirn-Schranke überqueren können [29]. Während die therapeutischen Effekte von erster und zweiter Generation Antihistaminika oft ähnlich sind, variieren die Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem mit der Stärke der Passage der Blut-Hirn Schranke [29].

2013 veröffentlichten Lee und Song *et al* eine Studie, welche die Verschreibungshäufigkeit von sdAH mit der von nsAH bei über 65jährigen Patienten in Korea vergleicht [30]. Knapp ein Viertel der über eine Million erfassten Patienten erhielten hier ein Rezept für sdAH, was in etwa unseren Daten zur Versorgung mit sdAH hier im deutschsprachigen Raum entspricht. Gerade für ältere Patienten sind jedoch zahlreiche, teils gefährliche Nebenwirkungen der sdAH bekannt [31, 32], unter anderem steigt auch

das (Un-)Fall-Risiko [33]. Auch bei Kindern wurden Nachteile im Vergleich von sdAH gegenüber nsAH aufgezeigt. Vuurman *et al* untersuchten die Effekte einer Antihistaminikatherapie auf die Lernleistung von Schulkindern, hierbei zeigte sich eine deutliche Beeinträchtigung der Konzentrations- und Lernleistung durch sdAH [34].

In unserer Studienpopulation zeigte sich überraschenderweise ein gleich hohes Auftreten von Nebenwirkungen (e.g. Müdigkeit, Herz-Kreislauf Beschwerden) zwischen sdAH und nsAH. Die relativ hohe Rate an Nebenwirkungen der nsAH (in einfacher Dosierung bei 42,6%) ist ungewöhnlich und kann so in anderen Studien nicht bestätigt werden [35].

Die Tatsache das sdAH, vor allem in erhöhter Dosierung, stark anticholinerge Nebeneffekte aufzeigen [32] und Anticholinergika in Fallstudien bereits einen „eigenen“ therapeutischen Effekt zur Behandlung der cholU aufzeigen können [23], verleitet zu der Annahme, dass sdAH eine bessere Wirksamkeit haben könnten. Unsere Studie unterstützt diese Hypothese nicht, im Gegenteil, die cholU Patienten der vorliegenden Untersuchung schienen keinen erhöhten Benefit von sdAH im Vergleich zu nsAH zu haben (Unterschied im Behandlungserfolg nicht statistisch signifikant). Insgesamt waren die Daten zu diesem Thema jedoch sehr limitiert und es wäre wünschenswert, weitere Daten zur Effektivität und Sicherheit der verschiedenen Anithistaminika zu bekommen.

Etwa ein Drittel unserer Studienteilnehmer gab an, mit Kortikosteroiden behandelt worden zu sein, eine Therapie, die in der aktuellen Leitlinie nicht als Dauertherapie empfohlen wird [2]. Etwa die Hälfte dieser Patienten gab unerwünschte Wirkungen durch diese Kortikosteroidtherapie an. Nur einer von drei cholU Patienten hatte eine gute Symptomkontrolle unter dieser Therapie. Trotz der geringen Wirksamkeit und des eher schlechten Verhältnisses von Wirkung zu Nebenwirkungen zeigte sich in unserer Studie, dass Kortikosteroide weiterhin zur Behandlung der cholU verschrieben und verwendet werden. Hier besteht Aufklärungsbedarf auch der Ärzte hin zu besseren, leitliniengerechten Alternativen.

Nur 5% unserer Studienteilnehmer wurden mit Omalizumab behandelt, welches sich bereits in verschiedenen Studien als effektiv bei der Behandlung der cholU gezeigt hat [18, 21, 22]. Es wird derzeit als Drittlinientherapie in den Leitlinien empfohlen [2]. Auch die empfohlene Viertlinientherapie [2] mit Ciclosporin wurde in der Realität der ambulanten Behandlung nur selten eingesetzt. Ein Grund hierfür könnte die bisher fehlende Zulassung für diese Therapieformen zur Behandlung der cholU, sowie die

fehlende Erfahrung der ambulanten Ärzte sein. Wie bereits einleitend erwähnt, wurde die Wirksamkeit bereits mehrfach untersucht. Metz *et al* berichteten in einer 2014 veröffentlichten Studie, dass es unter Omalizumab bei nsAH-refraktären chronischen Urtikaria Patienten in bis zu 70% zu einer deutlichen Symptomverbesserung [36] kommt. In dieser Studie zeigte nur ein Patient milde unerwünschte Wirkungen. Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden, da wir nur sechs Patienten mit einer Omalizumab Therapie einschließen konnten, ist die Aussagekraft sehr limitiert. Nur ein Teilnehmer erhielt die Therapie bereits länger als sechs Monate. Eine breitere Anwendung wäre hier sehr wünschenswert, da eine gute Wirksamkeit durch die vorhergehend erwähnten Studien auch bei der cholU nahelegen und bei den vorliegenden Daten mehr Patienten diese Therapie erhalten sollten.

Ziel unserer Versorgungsstudie war eine möglichst breite Variabilität an betroffenen Patienten im deutschsprachigen Raum zu finden und damit einen Querschnitt an Patienten mit CholU zu deren Therapie und Therapieerfolgen zu befragen. Vorteil der Online-Umfrage war dabei die große Reichweite. Durch spezifische Fragen konnten bei dieser Methode auch die unterschiedliche Ausprägung der Symptome, der subjektive Leidensdruck als auch der Einfluss der Beschwerden auf die Lebensqualität der Patienten erfasst werden. Wir haben sowohl Patienten mit einem hohen Leidensdruck, aber auch Patienten, die nur milde oder gar keine Symptome durch die cholU haben, einschließen können.

Unsere Studie hat durch die gewählte Methodik jedoch auch einige Limitationen. Die Online-Erhebung barg das Risiko, dass die Patienten keine Interaktion mit einem Spezialisten hatten, der eventuelle Rückfragen beantworten könnte. Die Beantwortung der Online-Fragen durch die Studienteilnehmer hatte in keinem standardisierten Rahmen stattgefunden, darüber hinaus konnten die Aussagen der Patienten nicht mit der ärztlichen Dokumentation abgeglichen werden. Zur Compliance der Patienten mit den durch einen Arzt verordneten Therapien haben wir keine weiteren Daten, eine mangelnde Compliance bei der Einnahme der Medikamente kann auch ein möglicher Grund für ein geringeres Therapieansprechen sein. Obwohl wir über 100 Patienten in die Studie integriert haben, waren die Subgruppen zu den Therapien teilweise klein, wie zum Beispiel die Subgruppe jener Patienten, die mit höherdosierten sdAH behandelt wurden. Es lassen sich aus diesen kleinen Subgruppen nur vorsichtige Schlussfolgerungen

ziehen. Zur Bestätigung der Ergebnisse wären randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien erforderlich.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse einen wertvollen Einblick geben, in die Therapieschemata von Patienten mit cholU im realen Behandlungsalltag, sowie deren Erfolge und unerwünschte Wirkungen. Damit stellen die Ergebnisse einen wichtigen Beitrag zur Arzneimittelversorgung der cholU im realen, ambulanten Setting im deutschsprachigen Raum dar. Das bisher gängige Konzept allein klinische Studien für die Entwicklung und Zulassung von Medikamenten zu nutzen, steht zurzeit sowohl in den USA als auch in der EU im Wandel [37-39]. Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA möchte zukünftig deutlich mehr „reale Daten“ zur Versorgungsforschung (die sogenannte „Real-World-Evidence“) nutzen und diese für die Zulassung als auch für die Beobachtungen nach der Markteinführung nutzen [37]. Diese Daten werden außerhalb von Studien in der klinischen Praxis über elektronische Patientenakten, digitale Anwendungen, Krankheitsregistern, Beobachtungsstudien oder Verordnungsdaten gewonnen und sind daher leicht verfügbar. Die Menge an Daten und deren anonymisierte Auswertung unter Berücksichtigung des Datenschutzes, könnte zur Sicherheit und Effizienz von durchgeführten Studien beitragen. Es bleibt abzuwarten, welchen Beitrag Versorgungsstudien in Zukunft für eine bessere Patientenbetreuung und das Schließen von Versorgungslücken spielen werden.

Knapp die Hälfte der Teilnehmer der Erhebung gab eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität durch Ihre Erkrankung an. Gleichzeitig zeigte sich eine hohe Zahl von cholU Patienten mit unzureichendem Therapieerfolg auf die zugelassenen Therapiemöglichkeiten. Es ist wichtig, dass zusätzliche, effektive Therapien entwickelt und zugelassen werden.

Letztlich macht diese Studie deutlich, dass die empfohlenen Dritt- und Viertlinien Therapien nicht ausgeschöpft werden. Es besteht ein hoher Bedarf an Aufklärung, sowohl bei Ärzten, als auch bei Patienten, über mögliche, leitliniengerechte Therapiealternativen zu Antihistaminika. Darüber hinaus ist oft eine Optimierung der Therapie bei Langzeitbehandlung von cholU Patienten möglich.

3.5. Referenzen

1. Weller K, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Chronische Urtikaria. *Der Hautarzt*. 2010;61(9):750-7. doi: 10.1007/s00105-010-1933-8.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, Canonica GW, Church MK, Craig T, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Katelaris CH, Kocaturk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Leslie TA, Magerl M, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, Metz M, Nast A, Nettis E, Oude-Elberink H, Rosumeck S, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Vestergaard C, Wedi B, Werner RN, Zhao Z, Maurer M. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414. Epub 2018/01/18. doi: 10.1111/all.13397. PubMed PMID: 29336054.
3. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, Canonica GW, Church MK, Godse KV, Grattan CE, Greaves MW, Hide M, Kalogeromitros D, Kaplan AP, Saini SS, Zhu XJ, Zuberbier T. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30. Epub 2010/11/19. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x. PubMed PMID: 21083565.
4. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, Maurer M, Weller K. The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1185-90.e1. Epub 2017/11/13. doi: 10.1016/j.jaip.2017.10.001. PubMed PMID: 29128337.
5. Mellerowicz EJ, Asady A, Maurer M, Altrichter S. Angioedema frequently occurs in cholinergic urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(4):1355-7.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.013.
6. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki BM. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(6):978-81. PubMed PMID: 7962780.

7. Kim HJ, Lee MG. Cholinergic urticaria: More than a simple inducible urticaria. *Australas J Dermatol*. 2017;58(4):e193-e8. Epub 2016/05/14. doi: 10.1111/ajd.12496. PubMed PMID: 27173142.
8. Ramam M, Pahwa P. Is cholinergic urticaria a seasonal disorder in some patients? *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(2):190-1. Epub 2012/03/17. doi: 10.4103/0378-6323.93641. PubMed PMID: 22421654.
9. Takahagi S, Tanaka T, Ishii K, Suzuki H, Kameyoshi Y, Shindo H, Hide M. Sweat antigen induces histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):426-8. Epub 2008/09/25. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08862.x. PubMed PMID: 18811685.
10. Altrichter S, Koch K, Church MK, Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2060-5. Epub 2016/06/22. doi: 10.1111/jdv.13765. PubMed PMID: 27324252.
11. Kim JE, Eun YS, Park YM, Park HJ, Yu DS, Kang H, Cho SH, Park CJ, Kim SY, Lee JY. Clinical characteristics of cholinergic urticaria in Korea. *Ann Dermatol*. 2014;26(2):189-94. Epub 2014/06/03. doi: 10.5021/ad.2014.26.2.189. PubMed PMID: 24882973; PubMed Central PMCID: PMC4037671.
12. Magerl M, Borzova E, Gimenez-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(12):1715-21. Epub 2009/10/02. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02177.x. PubMed PMID: 19793059.
13. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, Nishigori C. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clin Auton Res*. 2018;28(1):103-13. Epub 2017/04/07. doi: 10.1007/s10286-017-0418-6. PubMed PMID: 28382552.
14. Nakamizo S, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(1):114-6. Epub 2011/03/05. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04017.x. PubMed PMID: 21371134.
15. Bito T, Sawada Y, Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int*. 2012;61(4):539-44. Epub 2012/10/25. doi: 10.2332/allergolint.12-RAI-0485. PubMed PMID: 23093795.

16. Fukunaga A, Bito T, Tsuru K, Oohashi A, Yu X, Ichihashi M, Nishigori C, Horikawa T. Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(2):397-402. Epub 2005/08/09. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.024. PubMed PMID: 16083796.
17. Kozaru T, Fukunaga A, Taguchi K, Ogura K, Nagano T, Oka M, Horikawa T, Nishigori C. Rapid desensitization with autologous sweat in cholinergic urticaria. *Allergol Int*. 2011;60(3):277-81. Epub 2011/03/03. doi: 10.2332/allergolint.10-OA-0269. PubMed PMID: 21364312.
18. Altrichter S, Chuamanochan M, Knoth H, Asady A, Ohanyan T, Metz M, Maurer M. Real-life treatment of cholinergic urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):788-91.e8. Epub 2018/10/13. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.050. PubMed PMID: 30312709.
19. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Fukamachi S, Kabashima R, Sugita K, Hino R, Tokura Y. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. *J Invest Dermatol*. 2010;130(11):2683-6. Epub 2010/07/09. doi: 10.1038/jid.2010.188. PubMed PMID: 20613776.
20. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63(2):247-9. Epub 2008/01/12. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01591.x. PubMed PMID: 18186820.
21. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, Pfohler C, Staubach P, Treudler R, Wedi B, Magerl M. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):638-49. Epub 2017/07/29. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032. PubMed PMID: 28751232.
22. Gastaminza G, Azofra J, Nunez-Cordoba JM, Baeza ML, Echechipia S, Gaig P, Garcia BE, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Bresco MS, Beristain A, Quinones D, Donado CD, Zubeldia JM, Ferrer M. Efficacy and Safety of Omalizumab (Xolair) for Cholinergic Urticaria in Patients Unresponsive to a Double Dose of Antihistamines: A Randomized Mixed Double-Blind and Open-Label Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Epub 2019/01/18. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.025. PubMed PMID: 30654196.
23. Altrichter S, Wosny K, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with methantheliniumbromide. *J Dermatol*. 2015;42(4):422-4. Epub 2015/01/13. doi: 10.1111/1346-8138.12765. PubMed PMID: 25571938.

24. La Shell MS, England RW. Severe refractory cholinergic urticaria treated with danazol. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(7):664-7. Epub 2006/07/27. PubMed PMID: 16865874.
25. Tsunemi Y, Ihn H, Saeki H, Tamaki K. Cholinergic urticaria successfully treated with scopolamine butylbromide. *Int J Dermatol*. 2003;42(10):850. Epub 2003/10/03. PubMed PMID: 14521709.
26. Mellerowicz E, Weller K, Zuberbier T, Maurer M, Altrichter S. Real-life treatment of patients with cholinergic urticaria in German-speaking countries. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(11):1141-7. Epub 2019/11/26. doi: 10.1111/ddg.13979. PubMed PMID: 31765087.
27. Ruft J, Asady A, Staubach P, Casale T, Sussmann G, Zuberbier T, Maurer M, Weller K, Altrichter S. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL). *Clin Exp Allergy*. 2018;48(4):433-44. Epub 2018/01/26. doi: 10.1111/cea.13102. PubMed PMID: 29369455.
28. Koch K, Weller K, Werner A, Maurer M, Altrichter S. Antihistamine uposing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(5):1483-5.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.026>.
29. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1139-50.e4. Epub 2011/11/01. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.005. PubMed PMID: 22035879.
30. Lee YM, Song I, Lee EK, Shin JY. Comparison of first- and second-generation antihistamine prescribing in elderly outpatients: A health insurance database study in 2013. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017;55(10):781-90. Epub 2017/08/03. doi: 10.5414/cp203072. PubMed PMID: 28766498.
31. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med*. 2000;93(9):457-62. Epub 2000/11/23. doi: 10.1177/014107680009300903. PubMed PMID: 11089480; PubMed Central PMCID: PMC1298101.
32. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, Holgate ST, Zuberbier T. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010;65(4):459-66. Epub 2010/02/12. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x. PubMed PMID: 20146728.
33. Chang CM, Chen MJ, Tsai CY, Ho LH, Hsieh HL, Chau YL, Liu CY. Medical conditions and medications as risk factors of falls in the inpatient older people: a case-

control study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(6):602-7. Epub 2011/04/12. doi: 10.1002/gps.2569. PubMed PMID: 21480377.

34. Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM, Leutner D, O'Hanlon JF. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy*. 1993;71(2):121-6. Epub 1993/08/01. PubMed PMID: 8346863.

35. Kavosh ER, Khan DA. Second-generation H1-antihistamines in chronic urticaria: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(6):361-76. Epub 2011/10/05. doi: 10.2165/11591130-000000000-00000. PubMed PMID: 21967114.

36. 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(1):57-62. Epub 2013/09/26. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.011. PubMed PMID: 24060603.

37. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, LaVange L, Marinac-Dabic D, Marks PW, Robb MA, Shuren J, Temple R, Woodcock J, Yue LQ, Califf RM. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293-7. Epub 2016/12/14. doi: 10.1056/NEJMsb1609216. PubMed PMID: 27959688.

38. Jarow JP, LaVange L, Woodcock J. Multidimensional Evidence Generation and FDA Regulatory Decision Making: Defining and Using "Real-World" Data. *Jama*. 2017;318(8):703-4. Epub 2017/07/18. doi: 10.1001/jama.2017.9991. PubMed PMID: 28715550.

39. Miksad RA, Abernethy AP. Harnessing the Power of Real-World Evidence (RWE): A Checklist to Ensure Regulatory-Grade Data Quality. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):202-5. Epub 2017/12/08. doi: 10.1002/cpt.946. PubMed PMID: 29214638; PubMed Central PMCID: PMC5814721.

3.6. Anhang

VersiCholU - Fragen

Fragen:

1. Einverständnis

Ich habe die Information zu dieser Erhebung gelesen und verstanden. Ich bin mit einer Teilnahme sowie der Auswertung meiner anonymen Daten einverstanden.

(* Diese Einverständniserklärung muss abgegeben werden, um an der Befragung teilzunehmen.)

2. Fragen zu Beschwerden, Verlauf und Stärke Ihrer cholinergischen Urtikaria

Zur Erklärung: Bei der cholinergischen Urtikaria handelt es sich um eine spezielle Form der Nesselsucht. Die Beschwerden der cholinergischen Urtikaria werden typischerweise durch körperliche Anstrengung und durch passives Erwärmen (z.B. warmes Duschen/Bad oder Saunagang) ausgelöst.

2.1. Welche **Symptome (Beschwerden)** treten bei Ihnen im Rahmen der cholinergischen Urtikaria auf? (Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Symptome an)

- Quaddeln (Beispielbild 1 und 2)
- Schwellungen (Angioödeme, Beispielbild 3 und 4)
- Hautrötungen
- Juckreiz
- Schwindel
- Kreislaufprobleme
- Bewusstlosigkeit
- andere, und zwar: _____



Beispielbild 1



Beispielbild 2



Beispielbild 3



Beispielbild 4

Die Symptome ihrer cholinergischen Urtikaria sind **auslösbar** durch: (Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an)

2.2.

- körperliche Anstrengung (z.B. Bewegung / Sport)
- warmes Bad
- Duschen
- emotionaler Stress
- Aufregung
- heißes Essen oder heiße Getränke
- scharfes Essen
- anderes, und zwar: _____

2.3.

Seit wievielen Monaten bestehen diese Beschwerden?
__ Monaten

(Falls Sie seit Jahren eine cholinergische Urtikaria haben, rechnen Sie bitte die Zeit in Monate um. Wenn Sie sich nicht mehr genau an den Monat des Jahres erinnern, in welchem die Erkrankung begonnen hat, rechnen Sie bitte 6 Monate für das Anfangsjahr ein.)

2.4.

- Wie war der Beginn der Erkrankung?
- langsamer ganz schleichender Beginn der Beschwerden (über Monate)
 - langsamer aber deutlich stetige Zunahme der Beschwerden (über viele Wochen)
 - rasche Zunahme der Beschwerden (innerhalb weniger Wochen oder über mehrere Tage)
 - schlagartiger Beginn (plötzlich oder innerhalb weniger Tage)
 - anderes, und zwar: _____
 - kann mich nicht mehr erinnern

2.5.

- Sind die Beschwerden seit Beginn der Erkrankung?
- nimmt seit dem Beginn wieder ab
 - Intensität nimmt seit dem Beginn stetig zu
 - Intensität schwankt in Abhängigkeit von den Jahreszeiten

- Intensität schwankt in großen Zeiträumen (von mehreren Monaten) unabhängig von den Jahreszeiten
- Intensität schwankt in kurzen Zeiträumen (Wochen bis Monate)
- Intensität schwankt ständig (jeden Tag)
- anderes, und zwar: _____

2.6. Wann wurde die Diagnose cholinergische Urtikaria erstmals bei Ihnen gestellt?
Vor __ Monaten

(Falls die Diagnose vor Jahren gestellt wurde, rechnen Sie bitte die Zeit in Monate um.
Wenn Sie sich nicht mehr genau an den Monat des Jahres erinnern, rechnen Sie bitte 6 Monate für das Diagnosejahr ein.)

2.6.1. Wurde die Diagnose cholinergische Urtikaria bei Ihnen durch einen Arzt gestellt?
Ja/Nein

2.6.1.1. Wenn nein, woher wissen/glauben Sie, dass Sie an einer cholinergischen Urtikaria leiden?

- durch Recherche im Internet
- durch Recherche in medizinischer Literatur/Bücher
- durch Erzählung von Freunden/Bekanntem
- durch anderes, und zwar: _____

2.6.1.2. Wenn ja, welcher Arzt hat die Diagnose gestellt?

- Hausarzt
- Hautarzt
- Kinderarzt
- Ärztlicher Bereitschaftsdienst
- In der Notaufnahme/Rettungsstelle einer Klinik
- Notarzt
- Ambulante Sprechstunde einer Klinik
- Spezialsprechstunde für Urtikariapatienten
- sonstiger: _____

2.7. Gibt es **zusätzliche** Reize, die bei Ihnen juckende Quaddeln oder Schwellungen (Angioödem) auslösen?
Ja/Nein

2.7.1. Wenn ja, wodurch können bei Ihnen **zusätzlich** Quaddeln und Juckreiz ausgelöst werden?

- Kältekontakt
- Wärmekontakt
- Reibung/Kratzen
- Druck
- Licht
- anderes: _____

- 2.8. Treten bei Ihnen juckende Quaddeln oder Schwellungen (Angioödeme) auch spontan auf, das heißt ohne dass ein bestimmter Reiz / Auslöser vorliegen muss. Die Beschwerden treten ganz **spontan**, „aus heiterem Himmel“ auf.
Ja/Nein
- 2.9. An wie vielen Tagen hatten sie in den vergangenen 7 Tagen Beschwerden der **cholinergischen** Urtikaria?
 an keinem Tag
 an einem Tag
 an 2 Tagen
 an 3 Tagen
 an 4 Tagen
 an 5 Tagen
 an 6 Tagen
 an allen 7 Tagen
- 2.10. Die Quaddeln bildet sich bei Ihnen in der Regel zurück innerhalb von:
 15 Minuten
 30 Minuten
 45 Minuten
 60 Minuten
 1-2 Stunden
 2-12 Stunden
 12-24 Stunden
 mehr als 24 Stunden
- 2.11. Zu welcher Tages- oder Nachtzeit treten Ihre Urtikariasymptome meistens auf? (Mehrfachnennungen möglich)
 morgens
 mittags
 nachmittags
 abends
 nachts
 zu keiner bestimmten Tageszeit
- 2.12. Zu welcher Tages- oder Nachtzeit fühlen Sie sich durch Ihre Urtikariasymptome am meisten gestört?
 morgens
 mittags
 nachmittags
 abends
 nachts
 zu keiner bestimmten Tageszeit
- 2.13. Ist Ihr Schlaf gelegentlich durch Ihre Urtikariasymptome gestört?
Ja/Nein

2.13.1. Falls ja an wie vielen Nächten in der Woche?

- an keiner
- an einer Nacht
- an 2 Nächten
- an 3 Nächten
- an 4 Nächten
- an 5 Nächten
- an 6 Nächten
- an allen 7 Nächten

2.14. Wie oft haben sie in den letzten 7 Tagen Tätigkeiten/Situationen gemieden, die Beschwerden auslösen können?

- gar nicht
- an einem Tag
- an 2 Tagen
- an 3 Tagen
- an 4 Tagen
- an 5 Tagen
- an 6 Tagen
- an allen 7 Tagen

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

- sehr stark
- stark
- mittelmäßig
- wenig
- gar nicht

2.16. Wie sehr war Ihre **Lebensqualität** in den vergangenen 4 Wochen wegen der Urtikaria beeinträchtigt?

- sehr stark
- stark
- mittelmäßig
- wenig
- gar nicht

2.17. Wie oft hat die **Therapie** für Ihre Urtikaria in den vergangenen 4 Wochen **nicht ausgereicht**, um die Urtikariabeschwerden zu kontrollieren?

- sehr oft
- oft
- gelegentlich
- selten
- gar nicht

2.18. Wie gut hatten Sie Ihre Urtikaria in den vergangenen 4 Wochen **insgesamt unter Kontrolle?**

- gar nicht
- kaum
- mittelmäßig
- gut
- vollständig

2.19. Welche der folgenden **Erkrankungen** sind bei Ihnen neben der cholinergischen Urtikaria bekannt? (Bitte alle zutreffenden ankreuzen)

- Asthma
- Atopische Dermatitis (Neurodermitis)
- Heuschnupfen
- Kontaktallergie (z.B. gegen Nickel)
- keine der genannten Erkrankungen

2.20. Sind bei Ihnen noch weitere Erkrankungen bekannt?

Ja/Nein

2.20.1. Wenn ja, welche?

(Freitext)

5. Fragen zur Therapie Ihrer cholinergischen Urtikaria

5.1. Als Behandlung der ersten Wahl werden für die cholinergische Urtikaria

Antihistaminika empfohlen. Die normale Dosis ist eine Tablette täglich.

5.1.1. Haben Sie schon einmal ein Antihistaminikum in dieser Dosis (1 Tablette täglich) wegen ihrer cholinergischen Urtikaria eingenommen?

Ja/Nein

Wenn ja:

a) Präparate aus der folgenden Gruppe? (Bitte wählen Sie ggfls. alle zutreffenden Präparate aus)

- Cetirizin, Zyrtec oder Reactine
- Loratadin, Lisino oder Lorano
- Xusal oder Levocetirizin
- Aeries oder Desloratadin
- Telfast oder Fexofenadin
- Ebastel oder Ebastin
- Rupafin, Rupasadin oder Urtimed
- Bilastin oder Bitosen

- nein

Wenn in der Frage etwas angehakt wurde dann weiter bei 5.1.1.1.-5.1.6. dann weiter b),
wenn nein dann weiter b)

b) Und/oder haben sie Präparate in der Dosierung 1x täglich aus der zweiten Gruppe eingenommen? (Bitte wählen Sie ggfls. alle zutreffenden Präparate aus)

- Fenistil oder Dimetinden
- Tavegil oder Clemastin
- Atarax oder Hydroxyzin
- Atosil oder Promethazin
- Mizollen oder Mizolastin

nein

Wenn in der Frage etwas angehakt wurde dann weiter bei 5.1.1.1.-5.1.6. dann weiter, wenn nein dann weiter bei 5.2.

5.1.1.1. Wie gut hat diese Therapie bei ihnen gewirkt?

- keine Beschwerden mehr
- deutlich weniger Beschwerden
- etwas weniger Beschwerden
- keine Verbesserung

5.1.1.2. Wie zufrieden waren sie mit dieser Therapie?

- sehr zufriedenstellend
- weitgehend zufrieden
- leidlich oder leicht zufrieden
- ziemlich unzufrieden

5.1.1.3. Hatten sie durch die Therapie Nebenwirkungen?

Ja/Nein

(wenn ja:)

5.1.1.3.1. Welche Nebenwirkungen hatten sie durch die Therapie?

- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Magen-Darm-Beschwerden
- Schlaflosigkeit
- Herzbeschwerden
- Andere, und zwar: _____

5.1.1.4. Nehmen sie diese Tabletten aktuell noch ein?

- Ja
- Nein

(wenn nein:)

- 5.1.1.4.1. Warum nicht mehr? (Mehrfachnennungen möglich)
- keine/geringe Wirkung
 - wegen den Nebenwirkungen
 - die Kosten für Therapie müssen selbst getragen werden
 - kein Arzt verordnet diese Therapie
 - Durchführung ist zu aufwändig
 - Andere, und zwar: _____

5.1.2. Wie lange haben sie die Medikamente eingenommen?

5.2. Die normale Dosis von Antihistaminika ist eine Tablette täglich. Wenn diese Dosis nicht ausreicht um die Symptome der Urtikaria zu kontrollieren, soll die Dosis nach Empfehlung der aktuellen Leitlinie erhöht werden.

5.2.1. Haben Sie schon einmal ein Antihistaminikum in erhöhter Dosis (2, 3 oder 4 Tabletten täglich) wegen ihrer cholinergischen Urtikaria eingenommen?

Ja/Nein

Wenn ja:

a) Präparate aus der folgenden Gruppe? (Bitte wählen Sie ggfls. alle zutreffenden Präparate aus)

- Cetirizin, Zyrtec oder Reactine
- Loratadin, Lisino oder Lorano
- Xusal oder Levocetirizin
- Aeries oder Desloratadin
- Telfast oder Fexofenadin
- Ebastel oder Ebastin
- Rupafin, Rupatadin oder Urtimed
- Bilastin oder Bitosen

nein

Wenn in der Frage etwas angehakt wurde dann weiter bei 521.1.1.-5.2.8. dann weiter b), wenn nein dann weiter b)

b) Und/oder haben sie Präparate in der erhöhten Dosierung (2, 3 oder 4x täglich) aus der zweiten Gruppe eingenommen? (Bitte wählen Sie ggfls. alle zutreffenden Präparate aus)

- Fenistil oder Dimetinden
- Tavegil oder Clemastin
- Atarax oder Hydroxyzin
- Atosil oder Promethazin
- Mizollen oder Mizolastin

nein

wenn nein dann weiter bei 5.3.

(Wenn etwas angehakt wurde dann pro Gruppe:)

5.2.1.1. Wie gut hat diese Therapie bei ihnen gewirkt?

- keine Beschwerden mehr
- deutlich weniger Beschwerden
- etwas weniger Beschwerden
- keine Verbesserung

5.2.1.2. Wie zufrieden waren sie mit dieser Therapie?

- sehr zufriedenstellend
- weitgehend zufrieden
- leidlich oder leicht zufrieden
- ziemlich unzufrieden

5.2.1.3. Hatten sie durch die Therapie Nebenwirkungen?

Ja/Nein

(wenn ja:)

Welche Nebenwirkungen hatten sie durch die Therapie?

- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Magen-Darm-Beschwerden
- Schlaflosigkeit
- Herz-Kreislauf -Beschwerden
- Andere, und zwar: _____

5.2.1.4. Nehmen sie diese Tabletten aktuell noch ein?

- Ja
- Nein

(wenn nein:)

5.2.1.4.1. Warum nicht mehr?

(Mehrfachnennungen möglich)

- keine/geringe Wirkung
- wegen den Nebenwirkungen
- die Kosten für Therapie müssen selbst getragen werden
- kein Arzt verordnet diese Therapie
- Durchführung ist zu aufwändig
- Andere, und zwar: _____

- 5.3. Haben Sie schon einmal parallel (jeweils am gleichen Tag) zwei oder mehr verschiedene Antihistaminika wegen der cholinergischen Urtikaria eingenommen)?
Ja/Nein
- 5.4. Abgesehen von Antihistaminika, wurden bei Ihnen auch schon andere Therapien wegen der cholinergischen Urtikaria eingesetzt? Bitte geben Sie alle Therapien an, die Sie bereits wegen ihrer cholinergischen Urtikaria erhalten haben:
- Kortisontabletten (z.B. Prednisolon, Urbason®, Decortin®, Celestamine®)
 - Ciclosporin (z.B. Immunosporin®, Sandimmun®, Cicloral®, Ciclosporin)
 - Omalizumab (Xolair®)
 - Montelukast (Singulair®)
 - Betablocker (z.B. Metoprolol)
 - Anticholinergika/Arzneimittel gegen Schwitzen (Vagantin®, Sormodren®)
 - Sport-Gewöhnungstherapie
 - andere, und zwar: _____

Entsprechend den angehakten Feldern:

5.5. Kortisontabletten

5.5.5. Wie lange haben sie diese Medikamente eingenommen?

- weniger als 1 Woche
- 1-2 Wochen
- 2-4 Wochen
- mehr als 4 Wochen
- mehr als 3 Monate
- anders, und zwar: _____

5.5.6. Welche Dosierung (mg) haben sie eingenommen?

- _____mg _____x mal täglich
- weiß nicht

5.5.7. Wie gut hat diese Therapie bei ihnen gewirkt?

- keine Beschwerden mehr
- deutlich weniger Beschwerden
- etwas weniger Beschwerden
- keine Verbesserung

5.5.8. Wie zufrieden waren sie mit dieser Therapie?

- sehr zufriedenstellend
- weitgehend zufrieden
- leidlich oder leicht zufrieden
- ziemlich unzufrieden

5.5.9. Hatten sie durch die Therapie Nebenwirkungen?
Ja/Nein

(wenn ja:)

5.5.9.1. Welche Nebenwirkungen hatten sie durch die Therapie?

- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Verdauungsprobleme
- Schlaflosigkeit
- Herz-Kreislauf -Beschwerden
- Andere, und zwar: _____

5.5.10. Nehmen sie diese Tabletten aktuell noch ein?

- Ja
- Nein

(wenn nein:)

5.5.10.1. Warum nicht mehr? (Mehrfachnennungen möglich)

- keine/geringe Wirkung
- wegen den Nebenwirkungen
- die Kosten für Therapie müssen selbst getragen werden
- kein Arzt verordnet diese Therapie
- Durchführung ist zu aufwändig
- Andere, und zwar: _____

5.6. **Ciclosporin (z.B. Immunosporin®, Sandimmun®, Cicloral®, Ciclosporin)**

5.6.1. Wie lange haben sie diese Medikamente eingenommen?

- weniger als 1 Woche
- 1-2 Wochen
- 2-4 Wochen
- mehr als 4 Wochen
- mehr als 3 Monate
- anders, und zwar: _____

5.6.2. Welche Dosierung (mg) haben sie eingenommen?

- ____mg ____x mal täglich
- weiß nicht

5.6.3. Wie gut hat diese Therapie bei ihnen gewirkt?

- keine Beschwerden mehr
- deutlich weniger Beschwerden
- etwas weniger Beschwerden
- keine Verbesserung

5.6.4. Wie zufrieden waren sie mit dieser Therapie?

- sehr zufriedenstellend
- weitgehend zufrieden
- leidlich oder leicht zufrieden
- ziemlich unzufrieden

5.6.5. Hatten sie durch die Therapie Nebenwirkungen?

Ja/Nein

(wenn ja:)

5.6.5.1. Welche Nebenwirkungen hatten sie durch die Therapie?

- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Verdauungsprobleme
- Schlaflosigkeit
- Herz-Kreislauf –Beschwerden
- Nierenprobleme
- Andere, und zwar: _____

5.6.5.2. Nehmen sie diese Tabletten aktuell noch ein?

- Ja
- Nein

(wenn nein:)

5.6.5.2.1. Warum nicht mehr? (Mehrfachnennungen möglich)

- keine/geringe Wirkung
- wegen den Nebenwirkungen
- die Kosten für Therapie müssen selbst getragen werden
- kein Arzt verordnet diese Therapie
- Durchführung ist zu aufwändig
- Andere, und zwar: _____

5.7. Omalizumab (Xolair®)

5.7.1. In welcher Dosierung habe sie das Medikament bekommen?

- 300mg (2 Spritzen) alle 4 Wochen

- anders: _____
- weiß nicht

5.7.2. Wie lange haben sie diese Therapie bekommen?

- 1 Monat
- 1-3 Monate
- 3-6 Monate
- mehr 6 Monate
- anders, und zwar: _____

5.7.3. Wie gut hat diese Therapie bei ihnen gewirkt?

- keine Beschwerden mehr
- deutlich weniger Beschwerden
- etwas weniger Beschwerden
- keine Verbesserung

5.7.4. Wie zufrieden waren sie mit dieser Therapie?

- sehr zufriedenstellend
- weitgehend zufrieden
- leidlich oder leicht zufrieden
- ziemlich unzufrieden

5.7.5. Hatten sie durch die Therapie Nebenwirkungen?

Ja/Nein

(wenn ja:)

5.7.5.1. Welche Nebenwirkungen hatten sie durch die Therapie?

- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Verdauungsprobleme
- Schlaflosigkeit
- Herz-Kreislauf -Beschwerden
- Andere, und zwar: _____

5.7.8. Wird diese Therapie aktuell noch bei ihnen Durchgeführt?

- Ja
- Nein

(wenn nein:)

5.7.8.1. Warum nicht mehr? (Mehrfachnennungen möglich)

- keine/geringe Wirkung
- wegen den Nebenwirkungen
- die Kosten für Therapie müssen selbst getragen werden
- kein Arzt verordnet diese Therapie
- Durchführung ist zu aufwändig
- Andere, und zwar: _____

5.8. Montelukast (Singulair®)

5.8.1. Wie lange haben sie diese Medikamente eingenommen?

- weniger als 1 Woche
- 1-2 Wochen
- 2-4 Wochen
- mehr als 4 Wochen
- mehr als 3 Monate
- anders, und zwar: _____

5.8.2. Welche Dosierung (mg) haben sie eingenommen?

- _____mg _____x mal täglich
- weiß nicht

5.8.3. Wie gut hat diese Therapie bei ihnen gewirkt?

- keine Beschwerden mehr
- deutlich weniger Beschwerden
- etwas weniger Beschwerden
- keine Verbesserung

5.8.4. Wie zufrieden waren sie mit dieser Therapie?

- sehr zufriedenstellend
- weitgehend zufrieden
- leidlich oder leicht zufrieden
- ziemlich unzufrieden

5.8.5. Hatten sie durch die Therapie Nebenwirkungen?
Ja/Nein

(wenn ja:)

5.8.5.1. Welche Nebenwirkungen hatten sie durch die Therapie?

- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Verdauungsprobleme
- Schlaflosigkeit
- Herz-Kreislauf -Beschwerden
- Andere, und zwar: _____

5.8.6. Nehmen sie diese Tabletten aktuell noch ein?

- Ja
- Nein

(wenn nein:)

5.8.6.1. Warum nicht mehr? (Mehrfachnennungen
möglich)

- keine/geringe Wirkung
- wegen den Nebenwirkungen
- die Kosten für Therapie müssen selbst getragen werden
- kein Arzt verordnet diese Therapie
- Durchführung ist zu aufwändig
- Andere, und zwar: _____

5.9. Betablocker (z.B. Metoprolol)

5.9.1. Wie lange haben sie diese Medikamente eingenommen?

- weniger als 1 Woche
- 1-2 Wochen
- 2-4 Wochen
- mehr als 4 Wochen
- mehr als 3 Monate
- nur bei Bedarf
- anders, und zwar: _____

5.9.2. Welche Dosierung (mg) haben sie eingenommen?

- ____mg ____x mal täglich
- weiß nicht

5.9.3. Wie gut hat diese Therapie bei ihnen gewirkt?

- keine Beschwerden mehr
- deutlich weniger Beschwerden
- etwas weniger Beschwerden
- keine Verbesserung

5.9.4. Wie zufrieden waren sie mit dieser Therapie?

- sehr zufriedenstellend
- weitgehend zufrieden
- leidlich oder leicht zufrieden
- ziemlich unzufrieden

5.9.5. Hatten sie durch die Therapie Nebenwirkungen?

Ja/Nein

(wenn ja:)

5.9.5.1. Welche Nebenwirkungen hatten sie durch die Therapie?

- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Verdauungsprobleme
- Schlaflosigkeit
- Herz-Kreislauf -Beschwerden
- Andere, und zwar: _____

5.9.6. Nehmen sie diese Tabletten aktuell noch ein?

- Ja
- Nein

(wenn nein:)

5.9.6.1. Warum nicht mehr? (Mehrfachnennungen möglich)

- keine/geringe Wirkung
- wegen den Nebenwirkungen
- die Kosten für Therapie müssen selbst getragen werden
- kein Arzt verordnet diese Therapie
- Durchführung ist zu aufwändig
- Andere, und zwar: _____

5.10. Anticholinergika/Arzneimittel gegen Schwitzen (Vagantin®, Sormodren®)

5.10.2 Wie lange haben sie diese Medikamente eingenommen?

- weniger als 1 Woche
- 1-2 Wochen
- 2-4 Wochen
- mehr als 4 Wochen

- mehr als 3 Monate
- nur bei Bedarf
- anders, und zwar: _____

5.10.3. Welche Dosierung (mg) haben sie eingenommen?

- _____mg _____x mal täglich
- weiß nicht

5.10.4. Wie gut hat diese Therapie bei ihnen gewirkt?

- keine Beschwerden mehr
- deutlich weniger Beschwerden
- etwas weniger Beschwerden
- keine Verbesserung

5.10.5. Wie zufrieden waren sie mit dieser Therapie?

- sehr zufriedenstellend
- weitgehend zufrieden
- leidlich oder leicht zufrieden
- ziemlich unzufrieden

5.10.6. Hatten sie durch die Therapie Nebenwirkungen?

Ja/Nein

(wenn ja:)

5.10.6.1. Welche Nebenwirkungen hatten sie durch die Therapie?

- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Verdauungsprobleme
- Schlaflosigkeit
- Herz- Kreislauf- Beschwerden
- Andere, und zwar: _____

5.10.7. Nehmen sie diese Tabletten aktuell noch ein?

- Ja
- Nein

(wenn nein:)

5.10.7.1. Warum nicht mehr? (Mehrfachnennungen möglich)

- keine/geringe Wirkung
- wegen den Nebenwirkungen
- die Kosten für Therapie müssen selbst getragen werden
- kein Arzt verordnet diese Therapie
- Durchführung ist zu aufwändig
- Andere, und zwar: _____

5.11. Sport-Gewöhnungstherapie

5.11.2. wie oft am Tag haben sie die Gewöhnungstherapie durchgeführt?

- 1x mal täglich
- 2x mal täglich

- 3x mal täglich
- öfter: _____ x mal täglich
- seltener: _____ x pro Woche
- weiß nicht

5.11.3. Wie lange haben sie diese Therapie durchgeführt?

- weniger als 1 Woche
- 1-2 Wochen
- 2-4 Wochen
- mehr als 4 Wochen
- mehr als 3 Monate
- nur bei Bedarf
- anders, und zwar: _____

5.11.4. Wie gut hat diese Therapie bei ihnen gewirkt?

- keine Beschwerden mehr
- deutlich weniger Beschwerden
- etwas weniger Beschwerden
- keine Verbesserung

5.11.5. Wie zufrieden waren sie mit dieser Therapie?

- sehr zufriedenstellend
- weitgehend zufrieden
- leidlich oder leicht zufrieden
- ziemlich unzufrieden

5.11.6. Führen sie die Therapie aktuell noch durch?

- Ja
- Nein

(wenn nein:)

5.11.6.1. Warum nicht mehr? (Mehrfachnennungen möglich)

- keine/geringe Wirkung
- wegen den Nebenwirkungen
- kein Arzt begleitet/unterstützt diese Therapie
- Durchführung ist zu aufwändig
- Andere, und zwar: _____

5.12. Andere

5.12.1. Welche Therapie wurde ansonsten bei ihnen durchgeführt? (Freitext)

5.12.2. Wie lange haben sie diese Therapie durchgeführt?

- weniger als 1 Woche
- 1-2 Wochen
- 2-4 Wochen
- mehr als 4 Wochen

- mehr als 3 Monate
- nur bei Bedarf
- anders, und zwar: _____

5.12.3. Wie gut hat diese Therapie bei ihnen gewirkt?

- sehr zufriedenstellend/keine Beschwerden mehr
- weitgehend zufrieden/deutlich weniger Beschwerden
- leidlich oder leicht zufrieden/etwas weniger Beschwerden
- ziemlich unzufrieden/keine Verbesserung

5.12.4. Hatten sie durch die Therapie Nebenwirkungen?

Ja/Nein

(wenn ja:)

5.12.5. Welche Nebenwirkungen hatten sie durch die Therapie?

- Quaddeln und Juckreiz
- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Verdauungsprobleme
- Schlaflosigkeit
- Herz- Kreislauf- Beschwerden
- Andere, und zwar: _____

5.12.6. Führen sie die Therapie aktuell noch durch?

- Ja
- Nein

(wenn nein:)

5.12.6.1. Warum nicht mehr? (Mehrfachnennungen möglich)

- keine/geringe Wirkung
- wegen den Nebenwirkungen
- kein Arzt begleitet/unterstützt diese Therapie
- die Kosten für Therapie müssen selbst getragen werden
- Durchführung ist zu aufwändig
- Andere, und zwar: _____

6. Allgemeine Angaben

6.1. Datum des Ausfüllens: (wird automatisch eingefügt)

6.2. Alter (Jahre):

__ Jahre

6.3. Geschlecht:

- weiblich
- männlich
- intersex

6.4. In welchem (Bundes-)Land leben Sie?

4. Eidesstaatliche Versicherung und Anteilserklärung

4.1. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Emilia Mellerowicz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung der Komorbiditäten, Versorgungssituation und Fragen zur Lebensqualität bei Patienten mit cholinergischer Urtikaria/ Investigation of Comorbidities, Real-World Treatment and Quality of Life Issues in Patients with Cholinergic Urticaria“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

4.2. Anteilserklärung

Emilia Mellerowicz hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Mellerowicz E, Weller K, Zuberbier T, Maurer M, Altrichter S. Real Life Treatment of Patients with Cholinergic Urticaria in German Speaking Countries. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2019; 11:1141–1149

Beitrag im Einzelnen:

Hiermit versichere ich, Emilia Mellerowicz, dass ich im Rahmen dieser Studie die Datenbank der Online-Studie miterstellt habe, sowie die Werte aus der Studie übertragen und bereinigt habe. In ständiger Rücksprache mit meinen Betreuern habe ich mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS die statistische Auswertung durchgeführt, die Daten zusammengefasst und den Manuskriptentwurf gestaltet und in der Folge ausgearbeitet. Die Ergänzungen von Co-Autoren wurden von mir berücksichtigt und in das Manuskript eingearbeitet. Alle Tabellen und Graphiken habe ich unter Rücksprache mit meinen Betreuern selbstständig erstellt. Im Rahmen der Publikation habe ich schließlich die Revision des Manuskripts bearbeitet und es bis zu seiner Endfassung überarbeitet.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

5. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“DERMATOLOGY”** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 63 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Dermatology	3,787	8.107	0.016170
2	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY	26,450	6.898	0.035000
3	JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY	28,457	6.448	0.038800
4	BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY	26,280	6.129	0.034830
5	Pigment Cell & Melanoma Research	4,430	6.115	0.007840
6	Advances in Wound Care	1,543	5.200	0.005240
7	JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY	9,711	4.287	0.019840
8	CONTACT DERMATITIS	5,484	4.275	0.003800
9	JOURNAL OF DERMATOLOGICAL SCIENCE	4,421	3.675	0.007260
10	DERMATOLOGIC CLINICS	1,988	3.214	0.002940
11	MELANOMA RESEARCH	2,356	3.135	0.004620
12	ACTA DERMATO-VENEREOLOGICA	5,818	3.127	0.009260
13	AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL DERMATOLOGY	2,160	3.018	0.003200
14	WOUND REPAIR AND REGENERATION	5,625	2.952	0.006310
15	MYCOSES	3,378	2.793	0.004990
16	JOURNAL OF DERMATOLOGY	4,252	2.788	0.007490
17	JOURNAL DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT	2,216	2.743	0.003870
18	LASERS IN SURGERY AND MEDICINE	5,052	2.726	0.003950
19	EXPERIMENTAL DERMATOLOGY	6,104	2.608	0.010760
20	Dermatitis	1,051	2.576	0.001930

6. Druckexemplar der Veröffentlichung

Mellerowicz E, Weller K, Zuberbier T, Maurer M, Altrichter S. Real-life treatment of patients with cholinergic urticaria in German-speaking countries. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(11):1141-7. Epub 2019/11/26. doi: 10.1111/ddg.13979. PubMed PMID: 31765087.
<https://doi.org/10.1111/ddg.13979>

7. Anhang zur vorliegenden Veröffentlichung

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

9. Publikationsliste

- Mellerowicz EJ, Asady A, Maurer M, Altrichter S. *Angioedema frequently occurs in cholinergic urticaria*. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(4):1355-7.e1.
Impact factor: 7,550
- Mellerowicz E, Weller K, Zuberbier T, Maurer M, Altrichter S. *Real Life Treatment of Patients with Cholinergic Urticaria in German Speaking Countries*. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2019; 11: 1141–1149.
Impact factor: 3,924

10. Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater, PD Dr. med. Karsten Weller für die freundliche Zusammenarbeit bedanken. Insbesondere meiner Zweitbetreuerin Dr. med. Sabine Altrichter möchte ich für die wunderbare Betreuung, Hilfe und Unterstützung bei meiner Arbeit danken.

Mein Dank gilt auch den Co-Autoren meiner Publikation.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Patienten, die an der Versorgungsstudie teilgenommen haben bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, vor allem meiner Mutter, die mir bei jeder Frage zur Seite stand und mich immer unterstützt hat.

Zum Schluss möchte ich mich ganz besonders bei meinem Partner bedanken, der mich zum Beginn und während der Arbeit an meiner Promotionsschrift immer wieder motiviert hat, mich bei jeder technischen Frage unterstützt hat und mir in jeder Lebenslage zur Seite steht.