

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

DISSERTATION

Epidemiologie und Versorgungssituation der Urtikaria  
bei Kindern

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Ulbrich (geb. Kroll)

aus Berlin

Datum der Promotion: 18. Dezember 2020

Ich widme diese Arbeit meinem Mann Jann, sowie meinen wundervollen  
Kindern Mia und Matti.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Abstract .....</b>	<b>7</b>
3.1	Abstract deutsch .....	7
3.2	Abstract englisch.....	9
<b>4</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>10</b>
4.1	Geschichte der Urtikaria .....	10
4.2	Definitionen.....	11
4.2.1	Urtikaria.....	11
4.2.2	Angioödeme .....	11
4.3	Epidemiologie der Urtikaria .....	12
4.4	Pathophysiologie und zelluläre Grundlagen .....	13
4.5	Krankheitsaktivität und Lebensqualität.....	14
4.6	Klinisches Bild und Diagnostik der Urtikariaformen.....	14
4.6.1	Akute spontane Urtikaria.....	14
4.6.2	Chronische spontane Urtikaria .....	15
4.6.3	Kinder als besondere Patientengruppe .....	17
4.6.4	Induzierbare Urtikaria.....	17
4.7	Therapie der chronischen Urtikaria .....	21
4.8	Prognose und Verlauf.....	22
4.9	Krankheitsmanagement bei Kindern .....	23
4.10	Hintergrund und Ziele der vorliegenden Arbeit, Herleitung der Fragestellung .....	24
<b>5</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>25</b>
5.1	Studiendesign .....	25
5.2	Auswahl und Rekrutierung der Kliniken .....	26
5.3	Erstellung des Fragebogens.....	27
5.4	Kontext der Studie .....	28
5.5	Auswertung der Daten und Statistik.....	28
<b>6</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>29</b>
6.1	Teilnehmerpopulation .....	30
6.1.1	Versorgungsart und Fachgebiete der teilnehmenden Kliniken .....	30
6.1.2	Verteilung der Kliniken auf die deutschen Bundesländer und das geographische Umfeld ..	31
6.2	Allgemeine Fragen zur Urtikaria .....	33
6.2.1	Häufigkeitsverteilung der Urtikariaformen bei Kindern .....	33
6.2.2	Häufigkeitsverteilung unter den induzierbaren Urtikariaformen.....	34
6.2.3	Erkrankungsdauer der chronischen spontanen Urtikaria bis zur Erstvorstellung in der Klinik .....	35
6.2.4	Durchschnittsalter der Kinder mit Urtikaria .....	35
6.2.5	Geschlechterverteilung.....	36
6.2.6	Krankheitsaktivität bei Kindern mit verschiedenen Urtikariaformen.....	37
6.2.7	Frequenz von Angioödemem bei Kindern mit chronischer spontaner Urtikaria .....	39
6.2.8	Gesamterkrankungsdauer der Urtikaria bei Kindern.....	39
6.3	Diagnostik der Urtikaria bei Kindern .....	40
6.3.1	Ursachensuche .....	40
6.3.2	Verfahren zur Diagnostik und Abklärung einer möglichen Ursache einer.....	41
	chronischen spontanen Urtikaria bei Kindern.....	41
6.3.3	Verfahren zur Diagnostik und Abklärung einer möglichen Ursache einer.....	42

induzierbaren Urtikaria bei Kindern.....	42
6.3.4 Identifizierbarkeit der Urtikariaursache bei Kindern .....	43
6.3.5 Psychiatrische Komorbiditäten bei Kindern mit chronischer spontaner Urtikaria .....	45
<b>6.4 Therapie und Versorgung von Kindern mit chronischer Urtikaria .....</b>	<b>45</b>
6.4.1 Symptomatische Therapie der Urtikaria bei Kindern .....	45
6.4.2 Dosierung und Verträglichkeit von H <sub>1</sub> -Antihistaminika bei Kindern.....	48
<b>6.5 Aktuelle Probleme bei der Versorgung von Kindern mit chronischer spontaner Urtikaria...</b>	<b>49</b>
6.5.1 Beurteilung der allgemeinen Versorgungssituation von Kindern mit .....	50
chronischer spontaner Urtikaria .....	50
<b>7 Diskussion.....</b>	<b>51</b>
<b>7.1 Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Forschung.....</b>	<b>51</b>
7.1.1 Epidemiologie der Urtikaria bei Kindern .....	52
7.1.2 Diagnostik der Urtikaria bei Kindern .....	56
7.1.3 Therapie der Urtikaria bei Kindern .....	60
<b>7.2 Das Teilnehmerfeld .....</b>	<b>62</b>
<b>7.3 Limitationen der Arbeit.....</b>	<b>62</b>
<b>7.4 Fazit der Arbeit .....</b>	<b>64</b>
<b>8 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>9 Anhang .....</b>	<b>76</b>
<b>10 Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>89</b>
<b>11 Lebenslauf .....</b>	<b>90</b>
<b>12 Publikationsliste.....</b>	<b>92</b>
<b>13 Danksagung .....</b>	<b>92</b>

# 1 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Mastzelldegranulation nach Maurer et al. [29]</i>	14
<i>Abbildung 2: Therapiealgorithmus der cU. Nach Zuberbier und Maurer et al. 2018 [8, 10] (nsAH: nicht sedierende Antihistaminika)</i>	22
<i>Abbildung 3: Zeitlicher Rekrutierungsverlauf</i>	26
<i>Abbildung 4: Rekrutierungsverlauf, in Klammern Anteil der eingeladenen Kliniken</i>	29
<i>Abbildung 5: Art der Kliniken (n = 49)</i>	30
<i>Abbildung 6: Fachgebiete der Kliniken (n = 49)</i>	31
<i>Abbildung 7: Geographisches Umfeld der Kliniken (n = 49)</i>	32
<i>Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Urtikariaformen bei Kindern (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten, T zeigt die Standardabweichung)</i>	33
<i>Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der chronischen spontanen Urtikaria bei Kindern (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten, T zeigt die Standardabweichung)</i>	34
<i>Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung unter den induzierbaren Urtikariaformen (n = 36-38)</i>	35
<i>Abbildung 11: Durchschnittsalter der Kinder mit Urtikaria (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten, T zeigt die Standardabweichung)</i>	36
<i>Abbildung 12: Krankheitsaktivität der chronischen spontanen Urtikaria (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten)</i>	38
<i>Abbildung 13: Krankheitsaktivität chronisch induzierbarer Urtikariaformen bei Kindern (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten)</i>	38
<i>Abbildung 14: Gesamterkrankungsdauer der Urtikaria bei Kindern in Jahren (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten, T zeigt die Standardabweichung)</i>	40
<i>Abbildung 15: Frequenz der Ursachensuche bei Kindern mit Urtikaria (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten, T zeigt die Standardabweichung)</i>	41
<i>Abbildung 16: Häufigkeit der angewandten Diagnostik bei chronischer spontaner Urtikaria (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten)</i>	42
<i>Abbildung 17: Identifizierbare Ursachen (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten, T zeigt die Standardabweichung)</i>	44
<i>Abbildung 18: Identifizierte Ursachen für akute Urtikaria (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten, T zeigt die Standardabweichung)</i>	44
<i>Abbildung 19: Identifizierte Ursachen für chronische spontane Urtikaria (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten, T zeigt die Standardabweichung)</i>	45
<i>Abbildung 20: 1. Rang der symptomatischen Therapie bei chronischer spontaner Urtikaria (n = 40)</i>	46
<i>Abbildung 21: 2. Rang der symptomatischen Therapie bei chronischer spontaner Urtikaria (n = 38)</i>	46
<i>Abbildung 22: Verträglichkeit der Antihistaminika der 2. Generation in erhöhter Dosierung (n = 37)</i>	49
<i>Abbildung 23: Beurteilung der Versorgungssituation bei chronischer spontaner Urtikaria (n = 41)</i>	50

<i>Tabelle 1: Bezeichnungen der Urtikaria über die Jahrhunderte nach Czarnetzki BM et al., 1993 [2, 3]</i>	10
<i>Tabelle 2: Einteilung der Urtikaria nach Zuberbier et al. 2018 [8]</i>	11
<i>Tabelle 3: Diagnostisches Vorgehen bei den unterschiedlichen Urtikariaformen nach Zuberbier et al. [4, 8]</i>	21
<i>Tabelle 4: Gegenüberstellung der Zahl der teilnehmenden Kliniken und den Bevölkerungszahlen nach Statistische Ämter des Bundes und der Länder, Stand 31.12.2013 [129].</i>	32
<i>Tabelle 5: Geschlechterverteilung der Kinder mit Urtikaria (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung gemacht haben; <math>\sigma</math> steht für die Standardabweichung)</i>	37
<i>Tabelle 6: Diagnostisches Vorgehen bei chronischer induzierbarer Urtikaria (Ergebnisse in Prozent der Kliniken welche die jeweilige Antwort gewählt haben)</i>	43

## 2 Abkürzungsverzeichnis

1. G-H <sub>1</sub> -AH	sedierendes H <sub>1</sub> -Antihistaminikum der ersten Generation
2. G-H <sub>1</sub> -AH	nicht sedierendes H <sub>1</sub> -Antihistaminikum der zweiten Generation
Abb.	Abbildung
ASST	Autologer Serumtest (autologous serum skin test)
aU	akute Urtikaria
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
cindU	chronische induzierbare Urtikaria
CRP	C-reaktives Protein
csU	chronische spontane Urtikaria
cU	chronische Urtikaria
etc.	et cetera
FcεRI	Hochaffiner IgE-Rezeptor
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
indU	induzierbare Urtikaria
LTRA	Leukotrienantagonist
nsAH	nicht sedierendes Antihistaminikum
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
phyU	physikalische Urtikaria
SOPs	Standard Operating Procedures
Tab.	Tabelle
u.Ä.	und Ähnliches
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

### 3 Abstract

#### 3.1 Abstract deutsch

**Hintergrund.** Urtikaria ist charakterisiert durch das wiederkehrende Auftreten von Quaddeln, Angioödemen oder beiden Symptomen. Nach der Dauer der Erkrankung wird eine akute Urtikaria (aU,  $\leq 6$  Wochen) von einer chronischen Urtikaria (cU,  $> 6$  Wochen) unterschieden. Während in den vergangenen Jahren die Datenlage hinsichtlich Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Versorgungssituation der chronischen Urtikaria bei Erwachsenen deutlich verbessert werden konnte, ist die Datenlage für Kinder mit Urtikaria weiterhin unzureichend.

**Methodik.** Im Rahmen einer bundesweiten Expertenbefragung (CUKID) wurden 439 Kliniken (360 Kinderkliniken, 79 Hautkliniken) zur Teilnahme eingeladen. Alle teilnahmeinteressierten Kliniken erhielten einen 46 Fragen umfassenden Erhebungsbogen, in welchem ihre Erfahrungen zur Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Versorgungssituation der Urtikaria bei Kindern dokumentiert wurde.

**Ergebnisse.** Es nahmen 41 Kinder- und 8 Hautkliniken an der vorliegenden Untersuchung teil. Im Mittel wurde von 15 Kindern mit akuter, 5 mit chronischer spontaner (csU) und 2 mit chronischer induzierbarer Urtikaria (cindU) pro Quartal berichtet. Eine Geschlechterpräferenz bestand nicht. Das mittlere Alter der Kinder mit csU wurde auf  $8,41 \pm 3,25$  Jahre geschätzt. Mit zunehmendem Alter wurde eine Zunahme der Krankheitsaktivität für die csU berichtet. Angioödeme wurden bei  $13,3 \pm 13,8\%$  der Kinder mit csU angegeben. Umfassende Diagnostik zur Ursachensuche wurde bei Kindern mit cU weitgehend unabhängig von der Urtikariaunterform durchgeführt. Eine erfolgreiche Ursachensuche wurde für knapp 30% der Fälle berichtet. Infekte wurden für die aU und die cU am Häufigsten als Trigger benannt. Die mittlere Erkrankungsdauer wurde bei cU auf 1,5-3 Jahre eingeschätzt. Psychiatrische Komorbiditäten wurden selten beobachtet (12%). Rund 80% der Kliniken setzten bei Kindern mit csU H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation als First-line-Therapie ein. Auch Dosissteigerungen wurden als gut verträglich beschrieben. Die Ansprechrate unter Normaldosierung wurde auf  $51,3 \pm 5,2\%$  geschätzt. Ein mangelndes Ansprechen auf die Hochdosierung wurde zu  $32,6 \pm 5,4\%$  berichtet. Der Großteil der Teilnehmer (81%) sah Probleme bei der Versorgung von Kindern mit csU.

**Schlussfolgerung.** Die Epidemiologie der Urtikaria im Kindesalter scheint sich von jener im Erwachsenenalter zu unterscheiden. Bei einem Großteil der Kinder mit csU lassen sich keine Ursachen identifizieren. Entsprechend steht die symptomatische Therapie der



Erkrankung im Vordergrund. Das berichtete diagnostische und therapeutische Vorgehen der teilnehmenden Kliniken ist nur zum Teil leitlinienkonform. Aufgrund der insgesamt begrenzten Teilnehmerzahl und dem reinen Befragungscharakter der vorliegenden Untersuchung müssen die Ergebnisse in weiteren, unabhängigen und methodisch anders angelegten Untersuchungen bestätigt werden.

### 3.2 Abstract englisch

**Background.** The urticaria includes a group of histamine mediated diseases associated with acute (aU, <6 weeks) or chronic (cU, ≥6 weeks) wheals and / or angioedema. While in recent years the data situation regarding epidemiology, diagnostics, therapy and care situation of chronic urticaria in adults has improved significantly, the data situation for children with urticaria is still insufficient.

**Methods.** As part of a nationwide expert survey (CUKID), 439 clinics (360 pediatric clinics, 79 skin clinics) were invited to participate. All clinics interested in participating received a questionnaire comprising 46 questions, in which their experiences on epidemiology, diagnostics, therapy and the care situation of urticaria in children were documented.

**Results.** 41 pediatric and 8 dermatology clinics participated in the present study. On average, 15 children with acute, 5 with chronic spontaneous (csU) and 2 with chronic inducible urticaria (cindU) were reported per quarter. There was no gender preference. The mean age of the children with csU was estimated to be  $8.41 \pm 3.25$  years. Increased disease activity for csU has been reported with increasing age. Angioedema was reported in  $13.3 \pm 13.8\%$  of children with csU. Comprehensive diagnosis of the cause was carried out in children with cU largely irrespective of the subform. A successful search for the cause was reported for almost 30% of the cases. Infections were most frequently named as triggers for the aU and the cU. The mean duration of illness in cU was estimated to be 1.5-3 years. Psychiatric comorbidities have rarely been observed (12%). Around 80% of the clinics use second-generation H<sub>1</sub> antihistamines as a first-line therapy for children. Dose increases were also described as well tolerated. The response rate under normal dosing was estimated at  $51.3 \pm 5.2\%$ . A lack of response to the high dose was reported in  $32.6 \pm 5.4\%$ . The majority of the participants (81%) saw problems in providing children with csU.

**Conclusion.** The epidemiology of urticaria in childhood appears to be different from that in adulthood. In the majority of children with csU, no causes can be identified. Accordingly, the symptomatic therapy of the disease is in the foreground. The reported diagnostic and therapeutic procedures of the participating clinics are only partially in line with the guidelines. Due to the overall limited number of participants and the pure questioning character of the present study, the results have to be confirmed in further, independent and methodically different studies.

## 4 Einleitung

### 4.1 Geschichte der Urtikaria

Die Urtikaria ist eine seit mehreren Jahrtausenden bekannte Erkrankung der Haut. Eine erste Erwähnung findet sich bereits im alten China um 1000 v. Chr. im Buch „Huang Di Nei Jing“ („Des gelben Kaisers Kenntnisse der Inneren Medizin“). Hier wird eine Erkrankung namens „Feng Yin Zheng“ beschrieben, was mit „Windverborgener Ausschlag“ zu übersetzen ist und damit den typischen flüchtigen Charakter der Urtikaria beschreibt [1]. Auch Hippokrates beschrieb um 400 v. Chr. die sogenannte Knidosis (griech. Knido für Nessel), also Nesselsucht [2].

Auch wenn sich der genaue Name der Erkrankung über die Jahrhunderte immer wieder änderte, so trug er doch immer zentrale Merkmale der Urtikaria, wie die Flüchtigkeit, den Juckreiz, sowie das morphologische Element der Quaddel in sich. 1792 führte Frank schließlich den heute gebräuchlichen Begriff Urtikaria ein [2; siehe auch Tab. 1]. Dieser leitet sich von der lateinischen Bezeichnung *Urtica* ab, welche die typische erythematöse, erhabene Leiteffloreszenz der Erkrankung beschreibt. Allerdings machten erst die Entdeckung der Mastzelle durch Paul Ehrlich im Jahre 1879, des Histamins durch Dale und Wardlaw 1920 und des IgE durch Ishizaka 1966 ein besseres Verständnis der Erkrankung möglich [3].

Bezeichnung	Quelle	Zeit
Knidosis ( <i>knido</i> griechisch für Nessel)	Hippokrates	460 – 377 v. Chr.
Uredo	Plinius	1. Jahrhundert
Essera ( <i>arabisch: Erhebung</i> )	Hali Ben Abbas	10. Jahrhundert
Nesselsucht	Valentini	1690
Nettle rash	Harford	1740
Urticatio	Zedler	1740
Randados ( <i>spanisch: Nesseln</i> )	Cleghorn	1751
Morbus porcellaneus	Astruc	1759
Scarlatina urticaria	Sauvage	1763
Urticaria	Cullen/Frank	1769/1792

Tabelle 1: Bezeichnungen der Urtikaria über die Jahrhunderte nach Czarnetzki BM et al., 1993 [2, 3]

## 4.2 Definitionen

### 4.2.1 Urtikaria

Die Urtikaria beschreibt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die ein bestimmtes charakteristisches Reaktionsmuster der Haut verbindet [4]. Gemeint ist hiermit das Entstehen typischer urtikarieller Effloreszenzen (Quaddeln), die als rote, erhabene Plaques ohne epidermale Beteiligung imponieren und flächig konfluieren können. Quaddeln sind zumeist mit Juckreiz, zuweilen aber auch mit brennenden Sensationen verbunden. Ihr Charakter ist flüchtig, üblicherweise bestehen Sie nicht länger als 24 Stunden [1, 4-6].

Zu unterscheiden sind grundsätzlich spontane von induzierbaren Urtikariaformen. Darüber hinaus wird eine Urtikaria als chronisch bezeichnet, wenn Sie länger als 6 Wochen anhält. Die induzierbaren Formen der Urtikaria sind fast immer chronisch und zeichnen sich durch verschiedene, oft physikalische Auslöser aus [4, 6-8; siehe auch Tab. 2].

	<b>Spontane Urtikaria</b>	<b>Induzierbare Urtikaria</b>
<b>Akute Urtikaria</b>	akute spontane Urtikaria < 6 Wochen bestehend	
<b>Chronische Urtikaria</b>	chronische spontane Urtikaria > 6 Wochen bestehend	<u>Physikalische Urtikaria:</u> Kälteurtikaria Wärmeurtikaria Druckurtikaria Urtikaria factitia Lichturtikaria Vibrationsurtikaria
<b>Andere Urtikariaformen</b>		Cholinergische Urtikaria Aquagene Urtikaria Kontakturtikaria

Tabelle 2: Einteilung der Urtikaria nach Zuberbier et al. 2018 [8]

### 4.2.2 Angioödem

Neben Quaddeln und Juckreiz können bei der Urtikaria auch Angioödeme auftreten. Hierbei handelt es sich um rasch auftretende ödematöse Schwellungen in der tiefen Dermis und Subcutis, oft auch in der Submucosa, welche mit Schmerzen einhergehen können. Sie treten häufig an Augenlidern, Lippen, Genitalien, distalen Extremitäten, aber auch enoral, z.B. an der Zunge, oder im Laryngopharynx auf, sodass sie auch

lebensbedrohlich werden können. Angioödeme persistieren in der Regel länger als Quaddeln und bestehen zum Teil über 72 Stunden hinaus [7-9, 11]. Heute weiß man, dass mehr als die Hälfte der Patienten mit einer csU Quaddeln und Angioödeme entwickelt, ein Drittel Quaddeln ohne Angioödeme und in etwa jeder zehnte Betroffene Angioödeme ohne Quaddeln ausbildet [6, 10].

### **4.3 Epidemiologie der Urtikaria**

Beinahe 25% aller Erwachsenen erleiden mindestens einmal in ihrem Leben einen Schub einer Urtikaria, wobei es sich zumeist um eine akute Urtikaria (aU) handelt [12-14]. Von der chronischen spontanen Urtikaria (csU) sind hingegen lediglich etwa 0,5-3% der Menschen betroffen [6, 13, 15, 16]. Insgesamt erkranken etwa doppelt so viele Frauen als Männer an Urtikaria [6, 13, 17, 18].

Die Punktprävalenz der csU liegt bei Erwachsenen zwischen 0,5-1%, wobei die Betroffenen gehäuft zwischen 20 und 40 Jahre alt sind und die Erkrankung im Mittel 1-5 Jahre andauert [6]. Hierbei fallen große Spannen in den Angaben der aktuellen Literatur auf. Dies ist zum einen damit erklärbar, dass in den Publikationen nicht immer Angaben zur Unterscheidung der chronischen Urtikariaformen gemacht werden (physikalisch vs. spontan) [19] und sich diese zum anderen auf unterschiedliche Populationen (etwa ethnische Gruppen) beziehen. Aber auch Änderungen der Klassifikation über die letzten Jahre können hierzu beigetragen haben [20].

Verschiedene Untersuchungen zur Verteilung der chronischen spontanen und physikalischen Urtikaria (phyU) innerhalb der chronischen Urtikariaformen legen ein Verhältnis von etwa 80/20 (csU/phyU) nahe, wobei es auch hier große Schwankungen in der Literatur von 90/10 bis 70/30 gibt [1, 18, 21-23].

Finden sich schon wenige Daten zur Epidemiologie der Erkrankung bei Erwachsenen, so sind belastbare Daten zu Kindern beinahe gänzlich fehlend.

Bislang geht man bei Kindern weitläufig von einer wesentlich niedrigeren Prävalenz der Urtikaria als bei Erwachsenen aus [24]. Einzelne Arbeiten berichten, dass in Großbritannien 3,4% [13, 25], in Deutschland 4,4% [13, 26] und in Dänemark 5,4% [13, 27] der Kinder von einer akuten Urtikaria betroffen seien. Auch bei Kindern scheint die chronische spontane Urtikaria weitaus seltener zu sein als die akute, welche mit einer Häufigkeit von 0,1-0,3% angegeben wird [28]. Wie verlässlich diese Zahlen sind, oder ob es sich um Schätzungen handelt ist aus den zitierten Arbeiten nicht ersichtlich.

#### 4.4 Pathophysiologie und zelluläre Grundlagen

Die Pathogenese der Urtikaria ist komplex und bis heute nicht vollkommen verstanden [29]. Im Zentrum des Krankheitsgeschehens stehen aktivierte, degranulierte Mastzellen [10, 30] und der von ihnen freigesetzte Botenstoff Histamin [7, 31]. Autoimmune Mechanismen scheinen bei der csU maßgeblich an dieser Degranulation beteiligt zu sein [10]. Bislang wurden zwei autoimmunologische Prozesse identifiziert die eine Mastzelldegranulation im Krankheitsgeschehen der csU hervorrufen können. Zum einen können durch eine Autoallergie (Typ-I-Allergie) IgE-Autoantikörper am hochaffinen IgE-Rezeptor (FcεRI) der Mastzellen binden. In Folge kommt es nach einer Kreuzvernetzung der Autoantigene mit dem IgE zur Histaminfreisetzung [10, 32, 33]. Zudem wird ein IgG-Autoantikörper vermittelter Prozess im Rahmen der csU beschrieben [10]. Bei dieser Typ-IIb-Allergie binden IgG-Autoantikörper am hochaffinen IgE-Rezeptor (FcεRI) der Mastzellen und führen zu einer Degranulation [10, 32]. Welche immunologischen Mechanismen für eine Mastzelldegranulation bei den cindU verantwortlichen sind ist weiterhin weniger gut verstanden. Vermutet werden auch hier autoimmune Prozesse [10, 34]. Histamin kann direkt oder indirekt neben der Reizung von Nervenfasern auch zu einer Dilatation und erhöhten Durchlässigkeit von Blutgefäßen in Haut und Schleimhäuten führen. In Folge dessen treten Juckreiz, Schwellung, Rötung und Überwärmung des betroffenen Areals auf [35]. Das klinisch als Quaddel imponierende Ödem in Dermis und Subcutis/Submucosa entsteht durch eine histaminvermittelte Permeabilitätserhöhung der kutanen Blutgefäße und dem damit verbundenen Austritt von Plasma in das Interstitium [36]. Dieses scheint mediatorvermittelt über Substanzen wie Prostaglandine, Interleukine, Leukotriene, Proteasen u.Ä. abzulaufen [29, 37]. Weiterhin wird vermutet, dass die Stimulation freier Nervenendigungen, sowie die Freisetzung von Neuropeptiden (z.B. Substanz P und „calcitonin gene related peptide“) zu dem typischen Juckreiz führen, der die Quaddelbildung charakteristischerweise begleitet. Diese Neuropeptide könnten wiederum in der Lage sein ihrerseits Mastzellen zu stimulieren, Histamin freizusetzen und damit den Inflammationsprozess zu verstärken. Ist die Entzündungsreaktion abgeklungen, scheint im Anschluss eine Refraktärzeit zu beginnen, das heißt eine Phase in der die Mastzellspeicher entleert sind und keine weiteren Mediatoren freigesetzt werden können, da diese erst nachproduziert werden müssen (Regranulation) [37, 38].

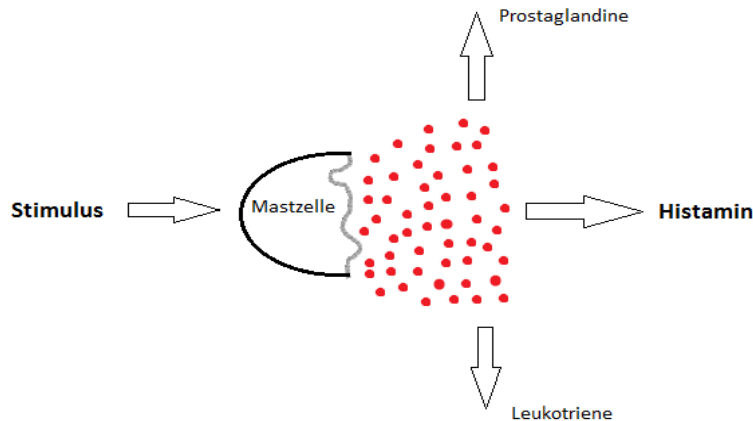


Abbildung 1: Mastzelldegranulation nach Maurer et al. [29]

## 4.5 Krankheitsaktivität und Lebensqualität

Die Krankheitsaktivität der Urtikaria kann individuell stark schwanken [39]. Wenig bekannt ist jedoch zur Korrelation von Dauer und Schwere der Erkrankung [20]. Möglicherweise ist eine leichte Krankheitsaktivität mit einer kürzeren Erkrankungsdauer verbunden, während schwere Verläufe eher zur Chronifizierung neigen [6, 40, 41]. Diese Daten beziehen sich jedoch nur auf Erwachsene, Daten für Kinder fehlen.

Da viele Betroffene unter einer hohen Krankheitsaktivität leiden [6], verwundert es nicht, dass chronische Urtikariaformen die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark einschränken [42]. Betroffene müssen jederzeit mit einem neuen Quaddelschub oder Angioödemem rechnen [20, 42]. Es konnte unter anderem gezeigt werden, dass die Einbußen in der Lebensqualität erwachsener Urtikariapatienten mit jenen von Patienten mit koronarer Herzerkrankung kurz vor einer Bypass-Operation vergleichbar sind [43]. Unter den dermatologischen Krankheitsbildern zählt die Urtikaria zu den Erkrankungen mit besonders hoher Einschränkung der Lebensqualität [44]. Auch hier fehlen Daten für Kinder.

## 4.6 Klinisches Bild und Diagnostik der Urtikariaformen

### 4.6.1 Akute spontane Urtikaria

Die akute spontane Urtikaria (aU) zeichnet sich durch einen unvermittelt einsetzenden Krankheitsbeginn mit raschem Aufschließen der typischen Quaddeln aus. Dies geschieht zumeist in einem Zeitraum von Stunden bis Tagen und ist in der Regel binnen Wochen regredient (definitionsgemäß innerhalb von 6 Wochen) [4, 6, 8]. Charakteristisch ist der

begleitende Juckreiz, ebenso beobachtet man Angioödeme, die zu Luftnot sowie Schluckbeschwerden führen können [5]. In schweren Fällen werden zudem Allgemeinsymptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Gelenkbeschwerden und Abgeschlagenheit beobachtet [45]. Ursächlich werden bei dieser Erkrankung akute Infekte (des oberen Respiration- und Gastrointestinaltrakts, eher viral), Medikamenten- (NSAR, Antibiotika, Laxanzien, Ovulationshemmer) und Nahrungsmittelunverträglichkeiten (meist gegenüber sogenannten Pseudoallergenen) oder eine Kombination dessen vermutet [46]. Die Urtikarialeitlinie sieht bei der akuten Urtikaria keine Diagnostik vor, da es meist zu einer spontanen Remission kommt [4, 7, 8, 47]. Bei differentialdiagnostischem Verdacht auf das Vorliegen einer Typ-I-allergischen Reaktion sollte allerdings eine Allergietestung erfolgen. Leitlinienkonform sollte die Therapie hier rein symptomatisch erfolgen, das heißt durch die Gabe von H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation. In schweren Fällen kann der zusätzliche, kurzfristige Einsatz von systemischen Kortikosteroiden notwendig werden, diese sind für die aU zugelassen [8]. Bei offensichtlichem Vorliegen eines Triggers, sollte dieser eliminiert werden [4].

#### **4.6.2 Chronische spontane Urtikaria**

Kommt es zu einer Persistenz der Urtikariasymptome über einen Zeitraum von 6 Wochen hinaus, handelt es sich per Definition um eine csU [4, 8]. Diese kann über Monate bis Jahre bestehen und mit einer starken körperlichen, sowie seelischen Beeinträchtigung der Patienten einhergehen. Die Symptome entsprechen denen der akuten Urtikaria [4, 6, 48].

Das Spektrum möglicher Auslösefaktoren ist groß [4, 7, 8, 29]. Diagnostisch steht zunächst eine ausführliche Anamnese im Vordergrund. Schlüsselfragen beziehen sich auf den Ablauf der Quaddelbildung, die Dauer ihrer Persistenz und mögliche Provokationsfaktoren [48]. So kann zwischen den verschiedenen Subtypen der cU unterschieden werden. Handelt es sich um eine csU, bei der die Urtikariasymptome spontan und ohne erkennbare Ursache auftreten, schließt sich eine patientenorientierte Diagnostik an [4, 8, 46, 48]. Nach der aktuellen Leitlinie wird hierbei ein dreistufiges Vorgehen empfohlen. 1. Ausschluss von Differentialdiagnosen (z.B. Schnitzler Syndrom und Urtikariavaskulitis), 2. Ausschluss schwerer Entzündungserkrankungen und 3. Messen der Krankheitsaktivität [8]. Hieran anschließend sollte bei gesicherter csU ein Routinelabor (Differentialblutbild, CRP, BSG) sowie ergänzende Untersuchungen, welche sich aus der spezifischen Anamnese ergeben, erfolgen [4, 7, 8]. Hierbei können



z.B. assoziierte Autoimmunerkrankungen oder Unverträglichkeiten erkannt werden [10]. Bei Verdacht auf eine csU sollten entsprechende Provokationstestungen erfolgen [8, 10, 49].

Aufgrund der zentralen Rolle autoimmunologischer Mechanismen im Rahmen der csU scheinen Faktoren wie Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Medikamente und Infektionen eher die Auslöseschwelle einer Urtikariaerkrankung herabzusetzen, also die csU zu triggern, als diese ursächlich herbeizuführen [32]. Um eine solche Autoimmunität testen zu können stehen heute Untersuchungen auf Autoantikörper gegen IgE und den hochaffinen IgE-Rezeptor (FcεRI) zur Verfügung [8]. Eine Unterscheidung der beiden autoimmunologischen Reaktionsmuster (IgE vs. IgG) könnte für die Therapie von Bedeutung sein. So ist bei einer Typ-I-Allergie von einem raschen Ansprechen auf eine Anti-IgE-Therapie mit Omalizumab auszugehen, wohingegen ein langsames Ansprechen eher für eine Autoallergie vom Typ-IIb spricht. Hintergrund ist hier die eher langsame Herabregulation des membrangebundenen FcεRI der Hautmastzellen und in der Folge eine geringere Aktivierbarkeit von Mastzellen über IgG gegen FcεRI [32].

Akute und chronische Infektionen, insbesondere mit *Helicobacter pylori*, Streptokokken, Hepatitis oder etwa *Anisakis simplex*, scheinen die Erkrankung triggern zu können, zeigen allerdings starke regionale Schwankungen [4, 7, 8, 46, 50-52]. Weiterhin stellen Überempfindlichkeiten gegenüber Pseudoallergenen in Nahrungsmitteln aber auch in Medikamenten einen möglichen Faktor bei der Auslösung von csU-Beschwerden dar [46, 53]. Gestützt wird dies durch Beobachtungen, dass eine pseudoallergenarme Diät zu einer deutlichen Symptomreduktion führen kann. Zuberbier et al. zeigten 1995 bei 30% ihrer Patienten eine Symptombesserung nach einer solchen Diät über 10-14 Tage [54]. Auch stehen Autoimmunerkrankungen wie etwa die Autoimmunthyroiditis, welche bei 14-33% der erwachsenen Patienten mit csU gefunden wird [13], in Verdacht eine csU unterhalten zu können [55]. Der Pathomechanismus ist jedoch unklar [46].

Oft leiden Patienten mit einer csU an psychiatrischen Komorbiditäten [4, 6, 13, 43, 56, 57]. Hervorzuheben sind Angststörungen (v.a. die Agoraphobie), Depressionen, somatoforme Störungen, sowie posttraumatische Belastungsstörungen [6, 43, 57]. Alle hierzu bekannten Daten stammen aus Studien mit erwachsenen Urtikariapatienten. Über psychiatrische Komorbiditäten bei Kindern ist für die csU bislang fast nichts bekannt.

### **4.6.3 Kinder als besondere Patientengruppe**

Die aktuelle Urtikarialeitlinie befasst sich in einem eigenständigen Absatz mit dem Vorgehen bei Kindern mit cU. Hier wird betont, dass eigenständige Daten hinsichtlich der kindlichen Urtikaria weitgehend fehlen. Vorerst wird dennoch von einer Vergleichbarkeit der zugrundeliegenden Ursachen bei Kindern und Erwachsenen ausgegangen [8]. Hieraus leitet sich ein den erwachsenen Patienten vergleichbares diagnostisches Vorgehen ab.

### **4.6.4 Induzierbare Urtikaria**

#### **4.6.4.1 Physikalische Urtikaria**

Bei den physikalischen Urtikariaformen handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen bei der es nach definierten physikalischen Reizen zur lokalisierten, reproduzierbaren Ausbildung von Quaddeln, Erythemen und teils auch von Angioödemem kommt [7, 45, 49]. Spezifische Auslöser können sein: Wärme, Kälte, Scherkräfte, Druck, Reibung, Licht und Vibrationen. Eine Kombination von verschiedenen physikalischen Urtikariaformen beim selben Patienten ist nicht selten. Auch können diese als Begleiterkrankung einer csU auftreten [58, 59].

Aussagen zur Prävalenz der physikalischen Urtikariaformen schwanken in der Literatur und hängen nicht zuletzt vom Ablauf der Provokationstestungen sowie der eingesetzten Reizstärke ab [46]. Bei klinischem Verdacht auf eine physikalische Urtikaria wird die Durchführung von Provokationstestungen empfohlen, sofern dies möglich ist [8, 49]. Üblicherweise reagieren Patienten binnen Minuten mit einer Quaddelbildung auf den auslösenden Reiz, insofern dieser die notwendige Reizschwelle erreicht hat. Eine Ausnahme stellt hierbei die verzögerte Druckurtikaria dar, bei der es erst wesentlich später zu positiven Testreaktionen kommt [45, 49, 58-61]. Auf ein rechtzeitiges Pausieren der symptomatischen Therapie (3-7 Tage vor Testung) ist ebenso wie auf ein standardisiertes Vorgehen zu achten [32].

**Urtikaria factitia / symptomatischer Dermographismus.** Hier zeigen sich urtikarielle Läsionen als direkte Folge der Einwirkung von Scherkräften auf die Haut [46]. Sie stellt die häufigste Form der physikalischen Urtikaria dar und geht oft mit starkem Juckreiz einher [49]. Diagnostiziert werden kann sie durch Reiben der Haut mit einem stumpfen Gegenstand (z.B. einem Stift oder Holzspatel) auf Rücken oder Unterarm. Auch kalibrierte Dermographometer sind erhältlich. Als positiv gilt eine Reaktion mit

Quaddelbildung und Juckreiz bei einem Reibedruck von 36 g/mm<sup>2</sup> nach 10 Minuten [49, 62]. Betroffen sind insbesondere junge Erwachsene [46].

**Kälteurtikaria / Kältekontakturtikaria.** Diese ist definiert als Quaddelbildung in Folge von Kältekontakt der Haut [63, 64]. Klassischerweise erfolgt die Testung mit Eiswürfeln oder Cool-Packs am Unterarm der Patienten, wobei mittlerweile auch ein standardisierter TempTest<sup>®</sup> erhältlich ist [49, 65]. Als positive Reaktion gilt das Auftreten von Quaddeln im Testareal. Nach Möglichkeit sollte eine Reizschwelle bestimmt werden, ab welcher es zur Quaddelbildung kommt, damit der Patient entsprechende Expositionen meiden kann [49]. Diskutiert wird in der Literatur, ob okkulte bakterielle Infekte der Erkrankung zugrunde liegen und daher eine antibiotische Therapie erfolgen sollte [46, 66].

**Wärmeurtikaria / Wärmekontakturtikaria.** Hierbei handelt es sich um eine seltene physikalische Urtikariaform die durch Quaddelbildung wenige Minuten nach Wärmekontakt gekennzeichnet ist [4, 67, 68]. Ähnlich wie bei der Kälteurtikaria sollte auch bei der Wärmeurtikaria eine Temperaturschwelle ermittelt werden, ab der es zur Ausbildung von Quaddeln kommt. Dies kann sowohl mit warmem Metall, Glas oder Wasser erfolgen, als auch mit Hilfe des standardisierten TempTests<sup>®</sup> [49]. Der Test kann im Verlauf der Therapie wiederholt werden, um den Therapieerfolg anhand der Reizschwelle abschätzen zu können. Es ist wichtig die Wärmeurtikaria von der Licht- und der cholinergischen Urtikaria abzugrenzen. Die genaue Anamnese der Patienten ist zu beachten [46, 49].

**Verzögerte Druckurtikaria.** Diese Urtikaria beschreibt das Auftreten von Schwellungen der Haut nach anhaltendem, vertikalem Druck [46, 49, 69]. Das Besondere an dieser phyU ist das verzögerte Auftreten der Hauteffloreszenzen 30 Minuten bis 12 Stunden nach Einwirken des Stimulus, sowie eine mögliche Persistenz der Beschwerden von bis zu 72 Stunden [46, 49]. Anders als bei der csU scheinen Männer häufiger betroffen zu sein als Frauen [46]. Eine Testung sollte in Form von Druckapplikation erfolgen, wobei verschiedenste Methoden beschrieben sind (z.B. Gewichte über den Schultern oder Metallstäbe auf den Unterarmen). Wichtig ist das Ausüben eines vertikalen Drucks auf einer nicht zu klein gewählten Fläche über einen definierten Zeitraum [4, 49]. Der Test gilt als positiv, wenn sich eine verzögert auftretende Schwellung im Testareal zeigt. Eine weitere Ablesung sollte nach 6 Stunden erfolgen. Verlaufskontrollen sind sinnvoll [49, 69].

**Lichturtikaria.** Bei dieser Urtikariaform kommt es Minuten nach Lichtexposition zur Ausbildung von Quaddeln an den exponierten Arealen der Haut [70]. Wenngleich hierfür meist die Wellenlängen im Bereich ultravioletter Strahlung verantwortlich sind, kommt

prinzipiell auch sichtbares Licht als Auslöser infrage [46]. Deshalb wird zur Expositionstestung der Einsatz von Solarsimulatoren mit UV-A/-B Filtern oder Monochromatoren die UV-A, UV-B und sichtbares Licht erzeugen können empfohlen. Die Applikation sollte am Gesäß erfolgen. Als positiv gelten palpable, deutlich sichtbare Quaddeln innerhalb von 10 Minuten [49].

**Vibrationsurtikaria / Vibrationsangioödem.** Hierbei handelt es sich um eine sehr seltene vibrationsinduzierte Quaddelbildung oder auch das Auftreten von Angioödemem nach vibrierendem Stimulus an der Haut [46, 71]. Zu Provokationszwecken kann ein Mixer (Vortex) am volaren Unterarm der Patienten für 10 Minuten angesetzt werden. Im Anschluss sollte nach etwa weiteren 10 Minuten der Umfang des Unterarms an drei Stellen gemessen und mit den Ausgangswerten verglichen werden [49].

#### 4.6.4.2 Andere induzierbare Urtikariaformen

**Cholinergische Urtikaria.** Diese Urtikariaform muss von den physikalischen Urtikariaformen abgegrenzt werden, da sie nicht durch einen exogenen, physikalischen Reiz ausgelöst wird. Typische Triggerfaktoren der cholinergischen Urtikaria sind passive Erwärmung, körperliche Belastung, heiße Speisen/Getränke und emotionaler Stress [46, 71, 74]. Klinisch zeigen sich eher kleine Quaddeln mit erythematösem Hof. Begleitsymptome wie Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit können auftreten, sind insgesamt jedoch seltener als bei der differentialdiagnostisch relevanten anstrengungsinduzierten Anaphylaxie [46, 49]. Bei jungen Menschen zwischen 15 und 25 Jahren wird von einer Erkrankungshäufigkeit über 10% ausgegangen, wobei die Symptome meist milde ausfallen und sich im Laufe des Lebens zurückbilden [72, 73]. Nur selten (20%) wird daher ein Arzt konsultiert [46]. Eine familiäre Häufung der Erkrankung ist ebenso beschrieben wie ein vermehrtes Zusammentreffen mit Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis und anderen Urtikariaformen [73]. Zu den genauen Auslösemechanismen der Erkrankung gibt es bis heute kaum gesicherte Erkenntnisse. Eine Testung zur Diagnosesicherung kann zum Beispiel mit Hilfe eines Fahrradergometers erfolgen. Getestet werden sollte in Form des standardisierten pulskontrollierten Ergometrietests [74].

**Kontakturtikaria.** Bei der Kontakturtikaria kommt es zur Quaddelbildung als Folge eines Kontakts der Haut mit unterschiedlichen Substanzen, wie Nahrungsmitteln, Medikamenten, Pflanzen oder Kosmetika. Neben einer lokalen kutanen Reaktion sind auch generalisierte Symptome beschrieben [46].

**Aquagene Urtikaria.** Die Aquagene Urtikaria ist eine sehr seltene Urtikariaform. Sie wird gehäuft bei jungen Frauen beobachtet und ähnelt klinisch der cholinergischen Urtikaria [46]. Es wird davon ausgegangen, dass nicht das Wasser selbst zur Quaddelbildung führt, sondern dieses vielmehr wasserlösliche Allergene des Stratum corneums der Epidermis freisetzt und somit indirekt zur kutanen Reaktion führt [46].

Wenngleich einzelne Unterschiede im Krankheitsgeschehen der Urtikariaformen zwischen Erwachsenen und Kindern publiziert wurden, so fehlen doch weitgehend konkrete, quantitative Daten [13]. Aktuell wird daher für Erwachsene und Kinder ein weitgehend analoges Vorgehen empfohlen [4, 7, 8, 29].

Urtikariaform	Routinediagnostik	Erweiterte Diagnostik
<b>Spontane Urtikariaformen</b>		
Akute Urtikaria	Keine	Keine
Chronische Urtikaria	Differentialblutbild, BSG/CRP, Meiden suspekter Medikamente (z.B. NSAR)	Ausschluss von Infektionserkrankungen (z.B. Helicobacter pylori) und Typ I Sensibilisierungen, Autoantikörper, Schilddrüsenhormone, physikalische Testungen, pseudoallergenarme Diät für 3 Wochen, Autologer Serum Test (ASST), Serum-Tryptase, Hautbiopsie.
<b>Physikalische Urtikariaformen</b>		
Kälteurtikaria	Kälteprovokation und Reizschwellenbestimmung (Eiswürfel, kaltes Wasser, kalter Wind, TempTest®)	Differentialblutbild, BSG/CRP, Kryoproteine, Ausschluss anderer Erkrankungen, besonders von Infektionen
Verzögerte Druckurtikaria	Drucktest (z.B. 0.2–1.5 kg/cm <sup>2</sup> für 10 und 20 min)	Keine
Wärmurtikaria	Wärmeprovokation und Reizschwellenbestimmung (z.B. mit warmem Wasser)	Keine
Lichturtikaria	Exposition mit UV- und sichtbarem Licht	Ausschluss anderer lichtinduzierter Dermatosen

	verschiedener Wellenlängen	
Urtikaria factitia	Auslösen des Dermographismus	Differentialblutbild, BSG/CRP
<b>Andere Urtikariaformen</b>		
Aquagene Urtikaria	Applikation nasser Kleidung bei Körpertemperatur für 20 Minuten	Keine
Cholinergische Urtikaria	standardisierter pulskontrollierter Ergometrietest	Keine
Kontakturtikaria	Prick-/Epikutantest, (Ablesen nach 20 Minuten)	Keine

Tabelle 3: Diagnostisches Vorgehen bei den unterschiedlichen Urtikariaformen nach Zuberbier et al. [4, 8]

#### 4.7 Therapie der chronischen Urtikaria

Das therapeutische Vorgehen bei den verschiedenen Urtikariaformen muss grundsätzlich in zwei Stränge gegliedert werden, den kausalen und den symptomatischen. Da bei den meisten Patienten, abgesehen von einer Meidung bekannter Triggerfaktoren, eine kausale Therapie nicht möglich ist, kommt der symptomatischen, symptomunterdrückenden Therapie eine besondere Bedeutung zu.

Grundsätzlich gilt es die Therapie an der Situation des einzelnen Patienten auszurichten. Auslösende Medikamente sollten ab- oder umgesetzt werden, provozierende Faktoren (Nahrungsmittel, physikalische Reize, Stress, Allergene etc.) sollten gemieden und Infektionsquellen beseitigt werden [8, 41, 75].

Die symptomatische Therapie der cU hat das Ziel eine vollständige Syptomfreiheit zu erreichen [8]. First-line-Therapeutika der chronischen Urtikaria sind H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation in kontinuierlicher, täglicher, fester Applikation. Persistieren die Symptome über 2-4 Wochen hinaus unter zugelassener Standarddosierung, so empfiehlt die Urtikarialeitlinie sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern eine Dosissteigerung auf das bis zu vierfache der Standarddosierung (Off-Label-Therapie) [7, 8, 29, 76]. Sollte auch diese Eskalation zu keiner ausreichenden Symptomkontrolle führen, sieht die Leitlinie eine Hinzunahme von Omalizumab (rekombinater humanisierter Anti-IgE-Antikörper) in einer Dosis von 300mg (subkutan) alle 4 Wochen vor [8]. Eine Zulassung

für die csU besteht ab 12 Jahren. Für die cindU ist Omalizumab bislang nicht zugelassen [32]. Sollte auch dieses Vorgehen nach spätestens 6 Monaten zu keinem suffizienten Ansprechen führen, wird eine Off-Label-Therapie mit Ciclosporin empfohlen [8].

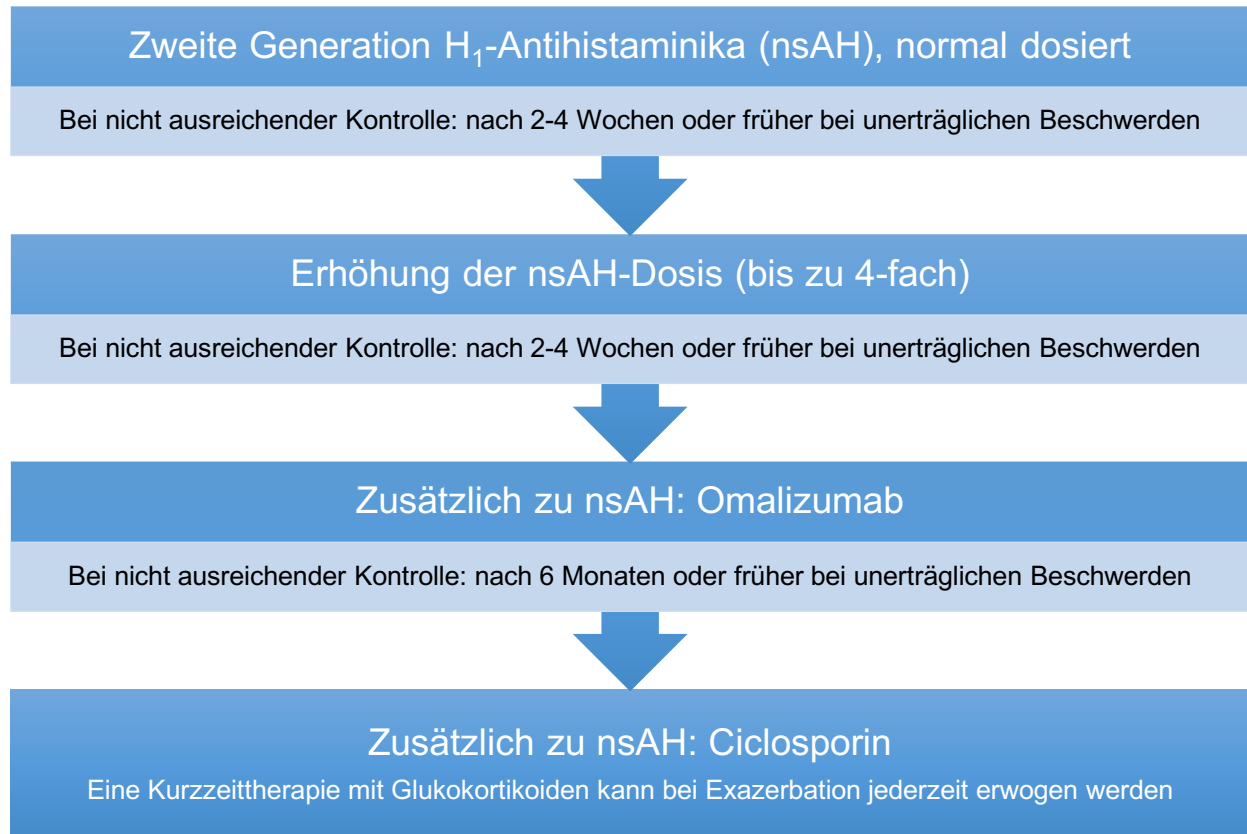


Abbildung 2: Therapiealgorithmus der cU. Nach Zuberbier und Maurer et al. 2018 [8, 10] (nsAH: nicht sedierende Antihistaminika)

#### 4.8 Prognose und Verlauf

Die akute Urtikaria tritt im Leben vieler erwachsener Menschen als Episode auf ohne zu chronifizieren [12]. Bis heute ist nicht bekannt welche Patienten es sind, bei denen die Erkrankung in eine csU übergeht und wie oft dies genau passiert [6]. Ebenso wenig weiß man welche Patienten nach einer Remission im Verlauf rückfällig werden. Gaig et al. beschrieben 2004 das 50% der von ihnen beobachteten Patienten nach drei Monaten symptomfrei und 80% nach einem Jahr in Remission waren, wobei rund 11% auch nach 5 Jahren noch an ihrer Erkrankung litten [16]. Eine Erkrankungsdauer von über einem Jahr, bei einigen Patienten auch deutlich länger, wird immer wieder für die csU berichtet. [6, 22, 23, 40, 41, 77-79].

Auch für Kinder ist es bis heute nicht möglich eine gute Prognose über den Krankheitsverlauf abzugeben. Pite et al. beschreiben die Prognose der csU bei Kindern als insgesamt günstig [80]. Zahlen einer Studie mit 100 Kindern von Sahiner et al. von 2010 zeigen Remissionsraten von 16,5% nach einem Jahr, 38,8% nach drei Jahren und 50% nach 5 Jahren Beobachtung [81]. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen zeigten sich nicht, wobei Jungen etwas rascher eine Remission zu erreichen scheinen als Mädchen (4 vs. 5,8 Jahre).

Sahiner et al. beschreiben, dass ein positiver autologer Serumtest (ASST), eine familiäre Häufung von Autoimmunerkrankungen, das Auftreten von Angioödemem oder das Bestehen allergischer Erkrankungen in ihrem Patientenkollektiv keinen Einfluss auf die Prognose der Kinder mit cU hatte [81]. Vergleicht man dieses Ergebnis mit den Erkenntnissen bei erwachsenen Urtikariapatienten, so werden klare Unterschiede deutlich. Maurer et al. beschrieben 2011 in einer großen Übersichtsarbeit [6] vier ungünstige Faktoren, die mit einem langen Verlauf der csU einherzugehen scheinen. Dies sind Schwere der Erkrankung, das Auftreten von Angioödemem, die Koexistenz einer physikalischen Urtikariaform, sowie Autoreaktivität im Sinne eines positiven ASST [6].

#### **4.9 Krankheitsmanagement bei Kindern**

Prinzipiell sehen sowohl die aktuell gültige, als auch die vorherige Urtikarialeitlinie dieselben diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen bei Kindern und erwachsenen Patienten vor [4, 7, 8, 29]. Gleichzeitig wird jedoch geraten Rücksicht auf die besonderen Bedürfnisse der Kinder zu nehmen und Therapieentscheidungen individuell abzuwägen [8].

Spezielle für Kinder erarbeitete Leitlinien für die Urtikaria existieren bislang nicht [4, 7, 8]. Während das Krankheitsmanagement bei Erwachsenen neben einer langjährigen Erfahrung auf einem hohen Evidenzlevel beruht, fußt die Versorgung der Kinder bisher vor allem auf den Erfahrungen der behandelnden Ärzte bzw. einer Übertragung der bei erwachsenen Patienten gewonnenen Erkenntnisse auf Kinder [4, 7, 8, 13, 80, 82, 83]. In den vergangenen Jahren wurde begonnen an der Schließung dieser Lücke in der Versorgung von Kindern zu arbeiten [8, 82-84]. Zudem wurde auf den hohen Forschungsbedarf zur kindlichen Urtikaria und ihrer Versorgung wiederholt hingewiesen [4, 6, 7, 13, 14, 25, 56, 75, 80, 81, 85-87]. Weiterhin besteht also ein hoher Bedarf an



aussagekräftigen Untersuchungen zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der cU bei Kindern, um die Versorgungssituation langfristig zu verbessern.

#### **4.10 Hintergrund und Ziele der vorliegenden Arbeit, Herleitung der Fragestellung**

Mangelnde Daten zur Versorgungssituation von Kindern mit chronischer Urtikaria spiegeln sich in fehlenden Standards in Diagnostik und Therapie der Erkrankung im klinischen Alltag wider. Dies führt zu Problemen im Krankheitsmanagement, einschließlich der effektiven Behandlung betroffener Kinder. Um zum Schließen dieser Versorgungslücke beitragen zu können wurde die Fragestellung nach der „aktuellen Versorgungssituation von Kindern mit chronisch spontaner Urtikaria in Deutschland“ entwickelt. Durch konkrete Fragen zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie von Kindern mit chronischer Urtikaria soll die Versorgungsrealität der Kinder und ihrer betreuenden Klinikärzte, ebenso wie die Versorgungsrelevanz der Erkrankung charakterisiert werden. Ferner sollen Probleme in der Versorgung aufgedeckt werden, um diese in Zukunft adäquat adressieren zu können. Es soll eine Grundlage für künftige Forschungsprojekte gebildet werden, mit dem Ziel auf die besonderen Bedürfnisse der kleinen Patienten zugeschnittene Standards zu erarbeiten. Dieses trägt der lange bekannten Tatsache Rechnung, dass Kinder keine kleinen Erwachsenen, sondern in vielen Aspekten eine eigene Population sind [88-90].

## **5 Material und Methoden**

Bei diesem Projekt handelt es sich um eine bundesweite Querschnittsuntersuchung zur Versorgungssituation von Kindern mit chronischer Urtikaria (cU) in Deutschland. Die Studie richtete sich an stationäre Einrichtungen der Pädiatrie und Dermatologie. In Form einer Expertenbefragung wurden sowohl universitäre, als auch nicht universitäre Einrichtungen in ländlichen, städtischen und großstädtischen Regionen einbezogen. Basis der Befragung war ein im Vorfeld von Experten entwickelter Erhebungsbogen.

Ziel der vorliegenden Studie war es ein genaueres Bild der Versorgungssituation von Kindern mit chronischer Urtikaria zu erhalten, da nur sehr wenige wissenschaftliche Daten für die pädiatrische Population vorlagen und darüber hinaus kaum evidenzbasierte Empfehlungen für die Behandlung von Kindern mit chronischer Urtikaria existierten.

### **5.1 Studiendesign**

Der Zeitraum der Rekrutierung und Datenerhebung für die vorliegende Untersuchung erstreckte sich auf insgesamt ein Jahr (Dezember 2009 bis Dezember 2010). Zur Gewinnung von teilnehmenden Kliniken wurde ein vierstufiges Verfahren gewählt. In einem ersten Schritt wurde ein allgemeines Anschreiben mit Informationen zum Anliegen des Projektes an für die Untersuchung in Frage kommende Kliniken versandt und nach Interesse bezüglich einer Studienteilnahme gefragt. Mittels beigelegtem Antwortformular konnten die Adressaten ihre Bereitschaft zur Teilnahme bekunden. Aber auch bei fehlendem Interesse wurde um eine entsprechende Rückmeldung gebeten. Im Fall einer positiven Rückmeldung erhielten die interessierten Kliniken in einem zweiten Schritt den Erhebungsbogen des Projektes zugesandt und wurden um ein möglichst vollständiges Ausfüllen sowie die anschließende Rücksendung des Bogens gebeten.

War nach einem angemessenen Zeitraum keine Rücksendung der Bögen erfolgt, erhielten die betroffenen Kliniken in einem dritten Schritt ein Erinnerungsschreiben mit der neuerlichen Bitte um Beantwortung der zugesandten Fragen. Um jeder Klinik ausreichend Zeit für eine Teilnahme zu ermöglichen und eine breite Teilnehmerzahl zu erreichen, wurde der Befragungszeitraum mit einem Jahr weit gefasst.

Erfolgte auch auf das Erinnerungsschreiben keine Rückmeldung, wurden die entsprechenden Kliniken in einen vierten Schritt noch mindestens dreimal telefonisch oder per Email kontaktiert, und um eine Teilnahme bzw. die Zusendung der vervollständigten Unterlagen gebeten. Erfolgte auch daraufhin bis Dezember 2010 keine

Übermittlung der Bögen, wurden keine weiteren Anstrengungen unternommen, um eine Teilnahme der Einrichtungen zu erreichen.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Eine Aufwandsentschädigung wurde nicht gezahlt.

Die Rekrutierung erfolgte nach folgendem zeitlichen und technischen Ablauf:

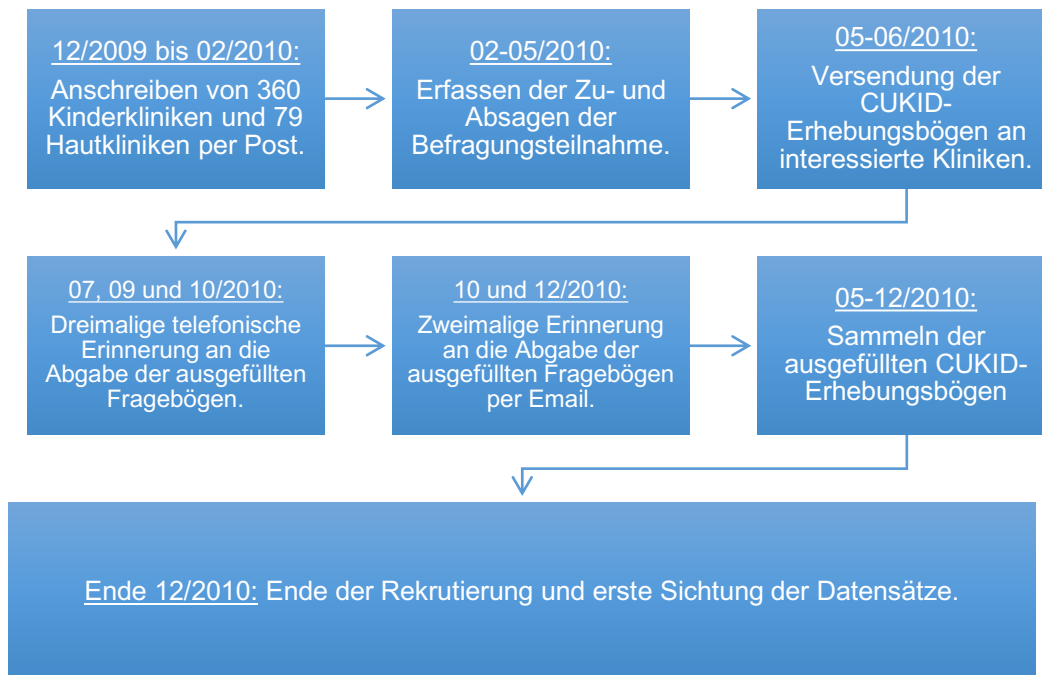


Abbildung 3: Zeitlicher Rekrutierungsverlauf

## 5.2 Auswahl und Rekrutierung der Kliniken

Im Rahmen der Rekrutierung wurden Kinder- und Hautkliniken in ganz Deutschland angeschrieben. Dabei erfolgte im Vorfeld keine Selektion der Einrichtungen.

Insgesamt handelte es sich um 360 Kinderkliniken und 79 Hautkliniken. Unter diesen Einrichtungen befanden sich Universitätskliniken, nicht universitäre Kliniken der Maximalversorgung sowie nicht universitäre Kliniken der Regelversorgung. Auch bezüglich des Versorgungslevels erfolgte keine Vorauswahl.

Eine zusätzliche Bewerbung des Projektes erfolgte auf der Jahrestagung der AG Pädiatrische Dermatologie vom 01. bis 02. Oktober 2010 in Würzburg.

### 5.3 Erstellung des Fragebogens

Der standardisierte Erhebungsbogen der vorliegenden Untersuchung wurde in Kooperation von Urtikariaspezialisten des Allergie-Centrum-Charité, der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité und der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin nach vorheriger Literaturrecherche entwickelt. Dabei wurde zunächst eine Arbeitsversion erstellt, welche dann nach Zirkulation unter den Kooperationspartnern zu einer Konsensusversion finalisiert wurde. Diese Version wurde dann im Rahmen eines Prätestings von nicht an diesem Projekt beteiligten klinisch tätigen Ärzten der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité ausgefüllt und auf seine Praktikabilität sowie Plausibilität hin überprüft, bevor er als finale Version gedruckt und an die teilnehmenden Kliniken versandt wurde.

Die endgültige Ausgabe des Erhebungsbogens bestand aus 46 Fragen, die größtenteils über eine Likert-Skalierung, eine quantitative Zahlenangabe in Prozent, ja-/nein-Listen oder Multiple-Choice-Fragen zu beantworten waren. Thematisch waren die Fragen in fünf große Themengebieten untergliedert:

1. Allgemeine Fragen zur Charakterisierung der teilnehmenden Klinik.
  - Art der Klinik, Fachgebiet, Bettenzahl, Bundesland, geographisches Umfeld, Abteilungsarten.
2. Allgemeine Fragen zur Urtikaria bei Kindern.
  - Häufigkeit der Urtikariaformen, Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer und -aktivität, Prävalenz von Angioödemem.
3. Fragen zur Diagnostik der Urtikaria bei Kindern.
  - Ursachensuche, diagnostisches Vorgehen, Ursachenklärung, Lebensqualität, Probleme bei der diagnostischen Versorgung, Kompetenz der Kliniken in der Diagnostik.
4. Fragen zur Therapie der Urtikaria bei Kindern.
  - Ursächliche/symptomatische Therapien, Therapieerfolg, Unterschiede der Therapieansätze bei verschiedenen Urtikariaformen, Medikamentendosierung, Verträglichkeit der Therapien.
5. Allgemeine Fragen zur Versorgung von Kindern mit chronischer Urtikaria.
  - Probleme der medikamentösen Versorgung, Beurteilung der allgemeinen Versorgungssituation, künftiger Forschungsbedarf.

Eine vollständige Kopie des Erhebungsbogens ist dieser Arbeit angefügt (Anlage 1).

#### **5.4 Kontext der Studie**

Diese Studie wurde als Pilotprojekt des Chronic Urticaria in Kids Network (CUKID) entwickelt und durchgeführt. Ziel war es offene Fragen bezüglich der kindlichen chronischen Urtikaria aufzudecken sowie Defizite in der Versorgung betroffener Kinder zu identifizieren. Damit sollte diese Studie als ein Grundstein dienen für eine darauf aufbauende problemorientierte Forschung mit dem Ziel die Versorgungssituation betroffener Kinder langfristig zu verbessern.

#### **5.5 Auswertung der Daten und Statistik**

Nach Eingabe und Sicherung aller erhobenen Daten in einer eigens erstellten Microsoft® Excel-Datenbank (Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-6399, USA), wurde diese geschlossen. Alle gesammelten Datensätze wurden einer Plausibilitätsprüfung unterzogen und anschließend bereinigt. Ausgewertet wurden alle Erhebungsbögen, bei denen mindestens die Hälfte aller Fragen beantwortet wurde. Dies traf auf alle 49 zurückgesandten Fragebögen zu, sodass es zu keinem vollständigen Ausschluss eines Erhebungsbogens kam. Bei der Analyse wurden auch Freitextkommentare der Teilnehmer berücksichtigt.

Die Datenauswertung erfolgte mittels SPSS® in der Version 19.0 (IBM Corporation, 1 New Orchard Road, Armonk, New York 10504-1722, USA) primär deskriptiv. Analysiert wurden die Häufigkeiten verfügbarer Antworten, prozentuale Verteilungen (gemessen an der Gesamtteilnehmerzahl) bzw. gültige prozentuale Verteilungen (gemessen am n der verfügbaren Antworten) für kategoriale Variablen. Eine Berechnung von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum erfolgte für kontinuierliche Variablen. Nach Erstellung der Auswertung inklusive der relevanten tabellarischen Darstellungen erfolgte die Übertragung der Ergebnisse in das Programm Microsoft Word® (Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-6399, USA), sowie die Erarbeitung der im Folgenden zur Darstellung kommenden Abbildungen und Grafiken.

## 6 Ergebnisse

Insgesamt wurden 439 deutsche Kliniken zu der vorliegenden Untersuchung eingeladen. Von 360 angefragten Kinderkliniken bekundeten 100 schriftlich ihr Interesse an einer Teilnahme. Von diesen Kliniken lagen zum Ende des Rekrutierungszeitraumes 41 ausgefüllte Erhebungsbögen vor. Von 79 eingeladenen Hautkliniken bestätigten 14 schriftlich ihre Teilnahmewilligkeit, zum Ende des Erhebungszeitraumes lagen von diesen Kliniken 8 vervollständigte Fragebögen vor. Insgesamt lag die Rücklaufquote damit bei 11,4% für die Kinderkliniken und bei 10,1% für die Hautkliniken. Abbildung 4 gibt eine Übersicht über den Rekrutierungsverlauf.

Die Datenerhebung fand zwischen Dezember 2009 und Dezember 2010 statt. Anschließend begann die Auswertung. Dabei wurden alle 49 eingegangenen Erhebungsbögen berücksichtigt. Diese stammten von Kliniken aus 14 der 16 deutschen Bundesländer. Aus Bremen und Mecklenburg-Vorpommern konnten keine Daten gewonnen werden.

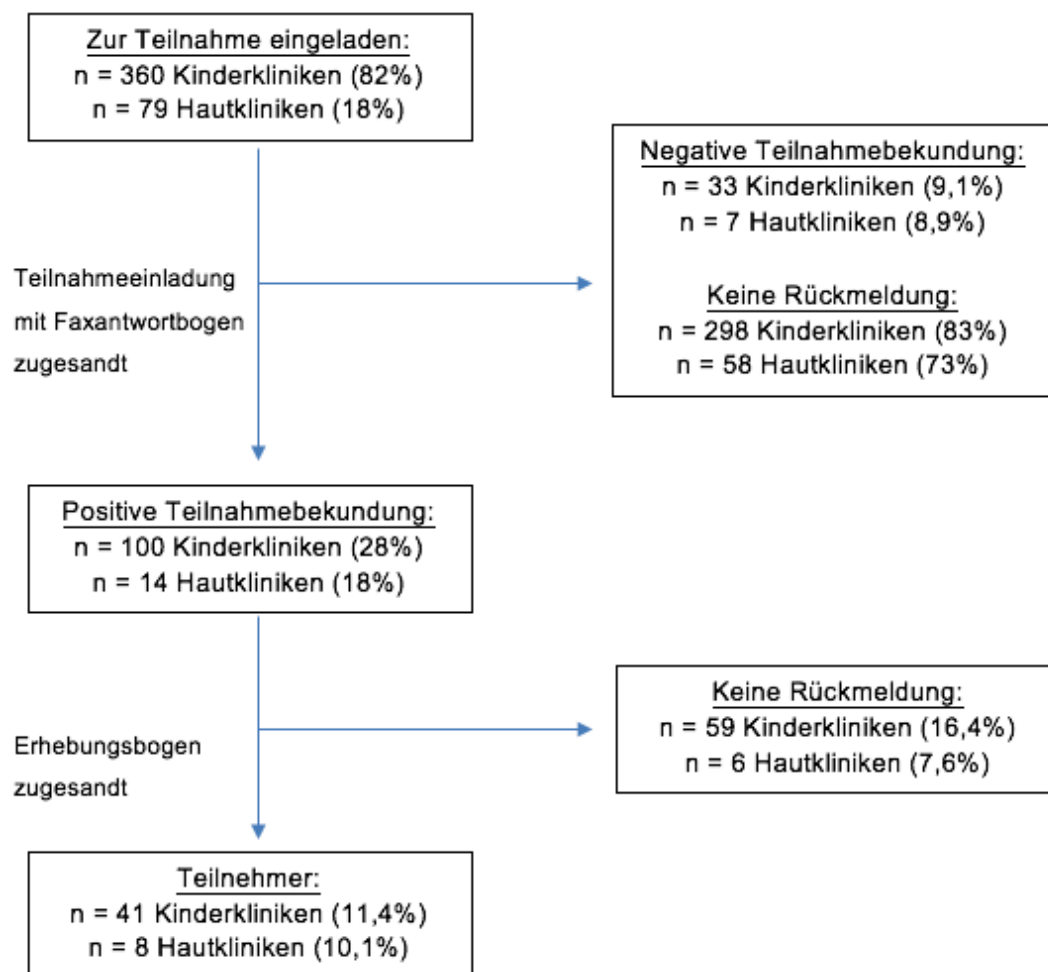


Abbildung 4: Rekrutierungsverlauf, in Klammern Anteil der eingeladenen Kliniken

## 6.1 Teilnehmerpopulation

### 6.1.1 Versorgungsart und Fachgebiete der teilnehmenden Kliniken

Um die Teilnehmerpopulation zu charakterisieren, wurde diese in Universitätskliniken, nichtuniversitäre Kliniken der Maximalversorgung sowie nichtuniversitäre Kliniken der Grund- und Regelversorgung stratifiziert (Abb. 5). Dabei zeigt sich eine Verteilung der Teilnehmer über alle Versorgungsstufen. Bei der Einladung der Kliniken wurde keine Vorauswahl der Kliniken nach Versorgungsart und Größe vorgenommen.

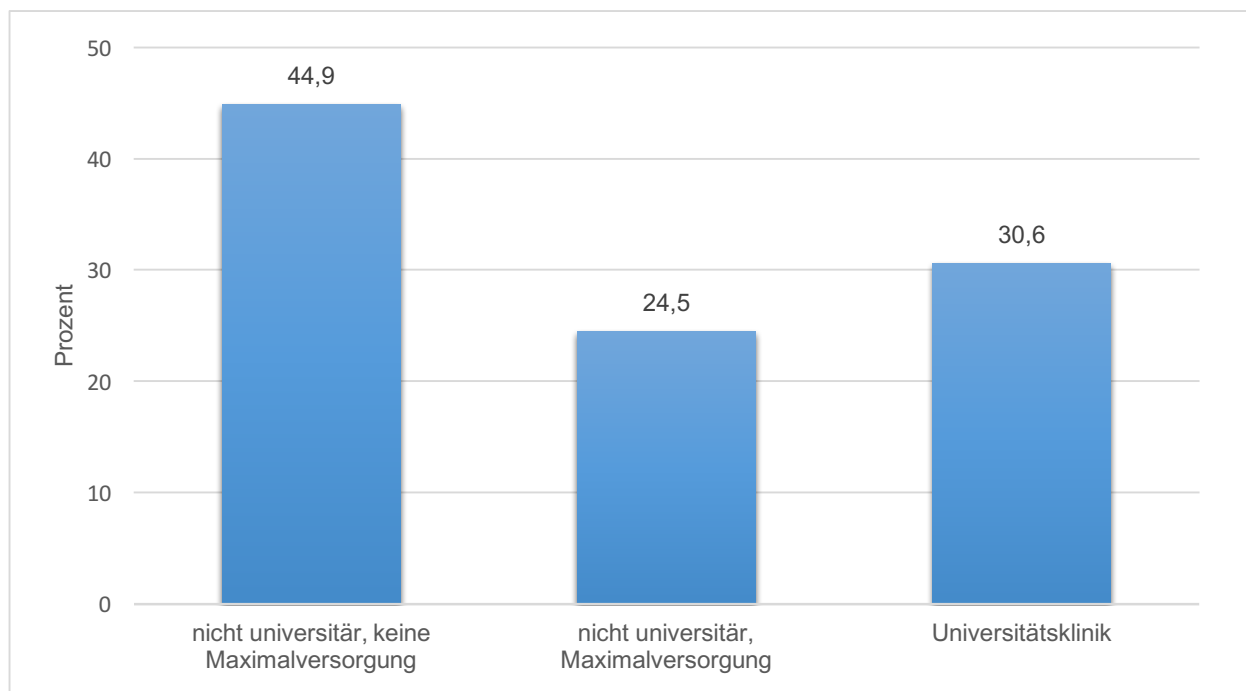


Abbildung 5: Art der Kliniken (n = 49)

Mit 44,9% stammte beinahe die Hälfte der Kliniken dieser Erhebung aus dem nicht universitären Sektor ohne Maximalversorgung. Gefolgt von den Universitätskliniken mit 30,6% und den nicht universitären Kliniken der Maximalversorgung mit 24,5%. Die Mehrheit der teilnehmenden Krankenhäuser (83,7%) stammte aus dem Fachgebiet der Pädiatrie, 16,3% sind dermatologische Kliniken (Abb. 6). Da in Deutschland weit mehr pädiatrische als dermatologische Einrichtungen existieren und somit auch mehr Kinderkliniken eingeladen wurden (82% vs. 18%), entspricht die Verteilung der eingegangenen Erhebungsbögen der erwarteten Verteilung im Hinblick auf die Rekrutierungsbasis.

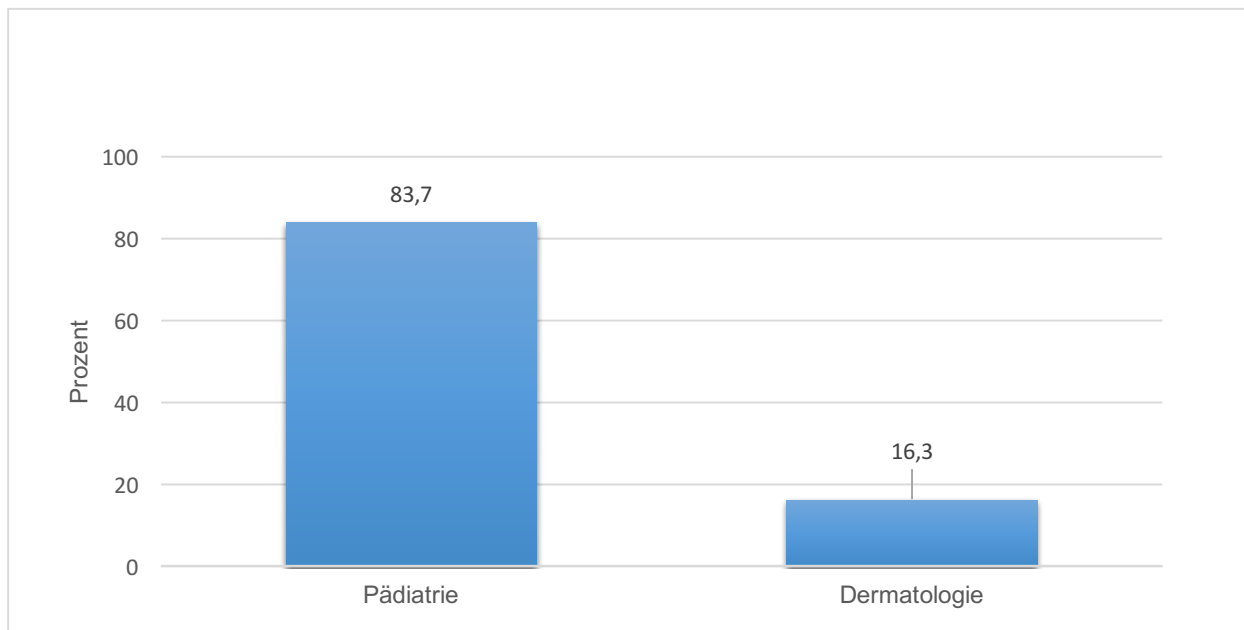


Abbildung 6: Fachgebiete der Kliniken (n = 49)

### 6.1.2 Verteilung der Kliniken auf die deutschen Bundesländer und das geographische Umfeld

Um eine bessere Interpretation der Daten zu ermöglichen, wurde sowohl die regionale Verteilung der Teilnehmer als auch das geographische Umfeld der Kliniken dokumentiert.

Bundesland	Einwohnerzahl		Teilnehmende Kliniken	
	absolut	relativ	absolut	relativ
Baden-Württemberg	10.631.278	13,16%	2	4,0%
Bayern	12.604.244	15,61%	6	12,2%
Berlin	3.421.829	4,24%	4	8,1%
Brandenburg	2.449.193	3,03%	3	6,1%
Bremen	657.391	0,81%	0	0,0%
Hamburg	1.746.342	2,16%	1	2,0%
Hessen	6.405.425	7,93%	3	6,1%
Mecklenburg-Vorpommern	1.596.505	1,98%	0	0,0%
Niedersachsen	7.790.559	9,65%	2	4,0%
Nordrhein-Westfalen	17.571.856	21,76%	15	30,6%
Rheinland-Pfalz	3.994.366	4,95%	2	4,0%



Saarland	990.718	1,23%	2	4,0%
Sachsen	4.046.385	5,01%	4	8,1%
Sachsen-Anhalt	2.244.577	2,78%	1	2,0%
Schleswig-Holstein	2.815.955	3,49%	2	4,0%
Thüringen	2.160.840	2,68%	2	4,0%
<b>Deutschland</b>	<b>80.767.463</b>	<b>100%</b>	<b>49</b>	<b>100%</b>

Tabelle 4: Gegenüberstellung der Zahl der teilnehmenden Kliniken und den Bevölkerungszahlen nach Statistische Ämter des Bundes und der Länder, Stand 31.12.2013 [129].

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der teilnehmenden Kliniken auf die deutschen Bundesländer. Vergleicht man diese Verteilung mit der Verteilung der Einwohnerzahl der Bundesländer wird deutlich, dass diese näherungsweise übereinstimmen. So kam z.B. der größte Rücklauf mit 15 ausgefüllten Fragebögen aus dem bevölkerungsreichsten Bundesland Nordrhein-Westfalen.

Das geographische Umfeld der teilnehmenden Kliniken zeigt Abbildung 7. Die geographische Verteilung der teilnehmenden Einrichtungen erscheint ausgeglichen, wobei sich 20 Kliniken (40,8%) in einem städtischen, 15 (30,6%) in einem großstädtischen und 14 (28,6%) in einem eher ländlichen Bereich der Bundesrepublik befanden.

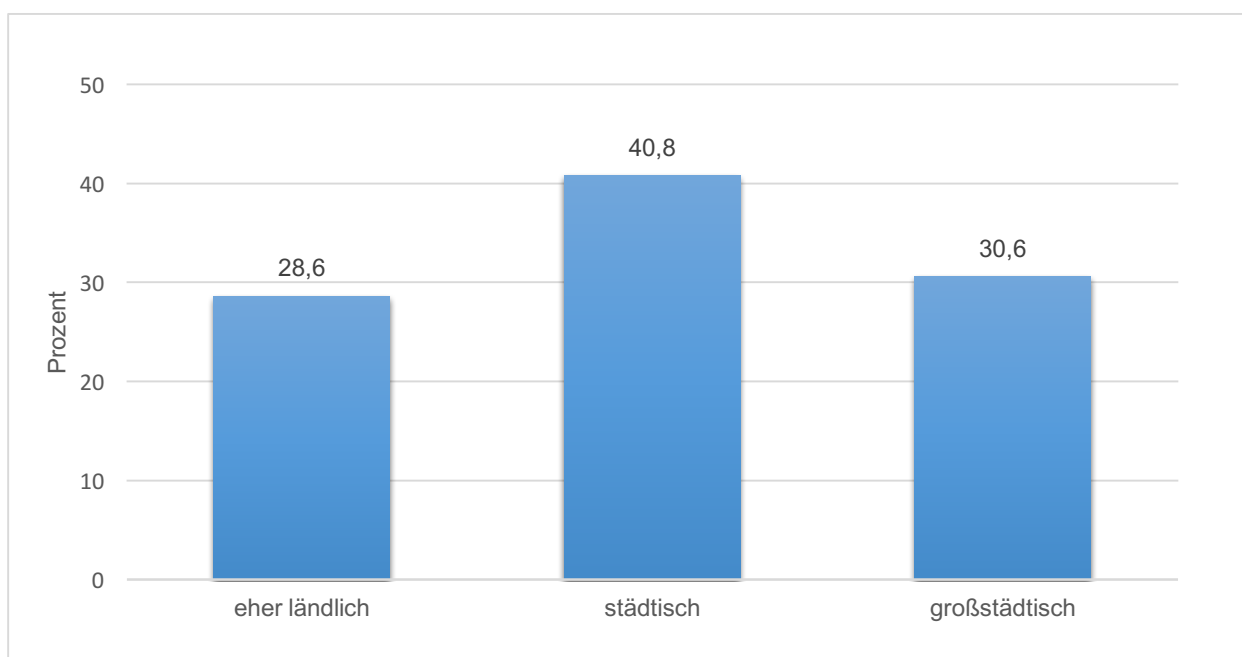


Abbildung 7: Geographisches Umfeld der Kliniken (n = 49)

## 6.2 Allgemeine Fragen zur Urtikaria

### 6.2.1 Häufigkeitsverteilung der Urtikariaformen bei Kindern

Über die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Urtikariaformen bei Kindern gibt es bislang kaum aussagekräftige Daten. Entsprechend wurden die teilnehmenden Kliniken gebeten bezogen auf ein Quartal anzugeben, wie viele Kinder mit den unterschiedlichen Urtikariaformen jeweils von ihnen versorgt werden. Für die csU wurde zudem nach der Altersverteilung der Patienten gefragt (Abb. 8 und 9).

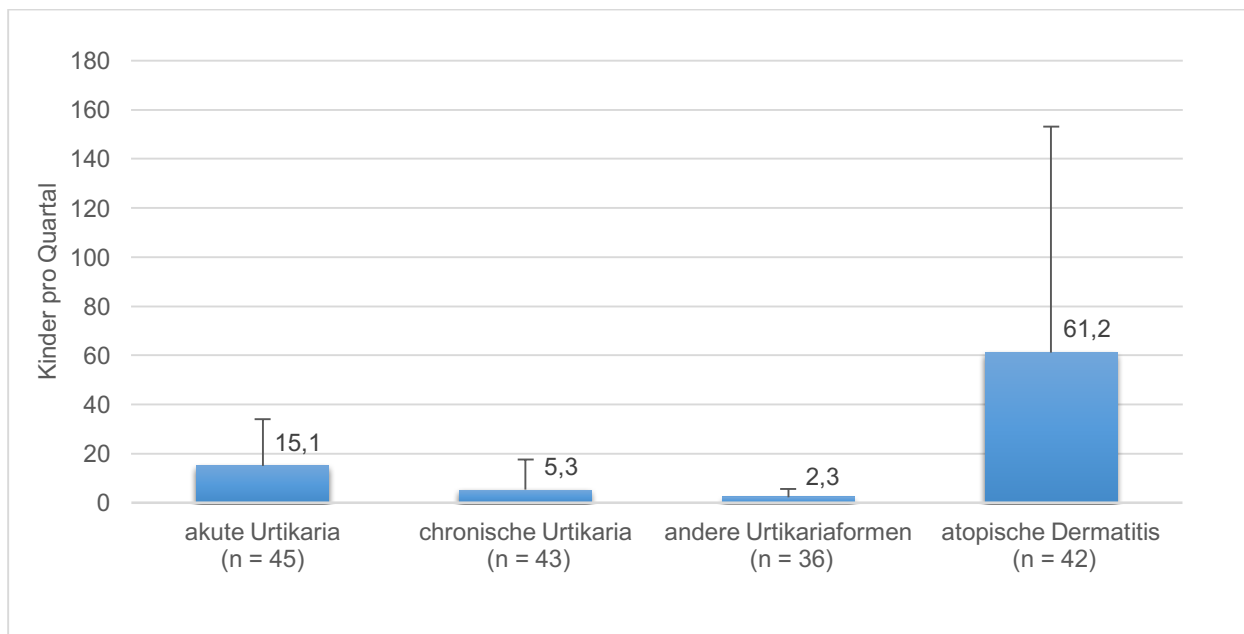


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Urtikariaformen bei Kindern (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten, T zeigt die Standardabweichung)

Im Mittel berichteten die befragten Kliniken von etwa 20 Vorstellungen betroffener Kinder mit Urtikaria pro Quartal. Hiervon leiden im Mittel 15 Kinder an einer akuten Urtikaria und 5 Kinder an einer csU. Hinzu kommen durchschnittlich zwei Kinder mit anderen Urtikariaformen (induzierbarer Urtikaria).

Insgesamt zeigt sich eine große Spannweite in Bezug auf die Anzahl der Vorstellungen von Kindern mit Urtikaria aller Formen in den Kliniken (zwischen 0 und 80 Patienten pro Quartal). Zur Gewinnung eines Ankerpunktes wurden die Kliniken gebeten zusätzlich die Anzahl vorstelliger Kinder mit atopischer Dermatitis pro Quartal zu berichten. Diese lag im Mittel bei 61 Patienten (Abb. 8).

Bezogen auf die csU scheinen Kleinkinder zwischen 0 und 6 Jahren häufiger vorstellig zu werden, als Kinder zwischen 6 und 12 Jahren. Nach den vorliegenden Ergebnissen suchen Kinder und Jugendliche mit csU über 12 Jahren am seltensten eine Klinik auf (Abb. 9).

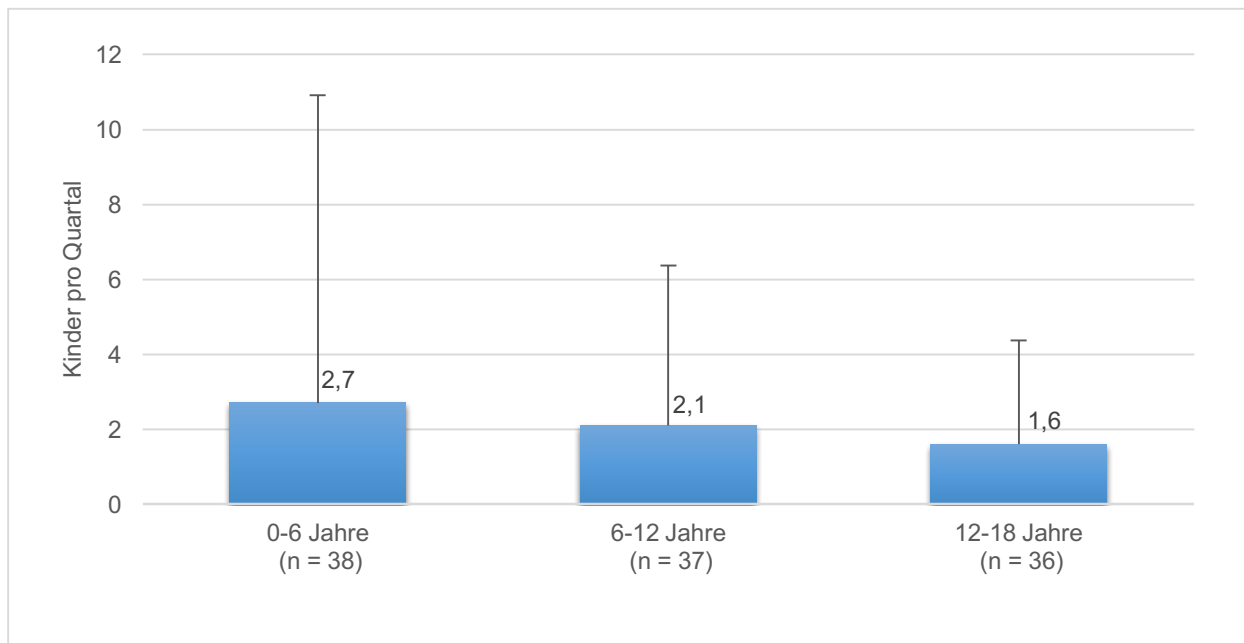


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der chronischen spontanen Urtikaria bei Kindern (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten, T zeigt die Standardabweichung)

### 6.2.2 Häufigkeitsverteilung unter den induzierbaren Urtikariaformen

Unklar ist, wie häufig induzierbare Urtikariaformen bei Kindern relevant und behandlungsbedürftig sind. Um hier erste Daten zu gewinnen, wurden die teilnehmenden Kliniken gebeten, die von ihnen gesehenen induzierbaren Urtikariaformen bei Kindern der Häufigkeit nach in eine Rangliste zu ordnen. Im Ergebnis zeigt sich, dass die Urtikaria factitia, die Kälteurtikaria und die cholinergische Urtikaria bei Kindern die höchste Versorgungsrelevanz zu haben scheinen (Abb. 10).

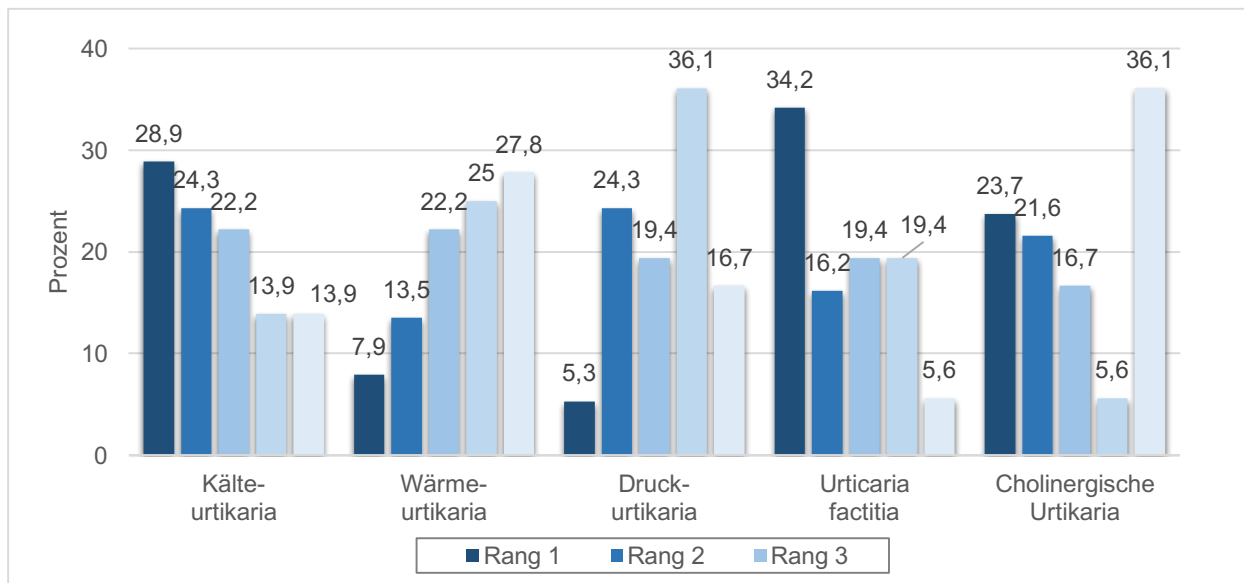


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung unter den induzierbaren Urtikariaformen (n = 36-38)

Diese Ergebnisse beruhen auf den Antworten eines begrenzten Teilnehmerkreises der es sich aufgrund ausreichender Fallzahlen zutraute eine differenzierte Aussage zu treffen (n 36-38; die Spanne ergibt sich daraus, dass einige Teilnehmer nur teilweise antworteten).

### 6.2.3 Erkrankungsdauer der chronischen spontanen Urtikaria bis zur Erstvorstellung in der Klinik

Für die Beurteilung der Versorgungssituation ist es von Bedeutung, wie viel Zeit zwischen Erkrankungsbeginn und Erstvorstellung der Patienten in der stationären Versorgung vergeht. Die Daten der vorliegenden Erhebung zeigen, dass im Mittel  $6,2 \pm 5,6$  Monate ab Krankheitsbeginn vergehen, bis Kinder mit csU in den teilnehmenden Kliniken vorstellig werden. Die Angaben weisen dabei eine große Spannweite von 26 Monaten auf. 6 von 37 Teilnehmern (16,2%) gaben einen Zeitraum von 12 Monaten oder länger an.

### 6.2.4 Durchschnittsalter der Kinder mit Urtikaria

Im Durchschnitt werden die betroffenen Kinder in einem Alter zwischen 8 und 12 Jahren in den befragten Kliniken vorstellig. Sehr junge Kinder unter 6 Jahren und Kinder über 13 Jahren werden nach Einschätzung der teilnehmenden Kliniken hingegen relativ selten gesehen. Das mittlere Alter der Patienten mit csU (8,4 Jahre), Kälteurtikaria (8,3 Jahre) und Wärmeurtikaria (8,3 Jahre) war tendenziell niedriger, als jenes von Kindern mit

Druckurtikaria (10,1 Jahre) und Urtikaria factitia (10,1 Jahre). Am ältesten scheinen Betroffene mit cholinergischer Urtikaria (12,7 Jahre) zu sein (Abb. 11).

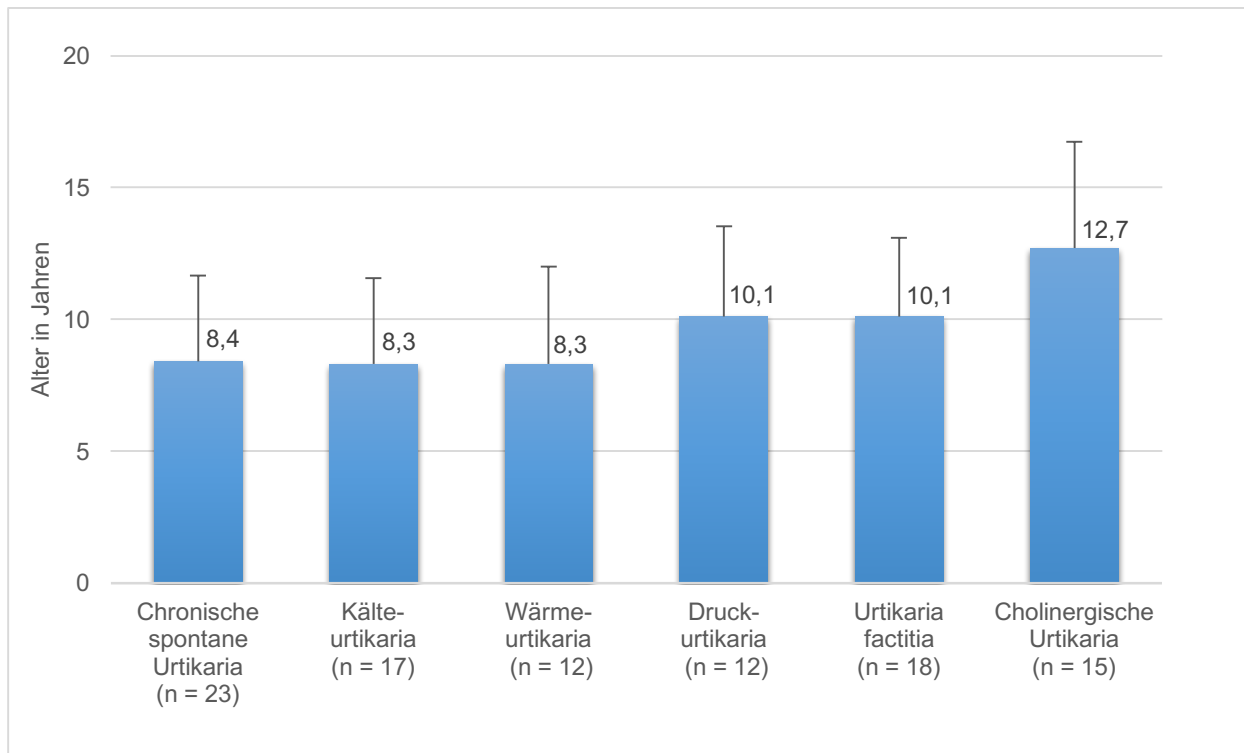


Abbildung 11: Durchschnittsalter der Kinder mit Urtikaria (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten, T zeigt die Standardabweichung)

### 6.2.5 Geschlechterverteilung

In Bezug auf die Geschlechterverteilung der chronischen Urtikariaformen im Kindesalter wurde im Wesentlichen eine Gleichverteilung sowohl für die csU als auch für die induzierbaren Urtikariaformen berichtet. Lediglich bei sehr jungen Kindern zwischen 0 und 6 Jahren mit csU, sowie bei Kindern mit Urtikaria factitia und Wärmeurtikaria besteht die Tendenz für ein leichtes Überwiegen des weiblichen Geschlechts (Tab. 5).

Urtikariaform	Geschlechterverteilung in %					
	weiblich			männlich		
	%	n	$\sigma$ in %	%	n	$\sigma$ in %
Chronisch spontane Urtikaria (0-6 Jahre)	55,2	21	19,1	40,0	21	17,0
Chronisch spontane Urtikaria (6-12 Jahre)	46,7	23	23,8	47,6	23	25,8
Chronisch spontane Urtikaria (12-18 Jahre)	47,8	20	24,1	41,8	19	23,4
Kälteurtikaria	51,1	22	14,5	48,9	22	14,5
Wärmeurtikaria	59,4	16	14,4	40,6	16	14,4
Druckurtikaria	47,5	16	16,1	52,5	16	16,1
Urticaria factitia	57,8	23	13,5	40,2	23	15,4
Cholinergische Urtikaria	53,5	20	19,7	46,5	20	19,7

Tabelle 5: Geschlechterverteilung der Kinder mit Urtikaria (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung gemacht haben;  $\sigma$  steht für die Standardabweichung)

### 6.2.6 Krankheitsaktivität bei Kindern mit verschiedenen Urtikariaformen

Über die Krankheitsaktivität der Urtikaria bei Kindern existieren bislang kaum aussagekräftige Daten. Entsprechend wurden die Teilnehmer gebeten den Prozentsatz ihrer versorgten Kinder mit geringer, mittlerer, sowie starker Krankheitsaktivität abzuschätzen.

Kinder mit csU stellen sich altersunabhängig am Häufigsten mit einer mittleren Krankheitsaktivität im Krankenhaus vor (Abb. 12). Bei jüngeren Kindern ist der Anteil mit geringer Krankheitsaktivität höher während ältere Kinder und Jugendliche zwischen 12-18 Jahren häufiger mit einer starken Krankheitsaktivität vorstellig zu werden scheinen. Das Bild bei den physikalischen Urtikariaformen (Abb. 13) ist gemischt, wobei ein Trend hin zur geringen bis mittleren Krankheitsaktivität zu erkennen ist.

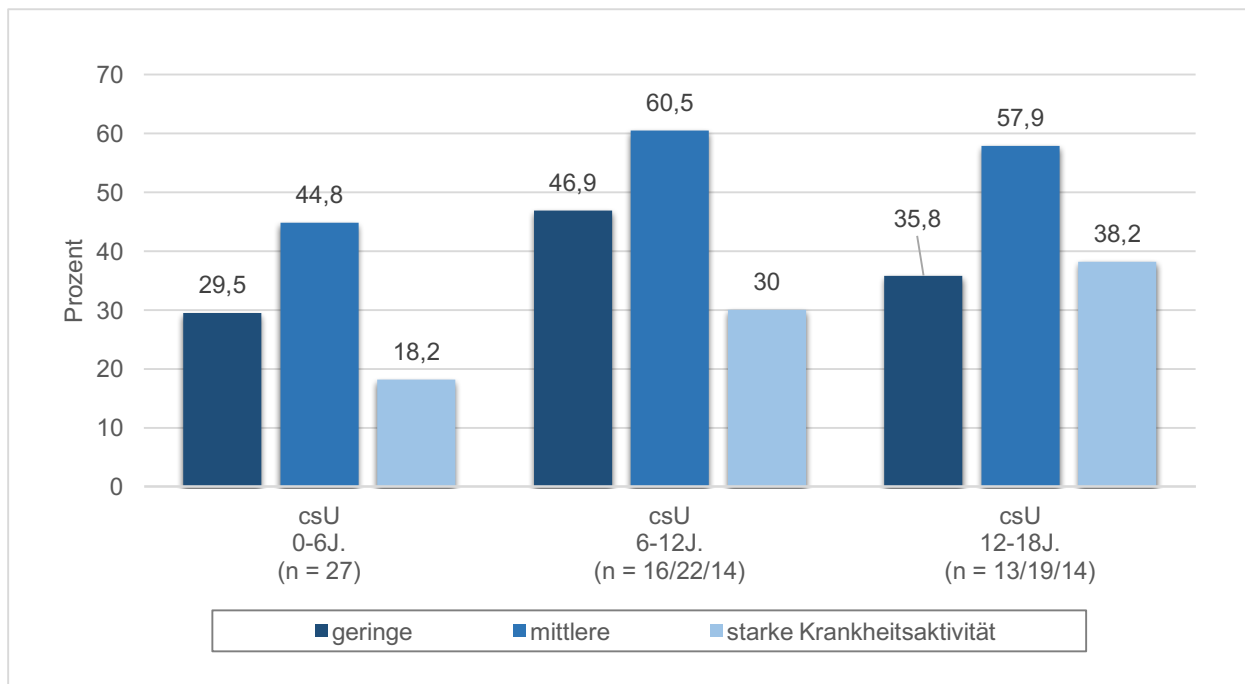


Abbildung 12: Krankheitsaktivität der chronischen spontanen Urtikaria (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten)

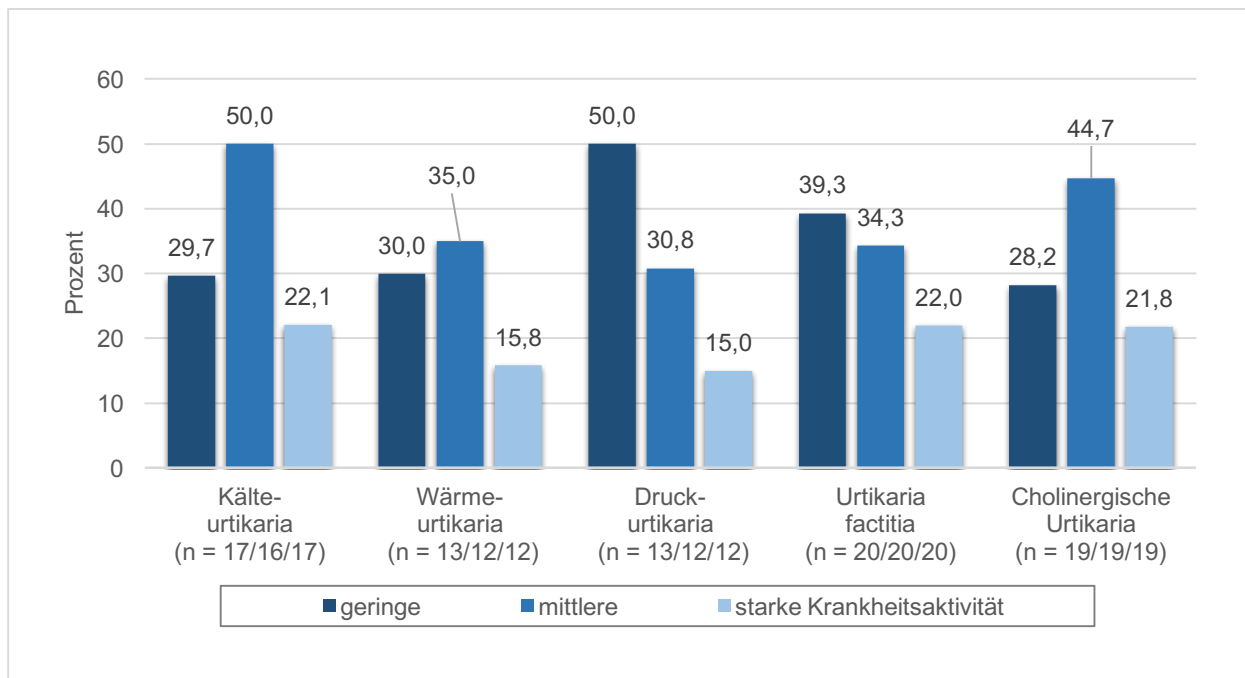


Abbildung 13: Krankheitsaktivität chronisch induzierbarer Urtikariaformen bei Kindern (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten)

### **6.2.7 Frequenz von Angioödemen bei Kindern mit chronischer spontaner Urtikaria**

Neben Quaddelbildung und Juckreiz kann es bei Urtikariapatienten zur Ausbildung von Angioödemen der Haut und/oder Schleimhäute kommen. Für Kinder fehlen in diesem Kontext bislang belastbare Daten. Im Rahmen der vorliegenden Erhebung gaben die Teilnehmer eine Prävalenz von Angioödemen von  $13,3\% \pm 13,8\%$  bei Kindern mit csU an. Hierbei war die Spannbreite der Angaben sehr hoch (0% bis 60%). Angaben zu Angioödemen lagen von n = 33 von 49 Kliniken vor. Darüber hinaus wurde auch nach dem Auftreten von Dyspnoe im Falle von csU assoziierten Angioödemen der Mund- und Rachenschleimhaut gefragt. Im Mittel wurde hier nur für eines von 10 Kindern eine Dyspnoe im Rahmen von Angioödemen berichtet (11,9%). Auch hier lag eine erhebliche Spannbreite der Angaben (1% bis 50%) vor.

### **6.2.8 Gesamterkrankungsdauer der Urtikaria bei Kindern**

Da über die Gesamterkrankungsdauer von Kindern mit Urtikaria wenig bekannt ist, wurden die Teilnehmer gebeten ihre Erfahrungen für die einzelnen Urtikariaformen zu berichten. Insgesamt zeigt sich über alle chronischen Urtikariaformen hinweg eine abgeschätzte mittlere Gesamterkrankungsdauer zwischen 1,5 und 3 Jahren (Abb. 14). Die Dauer der csU bei kleinen Kindern zwischen 0 und 6 Jahren, sowie die der Wärmeurtikaria wurden als am kürzesten eingestuft, als am längsten hingegen die der csU bei älteren Kindern zwischen 12 und 18 Jahren, sowie die der cholinergischen Urtikaria.



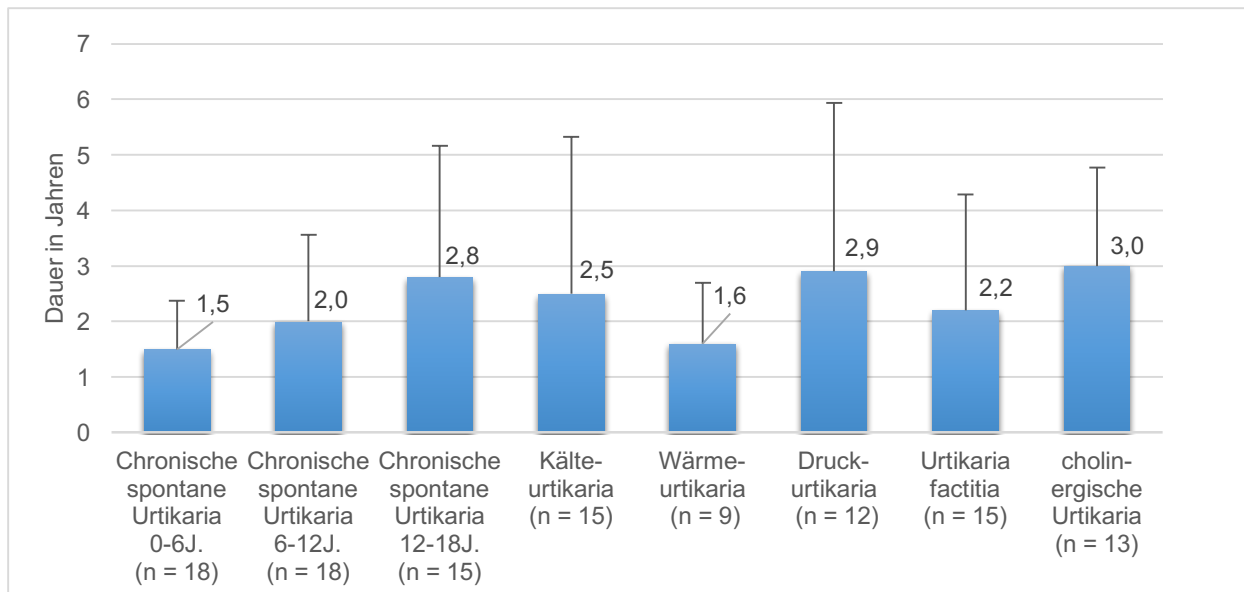


Abbildung 14: Gesamterkrankungsdauer der Urtikaria bei Kindern in Jahren (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten, T zeigt die Standardabweichung)

### 6.3 Diagnostik der Urtikaria bei Kindern

#### 6.3.1 Ursachensuche

Die Identifikation einer möglichen Ursache der Urtikaria ist Grundlage für eine kausale Behandlung und wird von einem Großteil der Patienten gewünscht. Entsprechend wurden die teilnehmenden Kliniken der Erhebung gefragt ob und welche diagnostischen Untersuchungen bei ihnen zum Einsatz kommen. In einem ersten Schritt wurden die teilnehmenden Kliniken gefragt, ob sie überhaupt eine Ursachensuche bei Kindern mit Urtikaria durchführen. Die Ergebnisse belegen, dass dies bei den befragten Kliniken bei vielen Kindern mit Urtikaria der Fall ist (Abb. 15). Bei der csU ist wird sogar bei fast allen Patienten eine Ursachensuche betrieben (in 93,4% der Fälle).

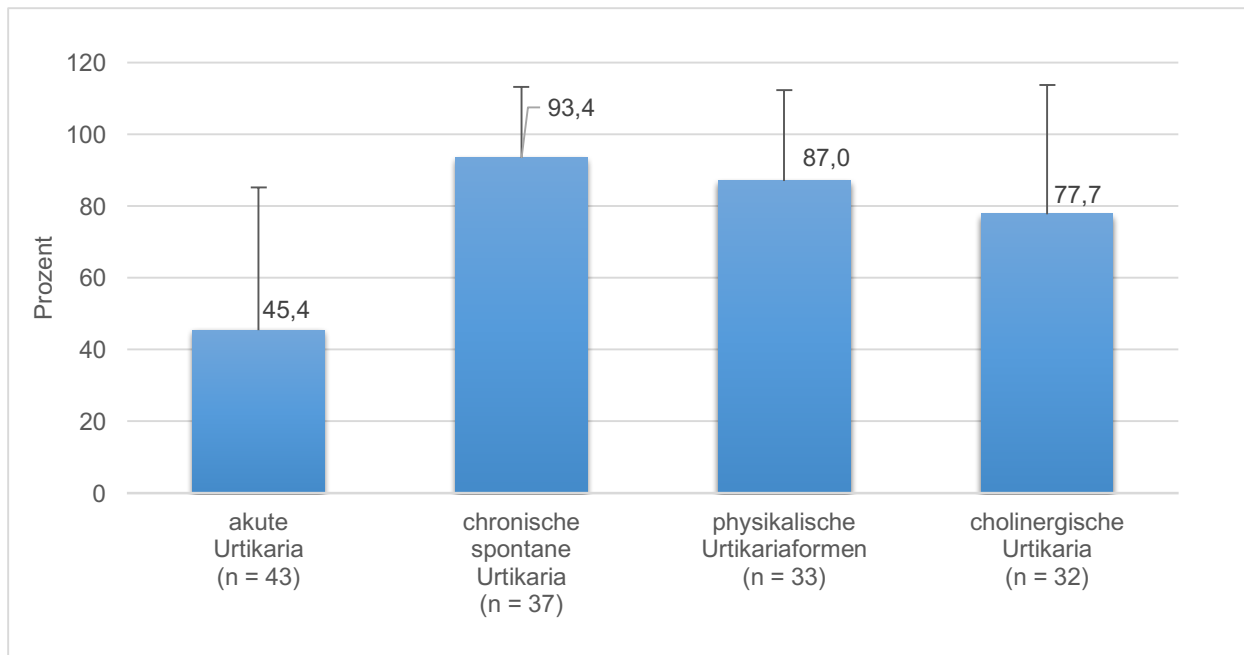


Abbildung 15: Frequenz der Ursachensuche bei Kindern mit Urtikaria (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten, T zeigt die Standardabweichung)

### 6.3.2 Verfahren zur Diagnostik und Abklärung einer möglichen Ursache einer chronischen spontanen Urtikaria bei Kindern

Der grundsätzlichen Frage ob überhaupt eine Ursachensuche erfolgt, schloss sich die Frage nach den konkret durchgeführten Untersuchungen an. Hierzu wurden die teilnehmenden Kliniken gebeten aus einer vorgegebenen Liste üblicher und/oder empfohlener Maßnahmen (vgl. Abb. 16) jene auszuwählen, die bei ihnen im Rahmen der csU Anwendung finden und/oder andere/weitere zu benennen.

Eine Übersicht über Art und Häufigkeit der von den Kliniken eingesetzten diagnostischen Verfahren gibt Abbildung 16. Im Vordergrund stehen laborchemische Untersuchungen (v.a. CRP/BSG, Gesamt-IgE, Differentialblutbild, ANA, serologische Analysen) und allergologische Testungen. Seltener werden apparative und mikrobiologische Untersuchungen, eine diagnostische Diät mittels pseudoallergenarmer Kost sowie Provokationstestungen und der autologe Serumtest (ASST) durchgeführt. Gut die Hälfte der befragten Kliniken (51%) gab an nach einem Stufenplan vorzugehen und sich an eine bestimmte Reihenfolge im Ablauf der diagnostischen Tests zu halten.

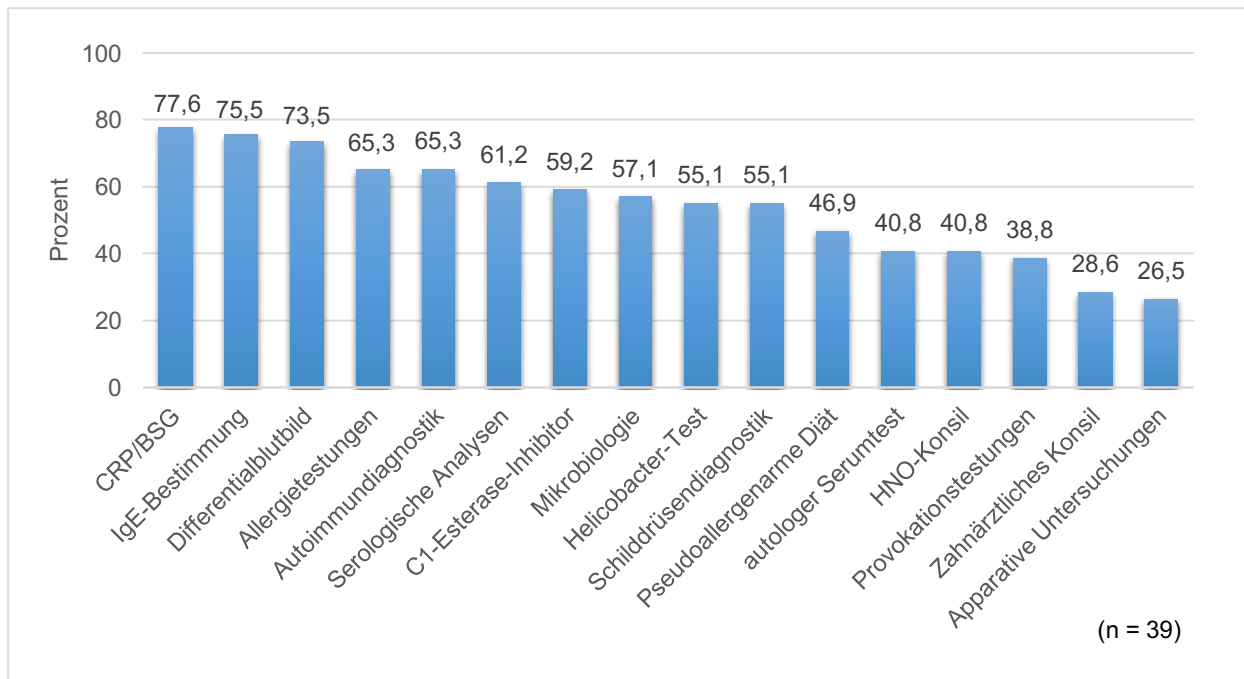


Abbildung 16: Häufigkeit der angewandten Diagnostik bei chronischer spontaner Urtikaria (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten)

### 6.3.3 Verfahren zur Diagnostik und Abklärung einer möglichen Ursache einer induzierbaren Urtikaria bei Kindern

Bezüglich des diagnostischen Vorgehens bei induzierbaren Urtikariaformen im Kindesalter ist wenig bekannt. Die aktuellen Leitlinien [4, 7, 8, 76] sehen hier im Gegensatz zur csU abgesehen von einer Identifikation des spezifischen Triggers mittels Provokationstestungen keine generelle Indikation zu einer Ursachensuche. Die Ergebnisse der vorliegenden Erhebung (Tab. 6) zeigen, dass bei einem erheblichen Teil der befragten Kliniken keine Provokationstestungen und damit weder ein Nachweis relevanter Stimuli noch die Bestimmung einer Reizauslöseschwelle erfolgen. Am häufigsten werden Provokationstestungen bei der Kälteurtikaria (61% der Kliniken) und bei der Urtikaria factitia (59% der Kliniken) vorgenommen. Auf der anderen Seite führen viele Kliniken Untersuchungen zur Ursachensuche durch.

Urtikariaform	Provokationstestungen		Abklärung der Ursache	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Kälteurtikaria (n = 37)	61,2	14,3	61,2	14,3
Wärmeurtikaria (n = 34)	44,9	24,5	40,8	28,6
Druckurtikaria (n = 35)	46,9	24,5	44,9	26,5
Urticaria factitia (n = 37)	59,2	16,3	42,9	32,7
Cholinergische Urtikaria (n = 36)	40,8	28,6	44,9	28,6

*Tabelle 6: Diagnostisches Vorgehen bei chronischer induzierbarer Urtikaria (Ergebnisse in Prozent der Kliniken welche die jeweilige Antwort gewählt haben)*

#### **6.3.4 Identifizierbarkeit der Urtikariaursache bei Kindern**

Bezüglich des Erfolges einer Ursachensuche bei jungen Patienten mit Urtikaria, insbesondere der csU, existieren in der Literatur stark abweichende Angaben [17, 75, 78, 86, 91]. Die Ergebnisse der vorliegenden Erhebung zeigen, dass Ursachen bei allen Urtikariaformen als identifizierbar berichtet werden (Abb. 17). Am häufigsten scheint eine Ursachenzuordnung bei der aU zu gelingen. Hier dominieren nach Angabe der teilnehmenden Kliniken Infekte (Abb. 18). Am seltensten erscheint bei der cholinergischen Urtikaria eine Ursachenklärung möglich. Für Kinder mit csU wird im Mittel bei 30% der Erkrankten eine erkennbare Ursache berichtet. Auch hier scheinen Infekte zu dominieren, allerdings weniger prominent als bei der aU (Abb. 19). Im Gegensatz dazu werden Intoleranzen nur in etwa 10-15% der Fälle als relevant angesehen und auch eine medikamentöse Therapie wird nur bei 3-16% der Kinder mit der Urtikaria in einen kausalen Zusammenhang gebracht.

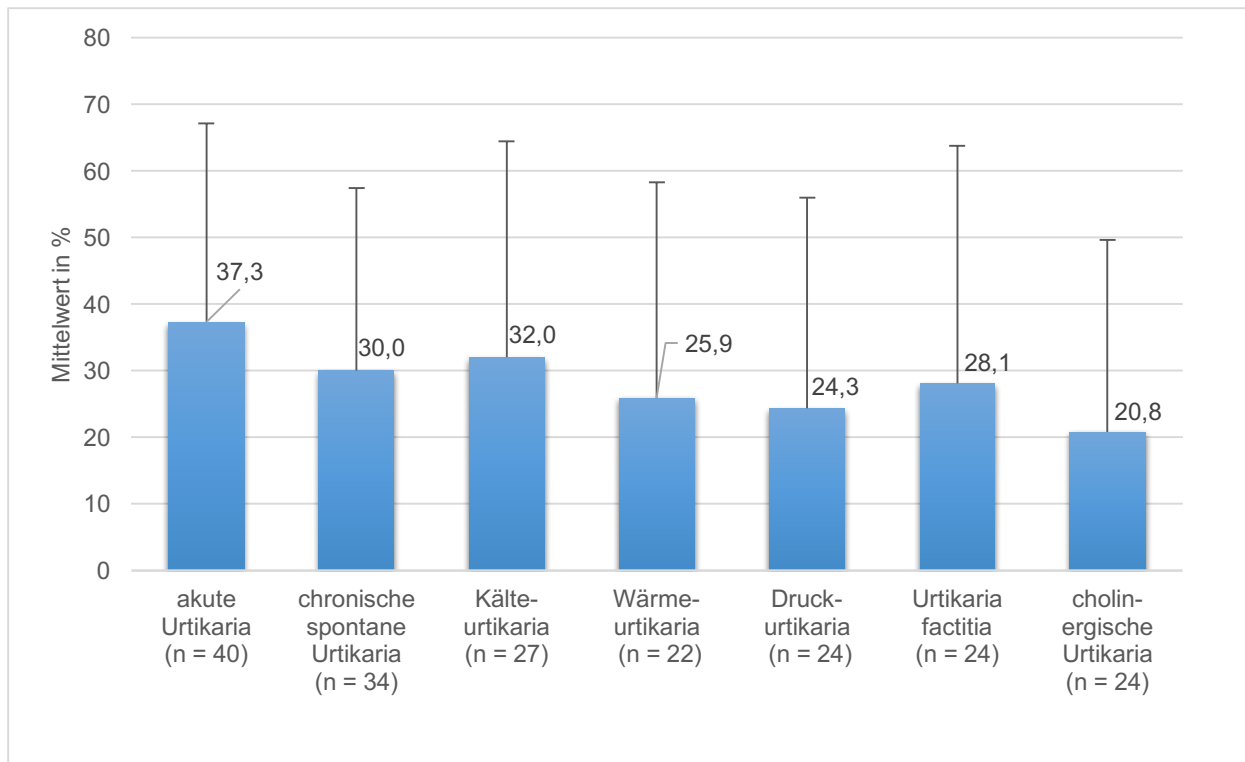


Abbildung 17: Identifizierbare Ursachen (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten, T zeigt die Standardabweichung)

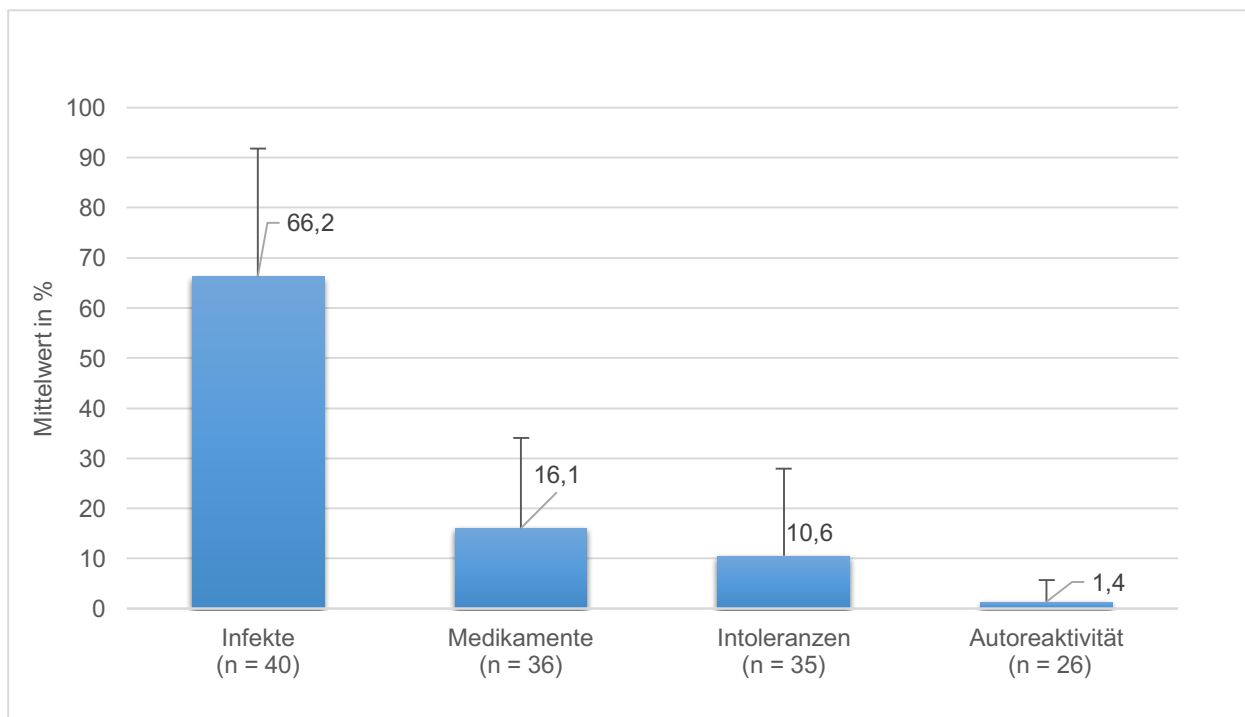


Abbildung 18: Identifizierte Ursachen für akute Urtikaria (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten, T zeigt die Standardabweichung)

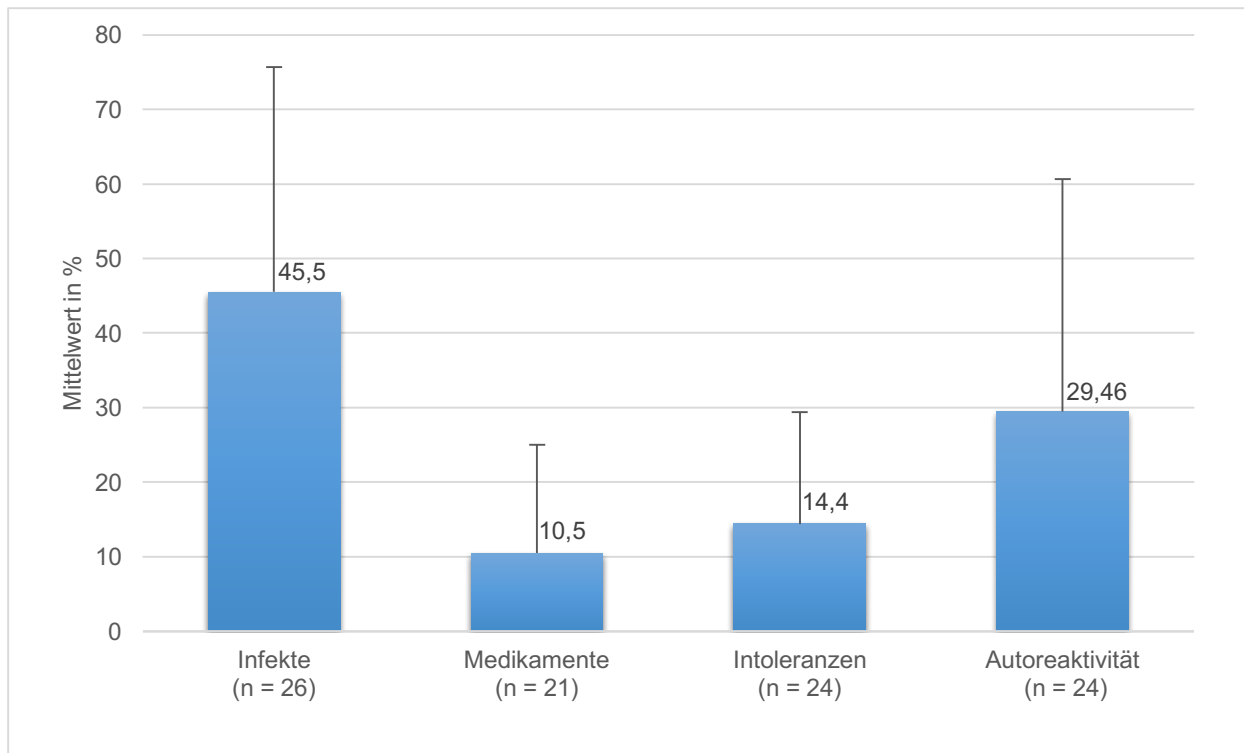


Abbildung 19: Identifizierte Ursachen für chronische spontane Urtikaria (n repräsentiert die Anzahl der Kliniken, die Angaben zu dieser Fragestellung machten, T zeigt die Standardabweichung)

### 6.3.5 Psychiatrische Komorbiditäten bei Kindern mit chronischer spontaner Urtikaria

Für erwachsene Patienten mit csU konnte in klinischen Studien wiederholt gezeigt werden, dass häufig eine psychiatrische Komorbidität vorliegt [6, 57, 92, 93]. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Untersuchung um eine Einschätzung zur Komorbidität psychiatrischer Erkrankungen bei csU im Kindesalter gebeten.

Die Ergebnisse zeigen, dass die teilnehmenden Kliniken keine Hinweise auf eine Häufung psychiatrischer Komorbiditäten haben. Die große Mehrheit der Teilnehmer (88%) verneinte ein gehäuftes Vorliegen psychiatrischer Nebendiagnosen bei Kindern mit csU.

## 6.4 Therapie und Versorgung von Kindern mit chronischer Urtikaria

### 6.4.1 Symptomatische Therapie der Urtikaria bei Kindern

Ist eine Ursache der Urtikaria nicht ermittelbar oder eine kausale Therapie nicht möglich, besteht das Behandlungsziel in einem möglichst wirkungsvollen Unterdrücken der Erkrankungssymptome und ihrer Folgen. Um die Versorgungssituation bei Kindern

charakterisieren zu können, wurden die Teilnehmer gebeten ihre Behandlung der 1. und 2. Wahl in Bezug auf die csU zu benennen. Ein Großteil der Teilnehmer (rund 80%) berichtet H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation in Standarddosierung (zugelassene Dosierung) als ihre Therapie der ersten Wahl (Abb. 20). Als häufigste Therapie der zweiten Wahl werden von 60,5% der Teilnehmer H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation in erhöhter Dosis berichtet (Abb. 21).

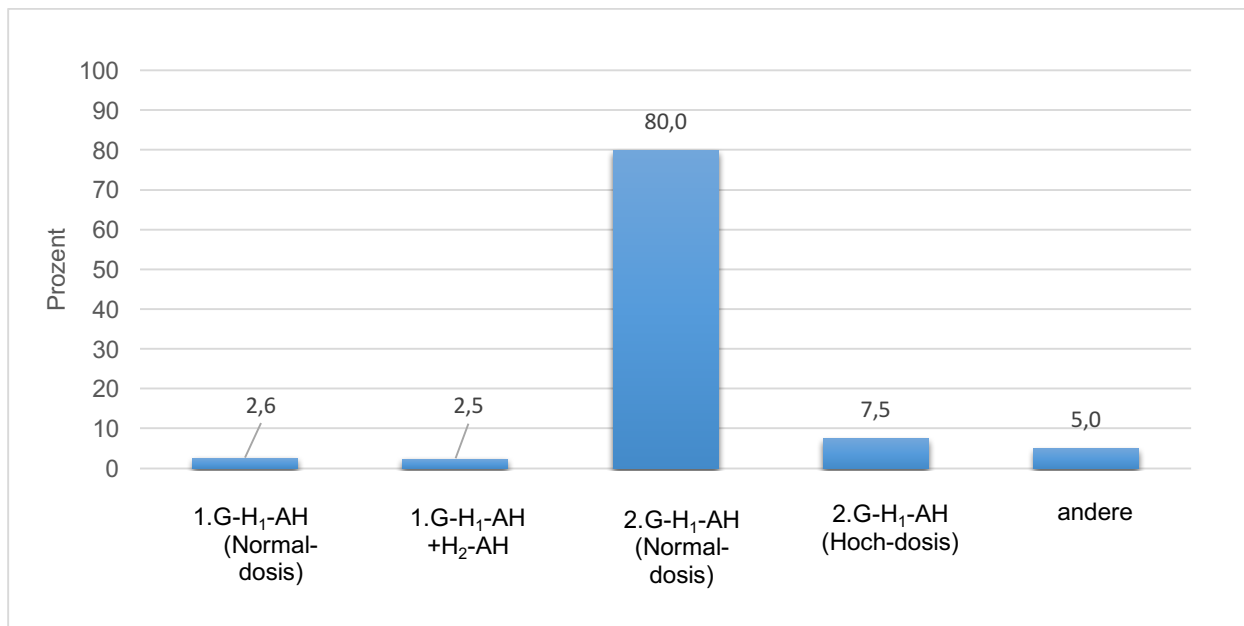


Abbildung 20: 1. Rang der symptomatischen Therapie bei chronischer spontaner Urtikaria (n = 40)

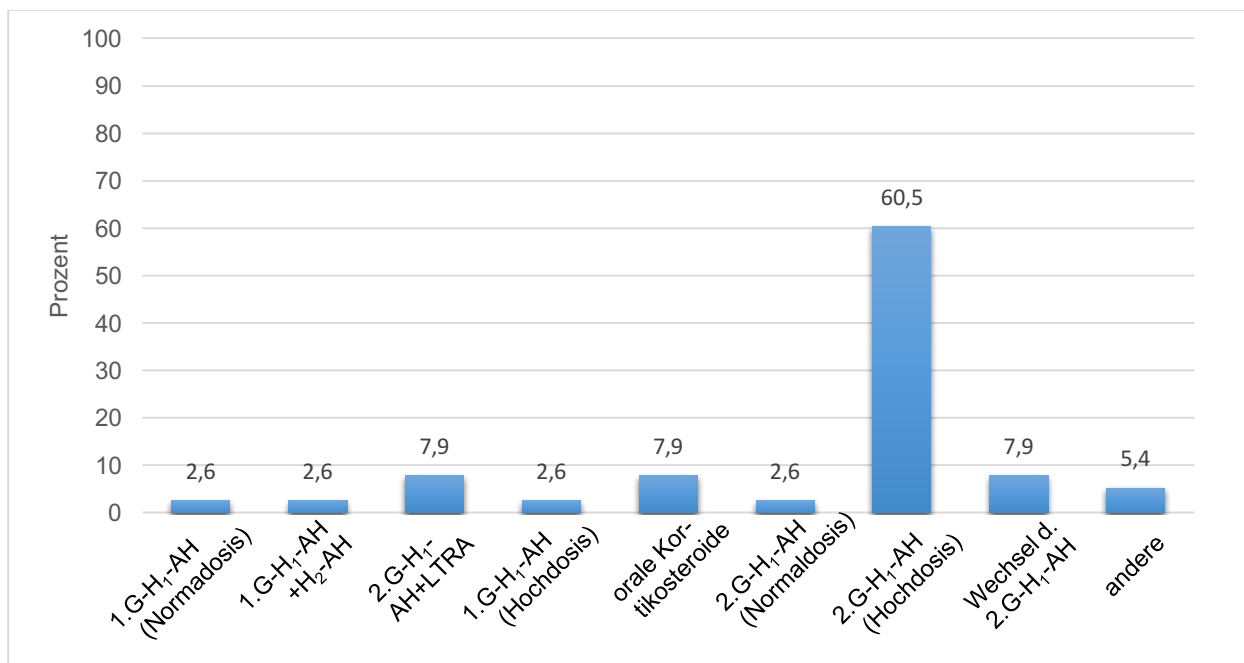


Abbildung 21: 2. Rang der symptomatischen Therapie bei chronischer spontaner Urtikaria (n = 38)

Für die favorisierte Therapie der 2. Wahl finden sich hinter den H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation in erhöhter Dosierung am häufigsten ein Wechsel des Antihistaminikums gruppenintern, die Kombination von H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation mit Leukotrienantagonisten und der Einsatz oral verabreichter Steroide. Aufgrund der auf den weiteren Rängen zu großen Streuung der Einzelwerte, kommen diese hier nicht zur Darstellung.

#### **6.4.1.1 Bei wie vielen Kindern mit chronischer spontaner Urtikaria wird diese Therapie jeweils eingesetzt**

Während die Frage nach der präferierten Therapie der ersten und zweiten Wahl für die prinzipielle Beurteilung der Fachkompetenz und Leitlinienadhärenz wichtig ist, ist für die Einschätzung der Versorgungsrealität auch relevant, wie häufig die Therapien tatsächlich zum Einsatz kommen. Die Ergebnisse zeigen, dass die teilnehmenden Kliniken bei  $72,7 \pm 5,2\%$  der Kinder mit csU die von ihnen genannte Therapie der ersten Wahl einsetzen, während ihre Therapie der zweiten Wahl bei  $42 \pm 4,9\%$  der Fälle zum Einsatz kommt, um einen symptomatischen Therapieerfolg zu erzielen.

#### **6.4.1.2 Erfolg der symptomatischen Therapie bei Kindern mit chronischer spontaner Urtikaria**

Von Erwachsenen mit csU ist bekannt, dass die Standardtherapie mit H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation in zugelassener Dosierung bei etwa 50% aller Patienten nicht ausreicht, um die Erkrankung vollständig zu unterdrücken [6]. Um die Datenlage auch für Kinder zu verbessern, waren die Teilnehmer aufgefordert zu bewerten, welchen Therapieerfolg sie mit den von ihnen eingesetzten Therapien erzielen können. Die Antworten der Teilnehmer zeigen, dass bei Kindern im Kliniksetting nur etwa die Hälfte ( $51,3 \pm 5,2\%$ ) der Betroffenen ausreichend auf die durchgeführte Therapie der ersten Wahl ansprechen. Bei  $32,6 \pm 5,4\%$  der Kinder, die eine Therapie der zweiten Wahl benötigen wird diese als nicht ausreichend wirksam berichtet.



### **6.4.1.3 Unterschiede in der symptomatischen Therapie zwischen chronischer spontaner Urtikaria und anderen Urtikariaformen bei Kindern**

Unklar ist bislang, ob in der klinischen Praxis bei Kindern Unterschiede in der therapeutischen Strategie in Abhängigkeit von der Urtikariaform gemacht werden. In der vorliegenden Untersuchung gaben 42% der Befragten an, unterschiedliche Urtikariaformen auch unterschiedlich zu behandeln (n = 36 von 49 Kliniken).

So wird als Unterschied etwa eine kürzere Behandlungsdauer der akuten Urtikaria im Gegensatz zur konsequenten Dauertherapie der csU genannt. Weiterhin wird die Wichtigkeit der Triggermeidung bei induzierbaren Urtikariaformen betont, Dapson als Therapieoption bei cholinergischer Urtikaria genannt, der Einsatz von Cyproheptadin bei Kälteurtikaria beschrieben und der kurzzeitige Einsatz von Steroiden als Therapiemöglichkeit bei der aU erwähnt. Es handelt sich hierbei jeweils um Einzelnennungen.

Ebenfalls bisher unbekannt ist, ob es Unterschiede im Ansprechen der unterschiedlichen Urtikariaformen bei Kindern gibt. In der vorliegenden Erhebung gaben 43% der befragten Kliniken Wirkunterschiede gleicher therapeutischer Ansätze bei verschiedenen Urtikariaformen an. Konkret wurde hier das schlechtere Ansprechen induzierbarer Urtikariaformen und der csU gegenüber einem besseren Ansprechen der aU genannt (n = 3), aber auch eine weitgehende Antihistaminikaresistenz der cholinergischen Urtikaria erwähnt (n = 1).

### **6.4.2 Dosierung und Verträglichkeit von H<sub>1</sub>-Antihistaminika bei Kindern**

Obwohl die Leitlinien [4, 7, 8, 76] empfehlen im Falle einer fehlenden Besserung der chronischen Urtikaria unter zugelassenen Dosierungen von H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation eine Höherdosierung bis zum 4-fachen der Standarddosierung vorzunehmen ist unbekannt, wie in der Versorgungsrealität mit dieser Empfehlung bei Kindern umgegangen wird. Insbesondere ist unklar, nach welchen Kriterien eine Dosiserhöhung erfolgt und wie die Erfahrungen hinsichtlich der Verträglichkeit sind.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass 80% der Kliniken im Falle einer Hochdosierung von H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation bei Kindern körperlsgewichtsadaptiert vorgehen (36 von 45 Kliniken, von denen Angaben vorliegen). Am Alter orientieren sich alleine oder zusätzlich 51% der antwortenden Ärzte (23 von 45 Kliniken). Bezüglich der Verträglichkeit von H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation in erhöhter Dosierung gab der Großteil der Befragten (84%; n = 37 von 49 Kliniken) an,

dass diese von Kindern mindestens ebenso gut vertragen werden, wie eine Therapie in zugelassener Dosis (Abb. 22). Lediglich knapp 16% der teilnehmenden Kliniken berichteten von einer schlechteren Verträglichkeit.

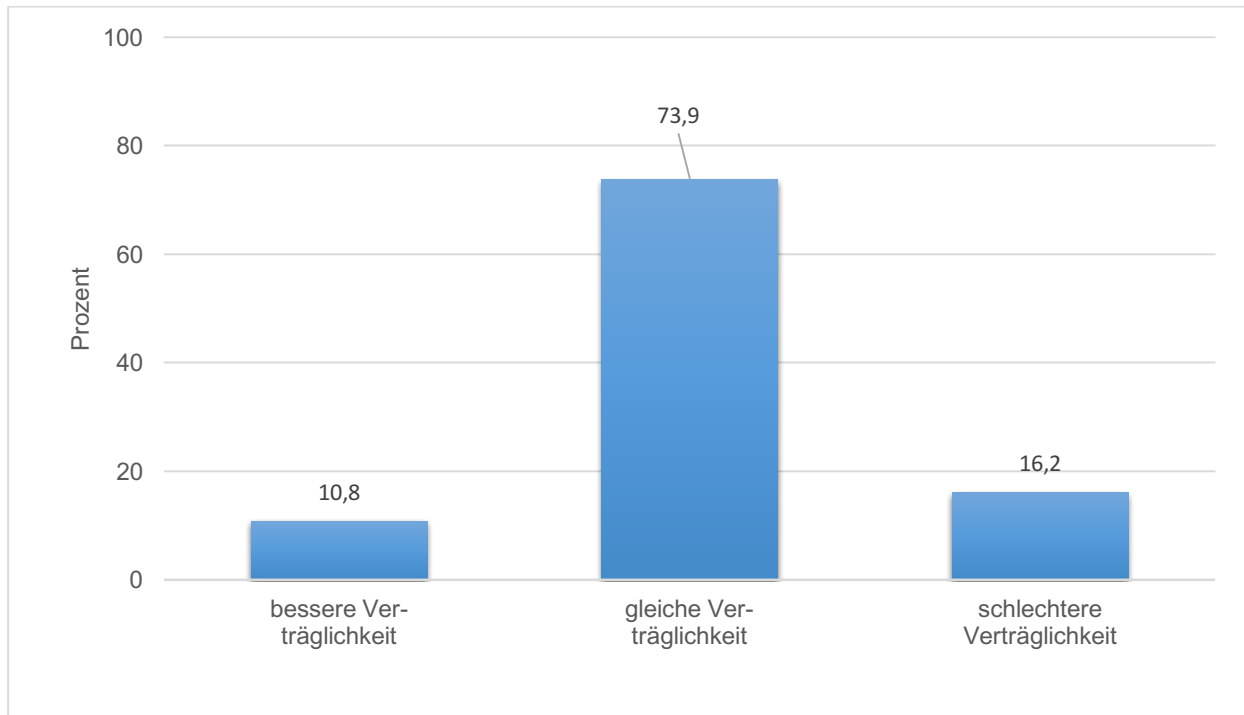


Abbildung 22: Verträglichkeit der Antihistaminika der 2. Generation in erhöhter Dosierung (n = 37)

## 6.5 Aktuelle Probleme bei der Versorgung von Kindern mit chronischer spontaner Urtikaria

Um mögliche Probleme in der Versorgung von Kindern mit csU zu identifizieren, wurden die Teilnehmer der Erhebung in einem zweistufigen Prozess gebeten zunächst einzuschätzen ob generell Probleme in der Versorgungsrealität bestehen und diese dann in einem zweiten Schritt konkret zu benennen.

Von insgesamt 37 Kliniken lagen hierzu Antworten vor. Von diesen gaben 81% an, dass Probleme bei der Versorgung von Kindern mit csU bestehen. Als Problematik wurden die oftmals unklärbaren Ursachen genannt, ebenso die fehlende Akzeptanz einer Dauertherapie bei den Betroffenen bzw. ihren Eltern, das unzureichende Therapieansprechen bei vielen Patienten, die teils geringen Erfahrungen der behandelnden Ärzte, das Fehlen von SOPs, mangelnde Compliance, fehlende auf Kinder abgestimmte Standards in Diagnostik und Therapie, Probleme bei der Vermittlung von Notwendigkeit und Sicherheit einer dauerhaften medikamentösen Therapie außerhalb

der Zulassung, der Einsatz oftmals zu niedriger Antihistaminikadosierungen im ambulanten Bereich, zu häufige Verordnungen sedierender H<sub>1</sub>-Antihistaminika der ersten Generation, die teils aufwändige Diagnostik, ein ungenügendes Krankheitsverständnis einiger Kinderärzte und ein oftmals sehr spätes Zuweisen der Kinder zu Spezialisten.

### 6.5.1 Beurteilung der allgemeinen Versorgungssituation von Kindern mit chronischer spontaner Urtikaria

Um ein allgemeines Stimmungsbild zur Versorgungssituation von Kindern mit csU zu erhalten, wurden die Kliniken zum Abschluss der Erhebung gebeten die Versorgungssituation insgesamt zu bewerten. Insgesamt 66% schätzten die aktuelle Versorgungssituation der betroffenen Kinder als mindestens ausreichend oder besser ein. Auf der anderen Seite bewertete rund ein Drittel (34%) der Klinikärzte die Versorgungslage als nicht ausreichend (Abb. 23).

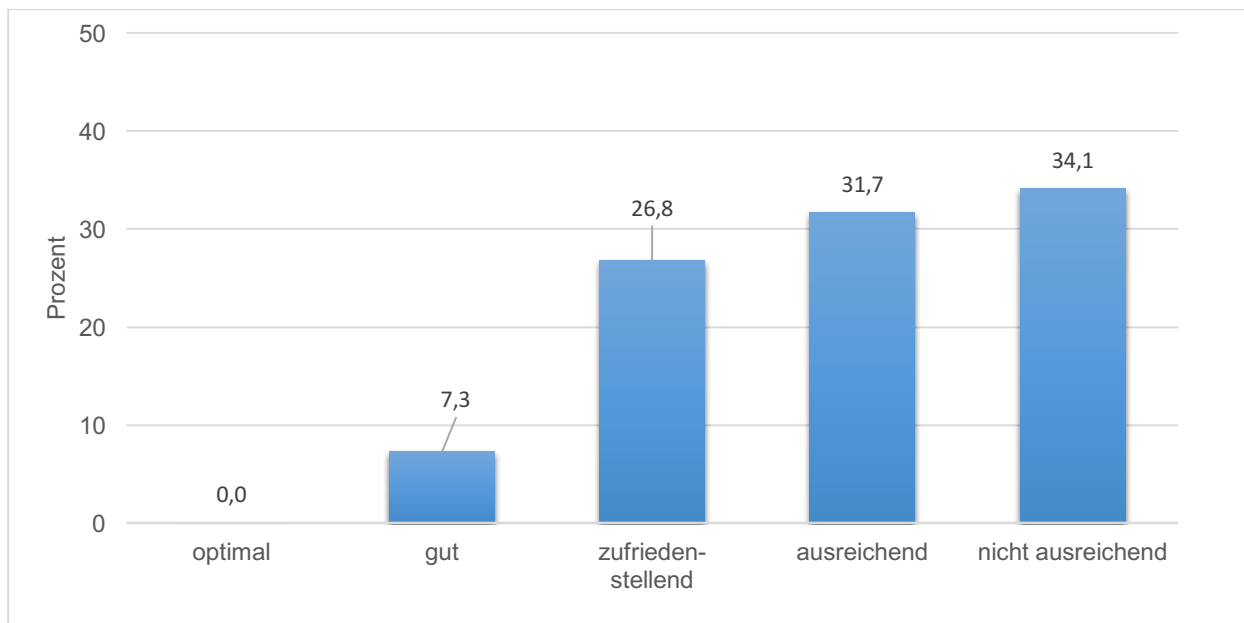


Abbildung 23: Beurteilung der Versorgungssituation bei chronischer spontaner Urtikaria (n = 41)

## **7 Diskussion**

Für Erwachsene liegen inzwischen zahlreiche Daten zur Epidemiologie und Versorgungssituation der chronischen Urtikaria vor. Aktuelle Empfehlungen zur Klassifikation, Diagnostik und Behandlung der Urtikaria sind in einer internationalen S3-Leitlinie [4, 7, 8, 76] zusammengefasst. Im Gegensatz dazu ist für Kinder bislang nur wenig über die Erkrankung bekannt [4-8, 13, 29]. Dies gilt für epidemiologische Basisdaten, den Krankheitsverlauf, die Versorgungsrelevanz, aber auch für Ursachen und Verlauf der Urtikaria, eingesetzte Therapien, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit [13, 14, 24, 56, 80]. Bisher werden viele Empfehlungen für Erwachsene einfach auf Kinder übertragen [4, 7, 8, 76]. Dieses sollte angesichts zunehmender Kenntnisse über die Eigenheiten des kindlichen Organismus, mit seinen nicht nur pharmakologischen Besonderheiten, als nicht mehr zeitgemäß gelten [88-90].

Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es ein erstes, grundlegendes Bild der Epidemiologie und Versorgungssituation der Urtikaria bei Kindern zu gewinnen. Ein besonderer Fokus lag dabei auf der chronischen spontanen Urtikaria (csU), der häufigsten chronischen Urtikariaform. Zudem sollten potentielle Mängel erkannt und notwendige Ziele zukünftiger, vertiefender Forschungsprojekte identifiziert werden.

Um dieses Ziel zu erreichen wurde zunächst ein standardisierter, 46 Fragen umfassender Erhebungsbogen erarbeitet. Dieser orientierte sich inhaltlich an den zur Zeit der Erhebung aktuellen Leitlinienempfehlungen für die Urtikaria [4, 76]. Hierdurch sollte eine Vergleichbarkeit mit früheren, ähnlichen Expertenbefragungen mit Fokus auf die Erwachsenenversorgung ermöglicht werden [20, 94-96]. Insgesamt wurden 49 deutsche Kliniken (41 Kinder- und 8 Hautkliniken) unterschiedlicher Versorgungsstufen, geographischer Umfelder und Spezialisierungen in einem mehrstufigen Verfahren zur Teilnahme rekrutiert.

### **7.1 Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Forschung**

Bisher existieren nur sehr wenige Untersuchungen zum optimalen Krankheitsmanagement der Urtikaria bei Kindern. Im Wesentlichen finden sich Reviews, kleine Fallserien und Expertenmeinungen auf denen der derzeitige Standard der Versorgung dieser Kinder beruht [13, 14, 25, 56, 75, 80]. Ein wichtiger Baustein im Management der Erkrankung bei Kindern sind Daten die bei erwachsenen Patienten gewonnen wurden und auf Kinder übertragen werden [4, 6-8, 29, 76]. Weder über die

reale Versorgungssituation von Kindern mit Urtikaria, noch zu Diagnostik, Therapie oder Prognose der Erkrankung bei Kindern existieren umfassende, spezifische Datensätze [13, 25, 94].

### **7.1.1 Epidemiologie der Urtikaria bei Kindern**

#### *Häufigkeit und Verteilung der Urtikariaformen im Kindesalter*

Im Vergleich zu Erwachsenen ist die Epidemiologie und Versorgungsrelevanz der Urtikaria bei Kindern deutlich schlechter untersucht und genaue Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz fehlen [25, 94]. Aus Untersuchungen bei Erwachsenen weiß man, dass circa 20-25% der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens mindestens eine Episode einer Urtikaria durchmachen [4]. Der weitaus größte Teil erkrankt an einer akuten Urtikaria (aU), nur 0,5-6% scheinen eine cU zu entwickeln [6, 12, 13, 16, 56]. Für letztere konnte eine Punktprävalenz von 0,5-1,0% gezeigt werden [6, 16]. Am Häufigsten scheint die cU nach einer neuen Metaanalyse von Fricke et al. [84] in Lateinamerika und Asien mit einer Punktprävalenz von 1,5% und 1,4% zu sein. Es folgen Europa mit 0,5% und Nordamerika mit lediglich 0,1%.

Die vorliegende Arbeit kann keine Erkenntnisse zur allgemeinen Inzidenz und Prävalenz der Urtikaria bei Kindern liefern, da keine Stichprobe der Allgemeinbevölkerung untersucht wurde. Allerdings zeigen die Ergebnisse, dass die Urtikaria im Kindesalter eine hohe Versorgungsrelevanz besitzt, da im Mittel 20 Kinder mit Urtikaria pro Quartal in den Kliniken gesehen werden. Dabei zeigt sich eine deutliche Dominanz der aU. Bei den chronischen Urtikariaformen dominiert die csU. Interessanterweise, berichteten die Teilnehmer für ältere Kinder mehr csU-bedingte Vorstellungen als für jüngere Kinder. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Prävalenz der csU mit steigendem Kindes- und Jugendalter zunimmt. In der Literatur werden für die csU Prävalenzen bei Kindern von 0,1-3% berichtet [13, 56]. Angaben über die Herkunft dieser Daten und ob es sich um Angaben zur Lebenszeitprävalenz, Periodenprävalenz oder Punktprävalenz handelt bleibt in den Quellen unklar. In der neuen Metaanalyse von Fricke et al. zeigt sich eine Punktprävalenz von 1,1% bei Jungen und 1,0% bei Mädchen im Alter zwischen 0-19 Jahren in einer Metaanalyse [84]. Darüber hinaus haben Balp et al. kürzlich Daten aus 5 europäischen Ländern zusammengetragen und hierbei eine Prävalenz von 1,38% für die cU und 0,75% für die csU bei Kindern zwischen 0-17 Jahren berechnet [82].

Vorstellungen von Patienten mit induzierbaren Urtikariaformen (indU) wurden von den Teilnehmern der vorliegenden Arbeit als relativ selten im Vergleich zur csU berichtet. Dabei zeigten sich noch am häufigsten eine Urtikaria factitia, eine Kälteurtikaria und eine cholinergische Urtikaria. Khakoo und Mitarbeiter untersuchten in einer retrospektiven Studie Daten von 53 Kindern mit indU [28]. Sie fanden heraus, dass 38% an einer Urtikaria factitia, 19% an einer cholinergischen Urtikaria, 17% an einer gemischten Form, 9% an einer Druckurtikaria, 9% an einer Kälteurtikaria und 2% an einer Wärmeurtikaria litten [28]. Hinsichtlich der Verteilung in Bezug auf die häufigsten indU-Formen bestätigen unsere Ergebnisse damit jene von Khakoo und Kollegen und dies obwohl nur relativ wenige Kliniken Angaben zur Häufigkeit der indU-Unterformen gemacht haben. Nach gemischten Formen wurde in der vorliegenden Arbeit nicht gefragt.

### *Erkrankungsalter*

Die meisten der wenigen bislang durchgeführten Studien zur cU und csU bei Kindern berichten lediglich eine Altersspanne der betroffenen, teilnehmenden Kinder aber keine mittleren Erkrankungsalter bei Manifestation. So gaben Volonaki et al., 1992, 1-14 Jahre an [17], Brunetti et al., 2004, 9 Monate-16 Jahre [97], Sackesen et al., 2004, 1-19 Jahre [85], Du Toit et al., 2006, 1,25-19 Jahre [91], Jirapongsananuruk et al., 2009, 4-15 Jahre [86] und Kauppinen et al. 1984, 6 Monate-16 Jahre [98] an. Entsprechend wurden die teilnehmenden Klinikärzte gebeten konkrete Angaben zum mittleren Alter betroffener Kinder für die unterschiedlichen Urtikariaformen zu machen. Interessanterweise wurden für die csU, die Kälteurtikaria sowie die Wärmeurtikaria mit jeweils etwa 8 Jahren niedrigere Durchschnittsalter berichtet, als für Kinder mit Druckurtikaria und Urtikaria factitia (etwa 10 Jahre). Kinder mit cholinergischer Urtikaria scheinen im Vergleich am ältesten zu sein (durchschnittlich 13 Jahre).

### *Erkrankungsdauer*

Eine sehr wichtige Frage für betroffene Patienten mit csU ist die mittlere Erkrankungsdauer und damit die nach der Prognose ihrer Erkrankung. Diese ist zudem für das diagnostische und therapeutische Management von großer Bedeutung. Studien bei Erwachsenen legen nahe, dass rund 50% der Patienten nach drei Monaten symptomfrei sind, sowie 80% nach 12 Monaten [6]. Gezeigt wurde aber auch, dass etwa 11% der Betroffenen noch nach über fünf Jahren an ihrer chronischen Urtikaria litten [6, 16]. Maurer et al. veröffentlichten 2011 eine Aufstellung von Publikationen der letzten

Jahrzehnte die sogar bei bis zu 51% der erkrankten Erwachsenen eine Persistenz der Symptome über 10 Jahre hinaus berichten [6, 40]. Die schwankenden Angaben sind vermutlich auf unterschiedliche Selektionsgrade der Patienten in den Studien zurückzuführen [6]. Für Kinder liegen vergleichbare Daten bislang nicht vor. Interessanterweise zeigt sich in der hier vorgestellten Erhebung ein deutlicher Anstieg der csU-Gesamterkrankungsdauer mit Zunahme des Lebensalters. Hinweise für eine generelle Tendenz zu längeren Erkrankungszeiten für die csU im Vergleich zur induzierbaren Urtikaria oder vice versa ergeben sich aus den vorliegenden Daten nicht. Liegt diese nach Angaben der Teilnehmer in der Altersspanne von 0-6 Jahren bei nur etwa eineinhalb Jahren, sind es in der Gruppe der 12-18-Jährigen im Mittel 3 Jahre. Sahiner et al. [81] haben ebenfalls die Erkrankungsdauer bei Kindern mit csU untersucht. In ihre Studie wurden 100 Kinder aufgenommen, 82 von ihnen konnten langfristig beobachtet werden. Bei 16,5% kam es bereits nach einem Jahr zur Remission der Erkrankung, bei 38,8% nach 3 Jahren und bei 50% der Kinder trat eine Beschwerdefreiheit erst nach 5 Jahren ein. Die mediane Zeit bis zu einem Verschwinden der Symptomatik war bei Jungen mit 4 Jahren etwas kürzer als bei Mädchen, die nach 5,8 Jahren eine Remission erreichten. Die Stratifizierung in Altersgruppen < 10 Jahre und  $\geq$  10 Jahre erbrachte hier keinen signifikanten Unterschied (4,6 vs. 5 Jahre bis zur Remission). Insgesamt liegen die vorliegenden Daten damit etwas niedriger als in der Literatur und auch die Ergebnisse zur Altersabhängigkeit zeigen Unterschiede. Gründe dafür können unter anderem in dem bei Sahiner et al. vorliegenden Studiensetting mit einer alleinigen Rekrutierung aus der Pädiatrie des Uniklinikums liegen.

Bislang ebenfalls unbeantwortet ist die Frage, wie lange eine csU bei Kindern in Deutschland vor Behandlung in einem Krankenhaussetting durchschnittlich besteht. Hier zeigen die vorliegenden Daten, eine mittlere Krankheitsdauer von etwa 6 Monaten ( $6,2 \pm 5,6$  Monate). Von Erwachsenen mit derselben Erkrankung ist bekannt, dass erst sehr viel später eine klinische Versorgung in Anspruch genommen wird [6, 94]. Die frühere Vorstellung von Kindern könnte sich sowohl durch elterliches Fürsorgeverhalten als auch durch einen besonders hohen Leidensdruck der betroffenen Kinder erklären lassen. Ebenso könnte aber auch eine besondere Angst vor Stigmatisierung oder schulischem Leistungseinbruch eine Rolle spielen, auf welche u.a. in der Arbeit von Church et al. 2010 hingewiesen wurde [13].

### *Angioödeme*

Von Erwachsenen weiß man, dass die Neigung zur Entwicklung von Angioödemem im Rahmen der csU mit einer schlechteren Prognose in Bezug auf die Gesamterkrankungsdauer einherzugehen scheint [6]. Bei 30-50% aller Betroffenen mit csU werden Angioödeme berichtet [6, 18, 22, 41, 78, 99]. Publierte Daten für Kinder schwanken erheblich. Novembre und Kollegen bezifferten 2008 das gleichzeitige Auftreten von Urtikaria und Angioödemem bei Kindern auf 2-6% ohne hierbei die Urtikariaform zu nennen [14]. Sackesen publizierte 2004 eine Studie mit 54 Kindern mit aU und csU und konnte zeigen, dass 54% der Kinder mit aU, sowie 41% der Kinder mit csU Angioödeme entwickeln [85]. Von den im Rahmen der vorliegenden Arbeit befragten Kliniken wurde im Mittel bei 13% der Kinder mit csU Angioödeme beobachtet, bei rund 12% dieser Patienten auch mit einer Dyspnoesymptomatik. Unsere Zahlen könnten darauf hindeuten, dass Angioödeme bei Kindern mit csU seltener auftreten als bei Erwachsenen. Diese stark von den Ergebnissen Sackesens und seiner Kollegen abweichenden Häufigkeiten könnten sowohl am untersuchten Patientenkollektiv (Alter, Herkunft, Geschlecht etc.) sowie an der Methodik liegen. Anders als bei Sackesen wurden in der vorliegenden Arbeit keine Patientendaten ausgewertet, sondern Klinikärzte hinsichtlich ihren Erfahrungen befragt. Ob das Auftreten von Angioödemem auch bei Kindern eine negative Prognose bezüglich der Gesamterkrankungsdauer bedeutet ist bisher nicht bekannt.

### *Geschlechterverteilung*

Hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses wurde in mehreren großen Studien gezeigt, dass etwa doppelt so viele Frauen an einer csU erkranken als Männer [6, 13, 16, 18, 21, 22, 41, 78, 99]. Entsprechend gut reproduzierte Daten für Kinder existieren nicht. Sackesen schloss 2004 in seine Studie 23 Mädchen und 31 Jungen zwischen 1 und 19 Jahren mit verschiedenen Urtikariaformen ein [85]. 37 litten an einer aU und 17 an einer csU. Unter den Kindern mit aU fand sich mit 51% Jungen und 49% Mädchen eine ausgeglichene Geschlechterverteilung. Unter Kindern mit csU waren hingegen 70% Jungen und nur 30% Mädchen [85]. Diese Androtropie konnten Caffarelli et al. 2012 in einem Review von 6 Studien nicht bestätigen [75]. Von 510 Kindern mit csU waren 271 (53%) männlich und 239 (47%) weiblich [75]. Unsere Daten stützen das Ergebnis von Caffarelli und Koautoren und zeigen ein in etwa ausgeglichenes Geschlechterverhältnis für die csU. Dieses wird auch gestützt durch die aktuelle Metaanalyse von Fricke und



Mitarbeitern, welche ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis bei Mädchen und Jungen <15 Jahren berechnen konnten [84]. Möglicherweise können regionale Unterschiede die Abweichungen in den Geschlechterverteilungen erklären.

### **7.1.2 Diagnostik der Urtikaria bei Kindern**

#### *Ursachensuche*

Bei erwachsenen Patienten mit einer aU wird in aller Regel auf eine Ursachensuche verzichtet, während für die Abklärung der cU konkrete Empfehlungen existieren und standardisierte Testverfahren zur Verfügung stehen [4, 6, 7, 8, 76]. Für Kinder wird von der aktuellen Urtikarialeitlinie ein analoges Vorgehen empfohlen. Dies beruht allerdings auf einem schwachen Konsensus und geringer Evidenz [4, 7, 76]. Die Auswertung der vorliegenden Arbeit zeigt, dass fast die Hälfte der teilnehmenden Kliniken (45%) auch bei der aU eine Ursachensuche durchführt, was in Bezug auf die zurückhaltenden Empfehlungen der Leitlinien [4, 7, 76] überrascht. Für Kinder mit csU sowie mit indU wurde von den Kliniken berichtet, dass Ursachenabklärungen bei einem Großteil der Kinder unternommen würden (93% und 87%). Während das Vorgehen hier für die csU weitgehend im Einklang mit den Leitlinien steht, ist die Situation für die indU anders. Für letztere wird abgesehen von Provokationstestungen mit Reizschwellenbestimmungen keine generelle Ursachenabklärung empfohlen [4, 7, 8, 76].

#### *Ursachenabklärung*

Nach den Erfahrungen der teilnehmenden Kliniken kann im Mittel bei 37% der betroffenen Kinder mit einer aU eine Ursache gefunden werden. Für die csU ist dies bei etwa 30% der Kinder möglich, bei den cindU zu etwa 21-32%. Pite et al. berichteten 2013 in einer Übersichtsarbeit [80], dass es bei 20-90% der von einer aU betroffenen Kinder möglich sei, eine Ursache zu identifizieren. Diese große Spanne deutet allerdings auf mögliche Unsicherheiten bezüglich tatsächlicher Kausalitäten bei der aU hin. Caffarelli und Kollegen beschrieben 2012 ebenfalls in einer Übersichtsarbeit [75], in der die Daten von 565 Kindern mit csU und cindU aus 6 Studien [17, 85, 86, 91, 97, 98] ausgewertet wurden, einen Anteil von 56% bei dem sich auch nach ausführlicher Suche keine Ursache finden ließ. Nicht eingerechnet wurden hierbei 59 Kinder bei welchen eine cindU diagnostiziert wurde. Die spezifischen Stimuli galten hier als „Ursache“ der Urtikaria. Zählt man diese Fälle jedoch ebenfalls als idiopathisch, sind es sogar 66% der Krankheitsfälle, die ohne medizinisch erklärbare Ursache und somit ohne konkreten Ansatzpunkt für eine kausale

Therapie verbleiben. In Zusammenschau stehen die hier vorgelegten Ergebnisse in guter Übereinstimmung mit der Literatur.

Betrachtet man vergleichend die Daten von erwachsenen Patienten mit cU der letzten Jahrzehnte ist festzustellen, dass hier eine Ursachenklärung bei lediglich 11-17% der Erkrankten gelingt [1, 6, 21, 23, 100]. Ausnahmen stellen in diesem Zusammenhang, die von Quartana et al. 1989 in den USA untersuchten 89 Patienten dar, bei denen keinerlei Ursache gefunden werden konnte (0%) [9], sowie als Gegenpol die von Giménez-Arnau et al. 2004 publizierten Zahlen von 235 spanischen Patienten, bei denen in 43% eine Erkrankungsursache identifiziert werden konnte [101]. Ähnliches zeigen die von Church et al. 2011 in einem Review präsentierten Daten, bei denen die Rate der Identifizierung einer Ursache zwischen 21 und 51% lag [13]. Weitere Daten aus den USA [5] nach denen eine Identifikation von kausalen Faktoren der cU bei etwa 40% der Patienten möglich sei und von Kozel et al. aus 1998 [102] mit maximal einem Viertel erfolgreicher Ursachensuche unterstreichen die großen Schwankungen in diesem Bereich.

Die teilnehmenden Kliniken waren aufgefordert zu präzisieren, welche Ursachen sie in welcher Frequenz bei Kindern mit Urtikaria finden. Dabei wurden ihnen vier mögliche Kategorien vorgegeben (Infekte, Medikamente, Autoreaktivität und Intoleranzen). Bei diesen handelt es sich um Auslösefaktoren, welche aus der Urtikariaforschung für Erwachsene bekannt sind [6, 34, 94] und möglicherweise nach aktueller Literatur auch bei Kindern eine Rolle spielen [13, 17, 56, 75, 85, 86, 91, 97, 98]. Interessanterweise sehen die Teilnehmer dieser Erhebung für die aU Infekte als weitaus häufigste Ursache bei Kindern an (66% der Fälle mit identifizierbarer Ursache). Ähnliches beschrieben sie auch für die csU (46%), bei der jedoch auch eine Autoreaktivität bei fast einem Drittel der Kinder beobachtet wird (29%). Für die indU werden Infekte und Autoreaktivität zu etwa gleichen Teilen beobachtet (25% und 22%). Medikamente und Intoleranzen scheinen bei Kindern mit allen Urtikariaformen eine eher untergeordnete Rolle zu spielen.

Diese Ergebnisse weichen deutlich von Caffarelli et al. [75] ab. In ihrer Arbeit führt Autoreaktivität als Ursache der cU bei Kindern deutlich (28%) vor Nahrungsergänzungsmitteln (19%). Intoleranzen (9%), Medikamente (2%) und Infektionen (1%) werden hingegen als deutlich seltener angegeben. Im Gegensatz dazu berichteten Wedi und Kollegen in einer Übersichtsarbeit von 2009 [52] einen Zusammenhang zwischen verschiedenen Infektionserkrankungen (Infektionen des

oberen Respirationstraktes, Pharyngitis, Tonsillitis, Sinusitis, Otitis) und dem Auftreten einer cU bei Kindern sowie von Remissionen der cU nach antibiotischer Therapie [52]. Akelma et. al berichteten 2013 [103] von *Helicobacter pylori*-Infektionen als mögliche Ursache der cU-Manifestation bei Kindern. So lag bei einem Drittel der untersuchten Kinder eine *H. pylori* Infektion vor. Allerdings war die Fallzahl mit 10 Patienten sehr gering. Ähnliches ist auch für die cU bei Erwachsenen beschrieben [103, 104]. Sackesen et. al berichteten, dass in dem von ihnen untersuchten Patientenkollektiv von 54 Kindern mit verschiedenen Urtikariaformen, Infektionen die am häufigsten gefundene Ursache war [85]. Bei 58% der 37 Kinder mit aU und bei 35% der 17 Kinder mit cU wurde ein infektiöses Geschehen als ursächlich eingeordnet. Andere Autoren wie etwa Greaves et al. [25] sehen hingegen keine tragende Rolle von Infektionskrankheiten in der Ätiologie der cU bei Kindern [91, 105]. Sie werfen vielmehr die Frage auf, ob es sich bei den gefundenen Infektionserregern nicht eher um endemisch weit verbreitete Keime handelt, die zwar koexistent bei Kindern mit cU gefunden werden, aber nicht zwangsläufig auch eine kausale Rolle im Krankheitsgeschehen spielen müssen [25].

Auf Infekte folgt im Ranking der gefundenen Ursachen der csU in dieser Erhebung Autoreaktivität, welche bei einem nicht geringen Teil der Kinder (knapp 30%) als ursächlich angesehen wird. Dies entspricht in etwa jenen Angaben, die auch in anderen Publikationen, insbesondere zu erwachsenen Patienten [106-108], aber auch zu Kindern mit cU berichtet werden [25, 75]. Bereits in den 1980er Jahren erfolgte der Nachweis serologischer Faktoren die zu einer Mastzellaktivierung und Histaminausschüttung führen können [109]. Spätere Untersuchungen konnten dann zeigen, dass bei einem Teil der Patienten mit positivem autologen Serumtest (ASST), mit dessen Hilfe der serologische Faktor nachgewiesen wird, IgG-Antikörper gegen die Alpha-Kette des IgE-Rezeptors ( $Fc\epsilon R1\alpha$ ) oder gegen IgE selbst gefunden werden [25, 110, 111]. Interessanterweise konnten Brunetti et. al 2004 zeigen [97], dass bei Kindern mit 45% eine in etwa gleich hohe Rate an positiven ASST-Befunden erhoben wird, wie für Erwachsene bekannt ist [112]. Ein weiterer Hinweis auf einen autoimmunologischen Hintergrund der Urtikaria sind die Komorbiditäten der betroffenen Patienten. Von Erwachsenen weiß man seit vielen Jahren von einem überzufällig häufigen Auftreten von Autoimmunthyreoditiden [55] mit Prävalenzen zwischen 14% und 33% bei Patienten mit csU [13]. Bei Kindern scheint sich dieses Bild jedoch bislang nicht zu bestätigen. Zwei

größere Studien, die sich in den letzten Jahren mit der Ätiologie der csU bei Kindern beschäftigten, präsentierten Zahlen um 4% [81, 113].

Von Erwachsenen weiß man, dass IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien nur sehr selten für eine Urtikaria verantwortlich zu sein scheinen [54]. Nicht IgE-vermittelte Nahrungsmittelintoleranzen werden jedoch häufig beobachtet [114]. Diese Pseudoallergene scheinen bei erwachsenen Patienten in der Lage zu sein eine csU auszulösen und/oder zu unterhalten [7]. Interessanterweise berichteten die Teilnehmer dieser Arbeit, dass bei weniger als 15% der betroffenen Kinder mit csU Intoleranzen eine Rolle spielen. Möglicherweise existieren hier deutliche Unterschiede in der csU-Pathogenese zwischen Erwachsenen und Kindern.

Die Rolle von Medikamenten als Ursache einer csU wird von den teilnehmenden Klinikärzten dieser Befragung als gering eingeschätzt. Auch in der Literatur gibt es hierauf kaum Hinweise. Berichte über die Induktion einer Urtikaria, mehr noch von Angioödem, bei Kindern unter Einnahme von ASS [101] sind Raritäten. Unklar ist, ob dies auf fehlende Zusammenhänge oder eher auf einen im Vergleich zu Erwachsenen selteneren Gebrauch von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) bei Kindern zurückzuführen ist.

#### *Psychiatrische Komorbiditäten*

Fast 90% der befragten Klinikärzte sahen kein gehäuftes Auftreten psychiatrischer Komorbiditäten bei Kindern mit csU. Dieses steht im deutlichen Kontrast zur Situation bei Erwachsenen. Hier wurden von Staubach et al. bei jedem zweiten csU-Patienten psychiatrische Begleiterkrankungen identifiziert [42]. Aber auch andere Untersuchungen der letzten Jahrzehnte legen eine Assoziation von Hautkrankheiten im Allgemeinen [115, 116] und der cU im Speziellen, mit psychiatrischen Komorbiditäten nahe [4, 6, 42, 57, 92, 117, 118]. In Bezug auf Kinder gibt es bislang nur kleine Untersuchungen. Hergüner et al. publizierten 2011 eine türkische Arbeit bei der sie 27 Kinder mit csU zwischen 7 und 18 Jahren, sowie 27 gesunde Kontrollkinder miteinander verglichen [119]. Interessanterweise fanden sie eine deutlich höhere Rate von psychiatrischen Erkrankungen bei Kindern mit csU, im Vergleich mit hautgesunden Kindern (70% vs. 26%). Führend waren Angststörungen (48%), insbesondere soziale Angststörungen und spezifische Phobien. Mögliche Gründe für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und den Daten von Hergüner et al. könnten in nationalen/kulturellen

Unterschieden begründet sein, als auch an der speziellen Selektion der Kinder liegen. Zum einen wurden nur Kinder zwischen 7 und 18 Jahren eingeschlossen, zum anderen Ansprüche an ihre kognitiven Fähigkeiten gestellt und etwa chronische Komorbiditäten ausgeschlossen. Die hier befragten Kliniken hatten keine derartigen Einschränkungen in ihrer Einschätzung zu bedenken.

### **7.1.3 Therapie der Urtikaria bei Kindern**

Findet sich weder eine Ursache noch ein Auslöser der cU, liegt der therapeutische Fokus auf einer symptomatischen Behandlung. Leitlinienempfohlene Therapie der ersten Wahl sind nicht sedierende H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation in zugelassener Dosierung [8]. Studien mit großen Patientenkollektiven konnten sowohl Wirkung als auch gute Verträglichkeit dieser Substanzklasse bei Erwachsenen und Kindern zeigen [7, 80, 83, 120-126]. Ist die zugelassene Standarddosis nicht ausreichend wirksam, sieht die Leitlinie eine Steigerung der Dosis auf das bis zu vierfache vor. Aus der Praxis, aber auch aus neuen Arbeiten ist bekannt, dass trotz diesen Empfehlungen der Leitlinie Kinder nach dem gleichen Schema (siehe Abb. 2 der Einleitung) wie Erwachsene zu behandeln, immer noch viele Kinder inadäquat behandelt werden [8, 82]. So beschreiben Balp et al. 2018, dass 40-60% der Kinder mit csU mit H<sub>1</sub>-Antihistaminika (sedierend oder nicht sedierend) behandelt werden, 16-51% in erhöhter Dosierung, 10-28% mit oralen Steroiden und 15-26% mit lokalen Cremes [82]. Daher wurden die Teilnehmer dieser Erhebung zu ihrem therapeutischen Vorgehen bei Kindern mit csU befragt. Hierbei zeigte sich, dass die meisten Kliniken im Einklang mit den Leitlinien stehen und nicht sedierende H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation in Standarddosierung als Therapie der ersten Wahl betrachten. Bei Nichtansprechen ist für die Mehrheit der befragten Kliniken (60%) eine Dosiserhöhung dieser Medikamente der nächste therapeutische Schritt. Weniger frequentierte Strategien sind der Wechsel des H<sub>1</sub>-Antihistaminikums, die Kombination verschiedener H<sub>1</sub>-Antihistaminika oder der Einsatz systemischer Steroide.

Unterschieden werden H<sub>1</sub>-Antihistaminika der ersten und zweiten Generation. Während H<sub>1</sub>-Antihistaminika der ersten Generation die Blut-Hirnschranke aufgrund ihrer Lipophilie überwinden und somit eine zentral sedierende Wirkung ausüben können, wirken H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation vornehmlich peripher und gelten daher als (weitgehend) nicht sedierend. Dies hat gravierende Auswirkungen auf das Nebenwirkungsprofil dieser Medikamente. So führen sedierende H<sub>1</sub>-Antihistaminika nicht selten zu einer paradoxen Stimulation, Benommenheit, Fahrunfähigkeit, Schwindel und

anderen zentralnervösen Beeinträchtigungen. Auch Todesfälle sind für Kinder bei Überschreitung der zugelassenen Dosis berichtet worden [127]. Deshalb wird diese Substanzgruppe nicht mehr zur Therapie der Urtikaria empfohlen [4, 7, 8, 76]. Erfreulich ist, dass diese Substanzgruppe tatsächlich nur bei 3 der 49 Kliniken als Therapie der ersten oder zweiten Wahl zum Einsatz kommt. Und auch orale Steroide werden nur noch von wenigen Kliniken (n = 4/49) als geeignete Therapie betrachtet.

In einem zusätzlichen Schritt ging es darum zu erfahren, wie oft die Therapie der ersten Wahl in den befragten Kliniken tatsächlich zum Einsatz kommt. Erstaunlicherweise berichteten die Kliniken, dass im Mittel bei 73% der Kinder die Therapie der ersten Wahl auch bei Vorstellung im klinischen Setting zum Einsatz kommt. Ein Grund hierfür dürfte sein, dass ein Teil der Kinder sich unbehandelt in den Kliniken vorstellt, was auf eine suboptimale Versorgung der Patienten im niedergelassenen Bereich hindeuten könnte.

Nur rund 49% der teilnehmenden Klinikärzte berichteten, dass die von ihnen favorisierte Therapie der ersten Wahl bei Kindern mit csU zu einem suffizienten Therapierfolg führte. Unter der Therapie der zweiten Wahl würde bei einem Drittel der behandelten Kinder eine ausreichende Symptomkontrolle erreicht. Dies zeigt, dass unter H<sub>1</sub>-Antihistaminika ein erheblicher Teil der Kinder weiterhin Urtikariabeschwerden aufweist, da diese die von den Kliniken genannten Therapien der ersten und zweiten Wahl dominieren. Vergleichbare Zahlen sind für erwachsene Urtikariapatienten bekannt, bei denen ebenfalls nur rund die Hälfte aller Erkrankten vollständig auf eine Antihistaminikatherapie in Standarddosis anspricht [6]. Entsprechend besteht über die Präparategruppe der H<sub>1</sub>-Antihistaminika hinaus ein relevanter Bedarf für weitere wirksame, zugelassene oder zumindest evidenzbasierte Behandlungsoptionen für die cU bei Kindern und Erwachsenen.

In diversen Publikationen der letzten Jahrzehnte wird eine insgesamt gute Verträglichkeit der H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation bei Erwachsenen [6, 7, 8, 128] und Kindern [8, 13, 80, 83, 120, 124, 125], unabhängig von der Dosis, berichtet. Tatsächlich evidenzbasierte Daten für den hochdosierten Einsatz bei Kindern fehlen jedoch weiterhin für viele Antihistaminika [83]. Daher ist interessant, dass die deutliche Mehrheit der im Rahmen dieser Arbeit befragten Klinikärzte die Verträglichkeit der Antihistaminikahochdosierung als gut einschätzten. Lediglich 16% sahen eine schlechtere Verträglichkeit im Vergleich zur zugelassenen Dosis. Damit stützen die vorliegenden Ergebnisse die aktuelle Leitlinienempfehlung, dass eine Hochdosierung von

H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation auch im Kindesalter erfolgen kann [4, 7, 8, 76].

## **7.2 Das Teilnehmerfeld**

Eine grundlegende und wichtige Frage bei Studien wie der vorliegenden ist jene nach der Verallgemeinerbarkeit der gewonnenen Ergebnisse. Im Rahmen der hier vorgestellten Erhebung haben Kliniken beinahe aller deutschen Bundesländer (14/16) teilgenommen, ohne Bevorzugung einer bestimmten Region oder eines geographischen Umfeldes (eher ländlich/ städtisch/ großstädtisch; 28,6%/ 40,8%/ 30,6%). Die regionale Verteilung der teilnehmenden Kliniken deckte sich zudem weitgehend mit der regionalen Bevölkerungsdichte (siehe Tab. 4). Darüber hinaus waren alle Klinikebenen (Universitätsklinik / nicht universitär Maximalversorgung / nicht universitär, keine Maximalversorgung; 30,6%/ 24,5%/ 44,9%) vertreten. Diese weitgehend gleichmäßige Verteilung spricht gegen eine deutliche, regionale oder strukturbezogene Selektion des Teilnehmerkollektivs und stützt eine mögliche Repräsentativität der präsentierten Daten. Ähnliches ergibt sich für die Spezialisierung der teilnehmenden Kliniken. Nach den Zahlen des statistischen Bundesamtes von 2013 gab es 4.711 stationäre dermatologische Betten und 18.979 pädiatrische Betten in Deutschland [129]. Es existierten also viermal mehr Betten in Kinderkliniken als in Hautkliniken. Da in dieser Erhebung deutschlandweit 360 Kinderkliniken und 79 Hautkliniken angeschrieben wurden, kann von einer vergleichbar breiten Rekrutierung in beiden Fachgebieten ausgegangen werden. Auch die Rücklaufquote aus beiden Fachrichtungen war ausgeglichen (10% vs. 11% der jeweils angefragten Einrichtungen).

## **7.3 Limitationen der Arbeit**

Im Folgenden sollen einige, wichtige Limitationen dieser Arbeit aufgezeigt werden, um eine bessere Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen.

### *Teilnehmerzahl*

Am Ende der Rekrutierung standen von 439 zur Befragung eingeladenen Haut- und Kinderkliniken lediglich 49 ausgefüllte Erhebungsbögen zur Analyse zur Verfügung. Dies entspricht einer Teilnahme von rund 11% der eingeladenen Kliniken. Die Rücklaufquote war damit insgesamt niedrig. Der Grund einer Ablehnung der Teilnahme wurde nicht erfasst. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass vorwiegend Kliniken mit einer

größeren Anzahl an Urtikariapatienten zugesagt und teilgenommen haben. Es ist auch möglich, dass vorwiegend Einrichtungen beteiligt waren, die sich mit dem Krankheitsbild vertrauter fühlen oder sich aus bestimmten Gründen besonders für die Urtikaria interessieren. Dieses kann u.a. Einfluss auf die Ergebnisse zur Häufigkeit der Patientenvorstellungen aber auch zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen haben.

Einige Fragen des Erhebungsbogens wurden zudem von weniger als zwei Drittel der Teilnehmer beantwortet. Auch dieses mag einen Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse haben. Gründe für das Auslassen einzelner Fragen wurden nicht erfasst.

#### *Teilnehmerpopulation*

In dieser Arbeit wurden ausschließlich Kliniken befragt, bzw. in Kliniken tätige Ärzte. Niedergelassene Pädiater und Dermatologen hatten keine Möglichkeit teilzunehmen. Dadurch erfolgte bereits durch das Design der Studie eine Selektion der Teilnehmerpopulation. Es ist zu vermuten, dass das Patientenkollektiv von Kliniken einige Besonderheiten aufweist. So könnten die hier vorstelligen Patienten z.B. stärker betroffen, schwerer in Bezug auf eine Ursache abklärbar und/oder therapierefraktärer sein, als im niedergelassenen Bereich. Es ist unklar inwieweit die Ergebnisse dieser Untersuchung ohne Weiteres auf den ambulanten Sektor übertragen werden können.

#### *Motivation der Teilnehmer*

Da die Teilnahme an dieser Erhebung freiwillig war, in keiner Weise entlohnt wurde und mit einigem Zeitaufwand verbunden war, ist davon auszugehen, dass nur stärker motivierte Ärzte bzw. Einrichtungen zu einer Teilnahme bereit waren. Diese Selektionsbias ist kaum kontrollierbar und könnte sich auf die Ergebnisse zur Diagnostik, Therapie, aber auch zur Einschätzung der Versorgungssituation ausgewirkt haben. So ist denkbar, dass die Teilnehmer aufgrund höherer Motivation potentielle Problemfelder eher milder einschätzen als Kollegen, die eine Teilnahme abgelehnt haben.

#### *Einschätzungen der Teilnehmer*

Das Studiendesign war grundsätzlich so ausgelegt, dass die teilnehmenden Klinikärzte die Fragen des Erhebungsbogens ohne ein paralleles, retrospektives Aktenstudium beantworten sollten. Entsprechend handelt es sich bei den meisten Ergebnissen um



Abschätzungen und Erfahrungen der behandelnden Kliniken, nicht aber um vor Ort durch die Teilnehmer anhand von Patientenakten überprüfte Angaben.

#### **7.4 Fazit der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit zeigt in verschiedenen Teilaspekten die hohe Versorgungsrelevanz der Urtikaria bei Kindern auf. Kinder mit akuten und chronischen Urtikariaformen werden in allen Regionen der Bundesrepublik in Kliniken der Pädiatrie und Dermatologie betreut. Häufigste Urtikariaform im Kindesalter scheint die akute Urtikaria zu sein, gefolgt von der chronischen spontanen Urtikaria. Die epidemiologischen Daten für die Urtikaria im Kindesalter unterscheiden sich teils deutlich von jenen älterer Patienten. So entsprechen etwa die Krankheitsdauer, die Geschlechterverteilung, die Frequenz von Angioödemem und die Dauer bis zur Erstvorstellung in einer Klinik nicht vorbekannten Werten Erwachsener. Dies unterstützt die Notwendigkeit spezieller Kinderstudien im Bereich der Urtikaria und macht deutlich, dass hier eine einfache Übertragung von Erkenntnissen der Erwachsenenmedizin auf Kinder nicht gerechtfertigt ist.

Das diagnostische Prozedere bei Kindern mit akuter Urtikaria sowie bei Kindern mit induzierbaren Urtikariaformen scheint in einigen deutschen Kliniken relativ umfangreich gestaltet zu werden und orientiert sich damit nicht an den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien. Anders verhält es sich für die chronische spontane Urtikaria, bei der die Diagnostik deutlich leitlinienkonformer zu erfolgen scheint. Eine Identifikation der Krankheitsursache scheint aber auch bei Kindern oftmals nicht zu gelingen.

In der symptomatischen Therapie der Urtikaria bei Kindern dominiert der Einsatz von H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation in Standarddosierung, gefolgt von Dosissteigerungen innerhalb dieser Medikamentengruppe. Beide Behandlungen werden als gut verträglich eingestuft, jedoch häufig als nicht ausreichend. Hier besteht ein relevanter Bedarf für weitere wirksame, zugelassene oder zumindest evidenzbasierte Behandlungsoptionen für die chronische Urtikaria bei Kindern.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Small P, Barrett D, Biskin N, Champlin E. Chronic urticaria and angioedema. Clin Allergy 1982; 12:131–136.
2. Czarnetzki BM und Grabbe J., Urtikaria Klinik, Diagnostik, Therapie, Springer Verlag, 1993.
3. Maurer M, Staubach P. *Urtikaria: 100 Fragen - 100 Antworten*. Akademos Wissenschaftsverlag GmbH, 2006.
4. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Kapp A, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sachéz-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schünemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B, Maurer M. EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2009; 64: 1417-1426.
5. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic Urticaria and angioedema. N Engl J Med 2002; 346: 175-179.
6. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bouquet JP, Bouquet J, Canonica GW, Church MK, Godse KV, Grattan CEH, Greaves MW, Hide M, Kalogeromitros D, Kaplan AP, Saini SS, Zhu XJ, Zuberbier T. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup>LEN task force report. Allergy 2011; 66: 317-330.
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica G, Church MK, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Herbert J, Hilde M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sachéz-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FER, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ and Maurer M. EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of Urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014; 69: 868-887.
8. 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, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Katelaris CH, Kocatürk 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, Sánchez-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<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018; 73:1393-1414.
9. Quaranta JH, Rohr AS, Rachelefsky GS, Siegel SC, Katz RM, Spector SL, Mickey MR. The natural history and response to therapy of chronic urticaria and angioedema. *Ann Allergy* 1989; 62:421–424.
  10. Maurer M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Krause K. Chronische Urtikaria – Was bringt die neue Leitlinie? Chronic urticaria – What does the new guideline tell us? *JDDG*. May 2018;585-595.
  11. Champion R, Roberts S, Carpenter R, Roger J. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol*. 1969; 81: 588-597.
  12. Greaves MW. Chronic Urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332: 1767-1772.
  13. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous Urticaria in children: Itching for insight. *Pediatr Allergy and Immunol* 2011; 22: 1-8.
  14. Novembre E, Cianferoni A, Mori F, Barni S, Calogero C, Bernardini R; Di Grande L, Pucci N, Azzari C, Vierucci A. Urticaria and Urticaria related skin condition/disease in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008; 40: 5-13.
  15. Legrain V, Taieb A, Sage T, Maleville J. Urticaria in infants: a study of forty patients. *Pediatr Dermatol* 1990; 7: 101-7.
  16. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, García Abujeta JL, Gonzalo MA, Lleonart R, Martínez Cócera C, Rodríguez A, Ferrer M. Epidemiology of Urtikaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 214-20.
  17. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic Urticaria. *Ann Allergy* 1992; 69: 61-5.
  18. Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S. Chronic Urticaria. Evaluation of the role of physical immunologic and other contributory factors. *Int J Dermatol* 1991; 30: 381-386.
  19. Ardelean EA, Untersuchung der Wirksamkeit von 20 mg Desloratadin im Vergleich zur Standarddosierung von 5 mg als einmalige Bedarfsmedikation bei Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria, Dissertationsschrift, 2014.

20. Weller K, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact, *Hautarzt*. 2010 Sep; 61(9):750-7.
21. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different subtypes of Urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 2(suppl. 2): 21-6.
22. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007; 34: 294-301.
23. Humphreys F, Hunter J. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138:635–638.
24. Hamel-Teillac D. Chronic urticaria in children. *Ann Dermatol Venerol* 2003; 1: 1S69-1S72.
25. Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000; 55: 309-320.
26. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW. Randomized double-blind study of ciclosporin in chronic 'idiopathic' Urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-72.
27. Kjaer HF, Eller E, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6-year-old children. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 737-745.
28. Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, Lack G. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008 19: 363-366.
29. Maurer M, Church MK, Gonçalo M, Sussman G, Sánchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jun;29 Suppl 3:16-32.
30. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticarial. *Immunol Rev* 2018; 282: 232-47.
31. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 777–787.
32. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1772-81.
33. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Reply. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(3): 1166-7.
34. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, Pfoehler 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: 638-49.
35. Magerl M. Diagnostische und therapeutische Strategien bei Urtikaria, Habilitationsschrift. 2010; Charité Berlin.
  36. Plewig, Landthaler, Burgdorf, Hertl, Ruzicka. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 6. Auflage, Springer-Verlag, 2012.
  37. Zuberbier T, Schwarz S, Hartmann K, Pfrommer C, Czarnetzki BM. Histamine releasability of basophils and skin mast cells in chronic urticarial. 1996, *Allergy* 51:24-28.
  38. Burwen SJ. Recycling of mast cells following degranulation in vitro: an ultrastructural study. *Tissue Cell* 1982; 14: 125-134.
  39. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Clinically relevant outcome measures for assessing disease activity, disease control and quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria and recurrent angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;15(3):220-6.
  40. Van der Falk P, Moret G, Kiemeneij L. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral center. *Br J Dermatol* 2002; 146: 110-113.
  41. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panasoff J. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a study of 139 patients. *Allergy* 2004; 59: 869-873.
  42. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, Maurer M. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Brit J Dermatol* 2006; 294-298.
  43. O'Donnell B, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves M. The impact of chronic urticaria on quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 95: 197-201.
  44. Lewis V, Finaly AY. 10 Years Experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc* 9:169 –180, 2004.
  45. Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angioedema. *Br J Dermatol* 2003; 148: 501-506.
  46. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(3):196-205.

47. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013, 971-978.
48. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Chronic urticaria: tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Jun;29 Suppl 3:38-44.
49. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, Metz M, Młynek A, Maurer M. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64: 1715–1721.
50. Grattan CEH, Sabroe Ra, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 645-657.
51. Wedi B. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008; 6: 306-317.
52. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009; 5: 10.
53. Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000; 55: 306–308.
54. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria – a prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 484–487.
55. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic Urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983; 119: 636-40.
56. Lara-Corrales I, Balma-Mena B, Pope E. Chronic urticaria in children. *Clin Padiatr* 2009; 4: 351-355.
57. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Zezula P, Eckhardt-Henn A, Maurer M. High Prevalence of Mental Disorders and Emotional Distress in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria 2011; *Acta Derm Venereol.* 91: 557-561.
58. Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:225–246.
59. Torchia D, Francalanci S, Bellandi S, Fabbri P. Multiple physical urticarias. *Postgrad Med J* 2008;84:e1–e2.
60. Haas N, Toppe E, Henz BM. Microscopic morphology of different types of urticaria. *Arch Dermatol.* 1998 Jan; 134(1):41-6.

61. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Feb; 103(2 Pt 1):307-14.
62. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CE. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:752–757.
63. Mathelier-Fusade P, Leynadier F. Cold urticaria. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121:429–433.
64. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:965–981.
65. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1224–1225.
66. Möller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki BM. Epidemiologie und Klinik der Kälteurtikaria. *Hautarzt* 1996; 47: 510–514.
67. Tóth-Kása I, Jancsó G, Obál F Jr, Husz S, Simon N. Involvement of sensory nerve endings in cold and heat urticaria. *J Invest Dermatol* 1983; 80: 34-6.
68. Chang A, Zic JA. Localized heat urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:354–356.
69. Lawlor F, Black AK. Delayed pressure urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24:247–258.
70. Guzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. treatment of solar urticaria with anti-immunglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63: 563-1565.
71. Lawlor F, Black AK, Breathnach AS, Greaves MW. Vibratory angioedema: lesion induction, clinical features, laboratory and ultrastructural findings and response to therapy. *Br J Dermatol* 1989; 120:93–99.
72. Hirschmann JV, Lawlor F, English JS, Louback JB, Winkelmann RK, Greaves MW. Cholinergic urticaria. A clinical and histologic study 1987; *Arch Dermatol* 123: 462-467.
73. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki BM. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 978-81.
74. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, Church MK, Werner A, Maurer M. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci*. 2014 Aug;75(2):88-93.

75. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, Barberi S, Dascola CP, Agostinis F, Franceschini F, Bernardini R. Aetiological Factors Associated with Chronic Urticaria in Children: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 268–272.
76. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, Grattan CE, Kapp A, Maurer M, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schünemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427-1443.
77. Młynek A, Magerl M, Hanna M, Lhachimi S, Baiardini I, Canonica GW, Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Rogala B, Zalewska-Janowska A, Zuberbier T, Maurer M. The German version of the chronic urtikaria quality-of-life-questionnaire (CU-Q2oL): Validation and initial clinical findings. *Allergy* 2009; 64: 927-936.
78. Kozel M, Mekkes J, Bossuyt P, Bos J. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 387-391.
79. Juhlin L. Recurrent Urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol*, 1981; 104: 369-381.
80. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of Childhood Urticaria: Current Knowledge and Practical Recommendations. *Acta Derm Venerol* 2013; 93: 500-508.
81. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, Sekerel BE. Chronic Urticaria: Etiology and Natural Course in Children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156: 224-230.
82. Balp MM, Weller K, Carboni V, Chirilov A, Papavassilis C, Severin T, Tian H, Zuberbier T, Maurer M. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Sep;29(6):630-636. doi: 10.1111/pai.12910. Epub 2018 Jul 11.
83. Potter P, Mitha E, Barkai L, Mezei G, Santamaría E, Izquierdo I, Maurer M. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Feb;27(1):55-61. doi: 10.1111/pai.12460. Epub 2015 Nov 12.
84. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, Zuberbier T, Keil T. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic



- review with meta-analysis. *Allergy*. 2019 Sep 8. doi: 10.1111/all.14037. [Epub ahead of print]
85. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The Etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004; 2: 102-108.
  86. Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N, Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 508–514.
  87. Bailey E, Shaker M. An update on childhood urticaria and angioedema. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 425–430.
  88. Fan LL, Langston C. Pediatric interstitial lung disease: children are not small adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1466-7.
  89. Robinson PD, Waters K. Are children just small adults? The differences between paediatric and adult sleep medicine. *Intern Med J* 2008; 38: 719-31.
  90. Kanaka-Gantenbein C, Margeli A, Pervanidou P, Sakka S, Mastorakos G, Chrousos GP, Papassotiriou I. Retinol-binding protein 4 and lipocalin-2 in childhood and adolescent obesity: when children are not just „small adults“. *Clin Chem* 2008; 54: 1176-82.
  91. Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, Johar A, Brown G, Weinberg EG, Motala C, Potter CE. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 341–344.
  92. Chung M, Symons C, Gilliam J, Kaminski E. Stress, psychiatric co-morbidity and coping in patients with chronic idiopathic urticaria. *Psychol Health* 2010; 25:477-490.
  93. Chung M, Symons C, Gilliam J, Kaminski E. The relationship between posttraumatic stress disorder, psychiatric comorbidity and personality traits among patients with chronic idiopathic urticaria. *Compr Psychiatry* 2010; 51:55-63.
  94. Weller K, Viehmann K, Bräutigam M, Krause K, Siebenhaar F, Zuberbier T, Maurer M. Cost-intensive, time-consuming, problematical? – How physicians in private practise experience the care of urticaria patients. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012; 10:1-9.
  95. Weller K, Schoepke N, Krause K, Ardelean E, Bräutigam M, Maurer M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres – results of an expert survey. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2013 Jan;27(1):e8-16.

96. Weller K, Viehmann K, Bräutigam M, Krause K, Siebenhaar F, Zuberbier T, Maurer M. Management of chronic spontaneous urticaria in real life – in accordance with the guidelines? A cross-sectional physician-based survey study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2013; 27: 43-50.
97. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi D, Lospalluti ML. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 922–977.
98. Kauppinen K, Juntunen K, Lanki H. Urticaria in children. *Allergy* 1984; 39: 469–472.
99. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010; (DOI: 10.1111/j.1365-2230.2010.03840.)
100. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007;34:294–301.
101. Giménez Arnau A, Ferrer M, Peter H, Maurer M, Pujol R. Urticaria crónica: estudio etiológico prospectivo e importancia del síndrome autoinmune. *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95:560–566.
102. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyut PM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998; 134:1575-1580.
103. Akelma AZ, Cizmeci MN, Mete E, Tufan N, Bozkurt B. A neglected cause for chronic spontaneous urticaria in children: *Helicobacter pylori*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 May-Jun;43(3):259-63.
104. Campanati A, Gesuita R, Giannoni M, Piraccini F, Sandroni L, Martina E, Conocchiaro L, Bendia E, Di Sario A, Offidani A. Role of small intestinal bacterial overgrowth and *Helicobacter pylori* infection in chronic spontaneous urticaria: a prospective analysis. *Acta Derm Venereol*. 2013; 93:161-4.
105. Ferrer M, Morais –Almeida M, Guizova M, Khanferyan R. Evaluation of treatment satisfaction in children with allergic disease treated with antihistamine: an international, non-interventional, retrospective study. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 15-34.
106. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisetschläger M, Kinet JP, Stingl G. Serum IgG autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Clin Invest* 1995, 96:2606-12.

107. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, Tanus T, Getty JA. Characteristics of histamine-releasing activity in sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:89±98.
108. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinet J-P, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:461±465.
109. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP. A serological mediator in chronic urticaria: a clinical immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114:583±590.
110. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, Winkelmann RK, Greaves MW, Barr RM. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996, 106:1001-6.
111. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Greaves MW. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause for histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328:1599±1604.
112. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1256-68.
113. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic Urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003; 88: 517-9.
114. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010; 65: 78-83.
115. Woodruff PWR, Higgins EM, du Vivier AWP, Wessely S. Psychiatric illness in patients referred to a dermatology-psychiatry clinic. *Gen Hosp Psychiatrie* 1997; 19:29-35.
116. Gupta MA. Somatization disorders in dermatology. *Int Rev Psychiatry* 2006; 18:41-7.
117. Maurer M, Dechene M, Staubach P. Two out of three patients with chronic urticaria exhibit psychiatric comorbidity. *Allergo J* 2003; 12:54.
118. Picardi A, Abeni D, Melchi C, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol* 2000; 143:983-91.

119. Hergüner S, Kilic G, Karakoc S, Tamay Z, Tüzün Ü, Güler N. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticarial. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1342-47.
120. Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, du Toitb G, Sahah N, Brough HA. Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014;0:1-10.
121. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, Castagnoli R, Foadelli T, Barberi S, Marseglia GL. Omalizumab in Children. *Pediatr Drugs* 2014; 16:491-502.
122. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. Omalizumab for the treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med* 2013; 386:924-35.
123. Simons FE. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 703-706.
124. Simons FE. H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticarial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 261-266.
125. Simons FE. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 535-542.
126. Simons FE, Simos KJ. Histamine and H(1)-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1139-1150e4.
127. Wimmer S, Neubert A, Rascher W. The safety of drug therapy in children. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 781–7. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0781.
128. Curto-Barredo L., Silvestre JF, Giménez-Arnau AM. Update on the Treatment of Chronic Urtcaria. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(5): 469-482.
129. Statistische Ämter des Bundes und der Länder. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/KrankenhaeuserFA.html>, 12/2013.

## 9 Anhang

Anlage 1:



# CUKID

## Chronische Urtikaria bei Kindern

Eine Erhebung des  
Chronic Urticaria in Kids Network



## Allgemeine Angaben zu Ihrer Klinik

1. Art der Klinik:  Universitätsklinik  
 Nichtuniversitäre Klinik der Maximalversorgung  
 Nichtuniversitäre Klinik, keine Maximalversorgung

2. Fachgebiet:  Pädiatrische Klinik  
 Dermatologische Klinik  
 Andere, und zwar:

---

3. Anzahl Betten: |\_|\_|\_| stationäre

4. In welchem Bundesland befindet sich ihre Klinik:

<input type="radio"/> Schleswig-Holstein	<input type="radio"/> Hamburg	<input type="radio"/>
Niedersachsen		
<input type="radio"/> NRW	<input type="radio"/> Rheinland-Pfalz	<input type="radio"/> Hessen
<input type="radio"/> Baden-Württemberg	<input type="radio"/> Bayern	<input type="radio"/> Saarland
<input type="radio"/> Thüringen	<input type="radio"/> Sachsen	<input type="radio"/> Sachsen-Anhalt
<input type="radio"/> Mecklenburg-Vorpommern		<input type="radio"/> Brandenburg
<input type="radio"/> Berlin		<input type="radio"/> Bremen

5. Wie ist das geographische Umfeld ihrer Klinik:

eher ländlich  städtisch  großstädtisch

6. Wo werden Kinder mit Urtikaria betreut:

Allgemeine Ambulanz  Allergieabteilung

Urtikariasprechstunde  
→ Verantwortlicher Arzt:

---

## Allgemeine Fragen zur Urtikaria bei Kindern

7. Mit den folgenden Fragen möchten wir, bezogen auf einen Monat, die Häufigkeit von Kindern mit Urtikaria in der Versorgung abschätzen. Dabei ist die im Vordergrund stehende Urtikariaform entscheidend. Dazu benötigen wir bezogen auf Ihre Klinik die:

1) Anzahl der Kinder mit Urtikaria pro Quartal:

2) Anzahl der Kinder mit akuter Urtikaria pro Quartal:

3) Anzahl der Kinder mit chronisch spontaner Urtikaria (csU) pro Quartal:

4) Anzahl der Kinder zwischen 0 und 6 Jahren mit csU pro Quartal:

5) Anzahl der Kinder zwischen 6 und 12 Jahren mit csU pro Quartal:

6) Anzahl der Kinder zwischen 12 und 18 Jahren mit csU pro Quartal:

7) Anzahl der Kinder mit anderen Urtikariaformen pro Quartal:

(z.B. physikalische Urtikariaformen, cholinergische Urtikaria)

8) Anzahl der Kinder mit atopischer Dermatitis pro Quartal:

8. Bezogen auf die physikalischen Urtikariaformen und die cholinergische Urtikaria bei Kindern: Wie häufig sehen Sie die folgende Formen in Ihrer Klinik? Falls Sie keine Patientenzahlen angeben können, welche dieser Urtikariaformen sehen Sie am häufigsten? (Bitte bilden Sie ein Ranking und schreiben Sie die entsprechende Zahl 1-5 in das Kästchen vor der Urtikariaform):

Kälteurtikaria, wenn möglich Anzahl der Patienten pro Quartal:

Wärmeurtikaria, wenn möglich Anzahl der Patienten pro Quartal:

Druckurtikaria, wenn möglich Anzahl der Patienten pro Quartal:

Urticaria factitia, wenn möglich Anzahl der Patienten pro Quartal:

Cholinerg. Urtikaria, wenn möglich Anzahl der Patienten pro Quartal:

9. Wer betreut die Kinder mit Urtikaria in Ihrer Klinik schwerpunktmäßig, sofern sowohl eine Kinderklinik als auch eine Hautklinik vorhanden sind?

Die Hautklinik                       Die Kinderklinik                       Beide Kliniken

Beide Disziplinen nicht gleichzeitig vorhanden

10. Bezogen auf die chronisch spontane Urtikaria bei Kindern: Wie lange besteht die Erkrankung in der Regel vor Erstvorstellung in Ihrer Klinik:

Monate und/oder   Jahre

11. Wie viele Ärzte waren im Durchschnitt vor Ihnen schon in die Behandlung der Kinder mit chronisch spontaner Urtikaria involviert:

Ärzte

12. Bitte schätzen Sie den Prozentsatz an Kindern mit Urtikaria mit geringer, mittlerer oder starker Krankheitsaktivität, die Sie in ihrer Klinik behandeln.

Definition der Krankheitsaktivität:

Gering: Selten/wenige Quaddeln, kaum Juckreiz, keine extrakutanen Symptome, Lebensqualität kaum beeinträchtigt.

Mittel: Regelmäßig/mittelviele Quaddeln, mittelstarker Juckreiz, ggf. milde extrakutane Symptome, Lebensqualität mittelstark beeinträchtigt.

Stark: Häufig/viele Quaddeln, starker Juckreiz, ggf. deutliche extrakutane Symptome, Lebensqualität stark beeinträchtigt.

	Krankheitsaktivität in % (gesamt 100%)		
	gering	mittel	stark
Chronisch spontane Urtikaria (0-6 Jahre)			
Chronisch spontane Urtikaria (6-12 Jahre)			
Chronisch spontane Urtikaria (12-18 Jahre)			
Kälteurtikaria			
Wärmeurtikaria			
Druckurtikaria			
Urticaria factitia			
Cholinerg. Urtikaria			

13. Bei wieviel Prozent aller Kinder mit chronisch spontaner Urtikaria treten Ihrer Erfahrung nach Angioödeme auf:

Bei |\_\_|\_\_|\_\_| Prozent Angioödeme

Davon mit Dyspnoe bei |\_\_|\_\_|\_\_| Prozent (bezogen auf alle Patienten mit csU)



14. Bitte schätzen Sie die Geschlechterverteilung von Kindern mit Urtikaria in ihrer Klinik ab:

	Geschlechterverteilung in % (gesamt 100%)	
	weiblich	männlich
Chronisch spontane Urtikaria (0-6 Jahre)		
Chronisch spontane Urtikaria (6-12 Jahre)		
Chronisch spontane Urtikaria (12-18 Jahre)		
Kälteurtikaria		
Wärmeurtikaria		
Druckurtikaria		
Urticaria factitia		
Cholinerg. Urtikaria		

15. Bitte schätzen Sie das Durchschnittsalter der Kinder mit Urtikaria in Ihrer Klinik ab:

	Durchschnittsalter (in Jahren)
Chronisch spontane Urtikaria	
Kälteurtikaria	
Wärmeurtikaria	
Druckurtikaria	
Urticaria factitia	
Cholinerg. Urtikaria	

16. Bitte schätzen Sie die Gesamterkrankungsdauer der einzelnen Urtikariaformen bei den von Ihnen behandelten Kindern ab:

	Erkrankungsdauer (in Jahren)
Chronisch spontane Urtikaria (0-6 Jahre)	
Chronisch spontane Urtikaria (6-12 Jahre)	
Chronisch spontane Urtikaria (12-18 Jahre)	
Kälteurtikaria	

Wärmeurtikaria	
Druckurtikaria	
Urticaria factitia	
Cholinerg. Urtikaria	

### Fragen zur Diagnostik der Urtikaria

17. Führen Sie bei Kindern mit Urtikaria eine Ursachensuche durch?

Akute Urtikaria	<input type="radio"/> ja → bei  _ _ _  Prozent <input type="radio"/> nein
Chronisch spontane Urtikaria	<input type="radio"/> ja → bei  _ _ _  Prozent <input type="radio"/> nein
Physikalische Urtikariaformen	<input type="radio"/> ja → bei  _ _ _  Prozent <input type="radio"/> nein
Cholinergische Urtikaria	<input type="radio"/> ja → bei  _ _ _  Prozent <input type="radio"/> nein

18. Welche Verfahren wenden Sie zur Diagnostik und zur Abklärung einer möglichen Ursache einer chronisch spontanen Urtikaria bei Kindern an:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="radio"/> Differentialblutbild                     | <input type="radio"/> autologer Serumtest                          |
| <input type="radio"/> Serologische Analysen                    | <input type="radio"/> Mikrobiologische Untersuchungen              |
| <input type="radio"/> CRP/BSG                                  | <input type="radio"/> Schilddrüsenhormone und Autoantikörper       |
| <input type="radio"/> C1-Esterase-Inhibitor                    | <input type="radio"/> Allergietestungen (z.B. Pricktest)           |
| <input type="radio"/> Autoimmundiagnostik (z.B. ANA)           | <input type="radio"/> IgE-Bestimmung                               |
| <input type="radio"/> Pseudoallergenarme Diät                  | <input type="radio"/> Apparative Untersuchungen (z.B. Ultraschall) |
| <input type="radio"/> Helicobacter-Test                        | <input type="radio"/> HNO-Konsil                                   |
| <input type="radio"/> Zahnärztliches Konsil                    | <input type="radio"/> Andere: _____                                |
| <input type="radio"/> Provokationstestungen → wenn ja, welche: |  |

\_\_\_\_\_

Gibt es eine Stufendiagnostik?

- ja       nein

Wenn ja, welche:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Wenn ja, wovon hängt diese ab?

\_\_\_\_\_

19. Welche Verfahren wenden Sie zur Diagnostik und Abklärung möglicher Ursachen folgender Erkrankungen bei Kindern an?

Kälteurtikaria	Provokationstestungen: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein → wenn ja, welche:
----------------	--

	<p>Abklärung der Ursache: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein  → wenn ja, welche Untersuchungen:  <input type="radio"/> Differentialblutbild  <input type="radio"/> CRP/BSG  <input type="radio"/> Mikrobiologische Untersuchungen  <input type="radio"/> Autoimmundiagnostik (z.B. ANA)  <input type="radio"/> Andere, und zwar:</p>
Wärmeurtikaria	<p>Provokationstestungen: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein  → wenn ja, welche:</p> <hr/> <p>Abklärung der Ursache: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein  → wenn ja, welche Untersuchungen:  <input type="radio"/> Differentialblutbild  <input type="radio"/> CRP/BSG  <input type="radio"/> Mikrobiologische Untersuchungen  <input type="radio"/> Autoimmundiagnostik (z.B. ANA)  <input type="radio"/> Andere, und zwar:</p>
Druckurtikaria	<p>Provokationstestungen: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein  → wenn ja, welche:</p> <hr/> <p>Abklärung der Ursache: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein  → wenn ja, welche Untersuchungen:  <input type="radio"/> Differentialblutbild  <input type="radio"/> CRP/BSG  <input type="radio"/> Mikrobiologische Untersuchungen  <input type="radio"/> Autoimmundiagnostik (z.B. ANA)  <input type="radio"/> Andere, und zwar:</p>
Urtikaria factitia	<p>Provokationstestungen: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein  → wenn ja, welche:</p> <hr/> <p>Abklärung der Ursache: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein  → wenn ja, welche Untersuchungen:  <input type="radio"/> Differentialblutbild  <input type="radio"/> CRP/BSG  <input type="radio"/> Mikrobiologische Untersuchungen  <input type="radio"/> Autoimmundiagnostik (z.B. ANA)  <input type="radio"/> Andere, und zwar:</p> <hr/>
Cholinergische Urtikaria	<p>Provokationstestungen: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein  → wenn ja, welche:</p> <hr/> <p>Abklärung der Ursache: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p>

	→ wenn ja, welche Untersuchungen: <input type="radio"/> Differentialblutbild <input type="radio"/> CRP/BSG <input type="radio"/> Mikrobiologische Untersuchungen <input type="radio"/> Autoimmundiagnostik (z.B. ANA) <input type="radio"/> Andere, und zwar:
--	--

20. Bei wieviel Kindern ist Ihrer Erfahrung nach eine Ursache identifizierbar (nicht Auslöser, wie z.B. Kälte bei Kälteurtikaria, sondern Ursache ist gemeint)?

Akute Urtikaria	bei  _ _ _  Prozent
Chronisch spontane Urtikaria	bei  _ _ _  Prozent
Kälteurtikaria	bei  _ _ _  Prozent
Wärmeurtikaria	bei  _ _ _  Prozent
Druckurtikaria	bei  _ _ _  Prozent
Urticaria factitia	bei  _ _ _  Prozent
Cholinerg. Urtikaria	bei  _ _ _  Prozent

21. Welche Ursachen finden Sie bei den Kindern (Angabe in %), bei denen Sie eine Ursache identifizieren können?

	Ursachen in Prozent (gesamt 100%)				
	Infekt e	Medikament e	Intoleranze n	Autoreaktivit ät	Sonstige, und zwar:
Akute Urtikaria					
Chronisch spontane Urtikaria					
Physikalische Urtikariaformen					
Cholinergische Urtikaria					

22. Erheben Sie die Lebensqualität von Kindern mit chronisch spontaner Urtikaria in ihrer Klinik (und wenn ja, mit welchem Instrument)?

ja     nein

→ wenn ja, mit welchem Instrument:

---

23. Gibt es aus ihrer Sicht Probleme bei der diagnostischen Versorgung der Kinder mit chronisch spontaner Urtikaria?

ja     nein

Wenn ja, welche:

---

24. Wie beurteilen sie die Kompetenz ihrer Klinik in der Diagnostik der chronisch spontanen Urtikaria bei Kindern?

- unterdurchschnittlich  
 durchschnittlich  
 überdurchschnittlich

25. Wie beurteilen sie die Kompetenz ihrer Klinik in der Ursachensuche der chronisch spontanen Urtikaria bei Kindern?

- unterdurchschnittlich  
 durchschnittlich  
 überdurchschnittlich

### Fragen zur ursächlichen Therapie der Urtikaria bei Kindern

26. Welche ursächliche (nicht symptomatische) Therapie führen sie bei V.a. folgende Ursachen der chronisch spontanen Urtikaria bei Kindern durch?

Ursache	Therapie
Infekte	
Medikamentöse Auslöser	
Intoleranzen	
Autoreaktivität	
Sonstige: _____	

27. Welche ursächliche (nicht symptomatische) Therapie bevorzugen sie bei folgenden Urtikariaformen?

Urtikariaform	Therapie
Kälteurtikaria	
Wärmeurtikaria	
Druckurtikaria	
Urticaria factitia	
Cholinerg. Urtikaria	

28. Liegen bei Kindern mit chronisch spontaner Urtikaria aus Ihrer Sicht gehäuft psychiatrische Komorbiditäten vor?

- ja     nein  
 → wenn ja, welche:

\_\_\_\_\_

## Fragen zur symptomatischen Therapie der Urtikaria bei Kindern

29. Was ist Ihre symptomatische Therapie der ersten bis sechsten Wahl bei Kindern mit chronisch spontaner Urtikaria (Bitte schreiben Sie die jeweilige Zahl (1-6) vor die Therapieform → so bilden Sie ein Ranking)?

- sedierendes H1-Antihistaminikum der 1. Generation (normal dosiert)
- sedierendes H1-Antihistaminikum der 1. Generation (hoch dosiert)
- nicht-sedierendes H1-Antihistaminikum der 2. Generation (normal dosiert)
- nicht-sedierendes H1-Antihistaminikum der 2. Generation (hoch dosiert)
- Wechsel des nicht-sedierenden H1-Antihistaminikum der 2. Generation
- Kombination sedierender H1-Antihistaminika der 1. Generation
- Kombination nicht-sedierender H1-Antihistaminika der 2. Generation
- Kombination sedierendes H1-Antihistaminikum der 1. Generation und nicht sedierendes H1-Antihistaminikum der 2. Generation
- Kombination sedierendes H1-Antihistaminikum der 1. Generation mit H2-Antihistaminikum
- Kombination nicht-sedierendes H1-Antihistaminikum der 2. Generation und H2-Antihistaminikum
- Kombination sedierendes H1-Antihistaminikum der 1. Generation und Leukotrienantagonist
- Kombination nicht-sedierendes H1-Antihistaminikum der 2. Generation und Leukotrienantagonist
- Kombination sedierendes H1-Antihistaminikum der 1. Generation, H2-Antihistaminikum und Leukotrienantagonist
- Kombination nicht-sedierendes H1-Antihistaminikum der 2. Generation, H2-Antihistaminikum und Leukotrienantagonist
- Ciclosporin A
- Dapson
- Hydroxychloroquin
- Ketotifen
- Methotrexat
- Omalizumab
- orale Kortikosteroide
- Sulfasalazin
- Trizyklische Antidepressiva
- Anti-interleukin-1 $\beta$
- Andere \_\_\_\_\_
- Andere \_\_\_\_\_
- Andere \_\_\_\_\_

30. Bei wieviel Kindern mit chronisch spontaner Urtikaria setzen Sie diese Therapien jeweils ein?

- Therapie der ersten Wahl bei |\_\_|\_\_|\_\_| Prozent
- Therapie der zweiten Wahl bei |\_\_|\_\_|\_\_| Prozent
- Therapie der dritten Wahl bei |\_\_|\_\_|\_\_| Prozent
- Therapie der vierten Wahl bei |\_\_|\_\_|\_\_| Prozent
- Therapie der fünften Wahl bei |\_\_|\_\_|\_\_| Prozent
- Therapie der sechsten Wahl bei |\_\_|\_\_|\_\_| Prozent

31. Bei wieviel Prozent der jeweils behandelten Kinder mit chronisch spontaner Urtikaria führt diese Therapie nicht zu einem ausreichenden Erfolg?

Therapie der ersten Wahl bei |\_\_|\_\_|\_\_| Prozent (der mit dieser Therapie behandelten)

Therapie der zweiten Wahl bei |\_\_|\_\_|\_\_| Prozent (der mit dieser Therapie behandelten)

Therapie der dritten Wahl bei |\_\_|\_\_|\_\_| Prozent (der mit dieser Therapie behandelten)

Therapie der vierten Wahl bei |\_\_|\_\_|\_\_| Prozent (der mit dieser Therapie behandelten)

Therapie der fünften Wahl bei |\_\_|\_\_|\_\_| Prozent (der mit dieser Therapie behandelten)

Therapie der sechsten Wahl bei |\_\_|\_\_|\_\_| Prozent (der mit dieser Therapie behandelten)

32. Unterscheidet sich Ihre symptomatische Therapie zwischen chronisch spontaner Urtikaria und anderen Urtikariaformen bei Kindern?:

ja  nein

Wenn ja, wie, bei welcher Urtikariaform und warum:

---

---

---

33. Gibt es aus ihrer Sicht bezüglich der Wirkung oben genannter Therapieoptionen Unterschiede zwischen chronisch spontaner Urtikaria und anderen Urtikariaformen bei Kindern?:

ja  nein

Wenn ja, welche:

---

---

---

34. Wonach richten Sie sich bei der Wahl der maximalen Dosierung der Antihistaminika bei Kindern?

nach dem Alter

nach dem Körpergewicht

anderes, und zwar:

---

35. Wie hoch ist die maximale von Ihnen eingesetzte Dosierung von Antihistaminika

Altersgruppe von |\_\_|\_\_| Jahren bis |\_\_|\_\_| Jahren: \_\_\_\_\_ Tablette(n)

Altersgruppe von |\_\_|\_\_| Jahren bis |\_\_|\_\_| Jahren: \_\_\_\_\_ Tablette(n)

Altersgruppe von |\_\_|\_\_| Jahren bis |\_\_|\_\_| Jahren: \_\_\_\_\_ Tablette(n)

Altersgruppe von |\_\_|\_\_| Jahren bis |\_\_|\_\_| Jahren: \_\_\_\_\_ Tablette(n)

oder:

Körpergewicht von |\_\_|\_\_| kg bis |\_\_|\_\_| kg: \_\_\_\_\_ Tablette(n)

Körpergewicht von |\_\_|\_\_| kg bis |\_\_|\_\_| kg: \_\_\_\_\_ Tablette(n)

Körpergewicht von |\_\_|\_\_| kg bis |\_\_|\_\_| kg: \_\_\_\_\_ Tablette(n)

Körpergewicht von |\_\_|\_\_| kg bis |\_\_|\_\_| kg: \_\_\_\_\_ Tablette(n)

36. Wie stellt sich aus Ihrer Sicht die Verträglichkeit der Antihistaminika in erhöhter Dosierung (gegenüber der zugelassenen Dosierung) bei Kindern dar:

- bessere Verträglichkeit im Vergleich zur zugelassenen Dosierung
- gleiche Verträglichkeit im Vergleich zur zugelassenen Dosierung
- schlechtere Verträglichkeit im Vergleich zur zugelassenen Dosierung

Falls schlechtere Verträglichkeit, inwiefern:

---

---

---

---

### Allgemeine Fragen zur Versorgung von Kindern mit chronisch spontaner Urtikaria

37. Haben Sie in ihrer Klinik festgeschriebene Therapieschemata zur Behandlung der Urtikaria bei Kindern (z.B. Standard Operating Procedures → SOPs)?

- ja
- nein

38. Was sind aus Ihrer Sicht die häufigsten Probleme bei der medikamentösen Versorgung von Kindern mit chronischer spontaner Urtikaria?

- Nebenwirkungen der Therapie
- Compliance der Kinder/Eltern
- Therapiekosten
- Regressforderungen
- Andere, und zwar: \_\_\_\_\_ -

---

---

39. Was sind aus Ihrer Sicht die häufigsten Probleme bei der Versorgung von Kindern mit chronischer spontaner Urtikaria insgesamt?

- es gibt keine Probleme
- es gibt Probleme, und zwar: \_\_\_\_\_ -

---

---

40. Sehen Sie aktuell große Veränderungen in der Diagnostik und/oder Therapie der chronisch spontanen Urtikaria bei Kindern für die Zukunft voraus (z.B. neue Standardtherapien, neue Präparate in der Therapie)?

- ja
- nein

Wenn ja, welche:

---

---

41. Wie beurteilen Sie die Kompetenz ihrer Klinik in der Therapie von Kindern mit chronisch spontaner Urtikaria?

- unterdurchschnittlich
- durchschnittlich
- überdurchschnittlich



42. Wie beurteilen Sie die Versorgungssituation von Kindern mit chronisch spontaner Urtikaria allgemein?

optimal       gut       zufriedenstellend       ausreichend       nicht ausreichend

43. Wie beurteilen Sie die Versorgungssituation von Kindern mit chronisch spontaner Urtikaria in ihrer Klinik?

optimal       gut       zufriedenstellend       ausreichend       nicht ausreichend

44. Halten Sie klinische Studien zur Diagnostik und Therapie der Urtikaria bei Kindern für notwendig?

ja       nein

45. Haben Sie Interesse an der Teilnahme an klinischen Studien zur Diagnostik und Therapie der Urtikaria bei Kindern?

ja       nein

46. Kennen Sie die EAACI/GA2LEN/EDF Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Urtikaria?

ja       nein

wenn ja, finden die EAACI-Leitlinien in Ihrer Klinik Anwendung?

ja       nein

**Bitte überprüfen Sie noch einmal, ob sie alle Fragen beantwortet haben. Sollte es Unsicherheiten bei der Beantwortung einzelner Fragen geben, können Sie gerne unter der Telefonnummer 030-450-618285 anrufen. Es ist für die Auswertung wichtig, dass möglichst alle Fragen vollständig bearbeitet werden.**

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!**

**Haben Sie Anmerkungen, Vorschläge, Ideen? Hier können Sie diese anbringen:**

---

---

---

## 10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Ulbrich (geb. Kroll), versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Epidemiologie und Versorgungssituation der Urtikaria bei Kindern // Epidemiology and care situation of urticaria in children* 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 Erstbetreuer angegeben sind (entfällt). Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://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

## **11 Lebenslauf**

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

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

## **12 Publikationsliste**

Preissner S, Kroll K, Dunkel M, Senger C, Goldsobel G, Kuzman D, Guenther S, Winnenburger R, Schroeder M, Preissner R., SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions, *Nucleic Acids Res.* 2010 Jan;38(Database issue):D237-43.

Kroll K, Spornraft-Ragaller P, Schlid M, Laske J, Beissert S, Induktion einer atopischen Dermatitis unter Ustekinumab-Therapie bei Psoriasis vulgaris. *Akt Dermatol* 2014; 40(03): 81-83.

## **13 Danksagung**

Mein Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Karsten Weller, für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit, die uneingeschränkte Nutzung aller Ressourcen, die zu deren Erstellung notwendig waren und die persönliche, kontinuierliche Betreuung. Ich danke Ihm für seine Einschätzungen, Hilfestellungen und seine fachliche Unterstützung.

Auch möchte ich der gesamten Arbeitsgruppe von Herrn Professor Dr. med. Marcus Maurer danken, die mich vom ersten Tag an unterstützt und warm aufgenommen hat.

Mein Dank geht außerdem an alle medizinischen Kliniken und Zentren, die an unserer Befragung teilgenommen, Zeit investiert und Ihre Daten in unser Projekt eingebracht haben.

Mein ganz persönlicher Dank gilt meinen Eltern, Barbara und Reinhardt Kroll, sowie meiner Schwester Jana, die mich seit dem ersten Tag meines Medizinstudiums ohne Einschränkungen unterstützen, in allem was ich tue fest an meiner Seite stehen und mir in den Momenten Kraft gaben und mich zum Durchhalten motivierten, an denen es scheinbar nicht mehr weiterging. Gleiches gilt für meinen Mann Jann Ulbrich, der mich insbesondere in den letzten harten Momenten vor der Fertigstellung zum Durchhalten motivierte. Nicht zuletzt möchte ich auch meinen Kindern Mia und Matti danken, deren bedingungslose Liebe die Basis von allem in meinem Leben ist.