

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

DISSERTATION

Datenanalyse des Chronic Urticaria Registry (CURE) zu den
Unterschieden zwischen chronisch spontaner Urtikaria (CSU)
und chronisch induzierbarer Urtikaria (CIndU) in Bezug auf
die Epidemiologie und Versorgung in Deutschland

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Nieprasch

Datum der Promotion:30.11.2023.....

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abstrakt	VIII
Abstract	X
1 Einleitung	1
1.1 Chronische Urtikaria	1
1.1.1 Definition, Klassifikation und klinisches Bild	1
1.1.2 Diagnostik und Therapie	3
1.1.3 Epidemiologie der chronischen Urtikaria	6
1.1.4 CSU vs. CIndU	7
1.2 Medizinische Register	8
1.2.1 Arten von medizinischen Registern	8
1.3 Chronic Urticaria Registry (CURE)	8
1.3.1 Hintergrund	8
1.3.2 Entwicklung von CURE	9
1.3.3 Aufbau von CURE	10
1.4 Fragestellung	11
2 Methoden	12
2.1 Voraussetzungen	12
2.2 Patient*innenkollektiv	12
2.3 Patient*innenrekrutierung	13
2.4 Eintragung in CURE	14
2.5 Statistische Methoden	15
2.6 Literaturrecherche	15
3 Ergebnisse	16
3.1 Demographische Daten	16
3.1.1 Diagnosen und Geschlecht	16
3.1.2 Altersverteilung	17

Inhaltsverzeichnis

3.2	Klinische Daten	19
3.2.1	Symptombeginn	19
3.2.2	Symptomkonstellation	20
3.2.3	Urtikariasymptome in den letzten vier Wochen	22
3.2.4	Urtikariaaktivität in den letzten vier Wochen	24
3.2.5	Auslöser und Aggravationsfaktoren	26
3.2.6	Begleitende Urtikaria	27
3.3	Labordiagnostik	28
3.3.1	Erhöhte Entzündungswerte	28
3.4	Therapie	31
3.4.1	Aktuelle Medikation	31
3.4.2	Therapieansprechen und -verträglichkeit	33
3.5	Nutzung des Gesundheitssystems	35
3.5.1	Rettungsstellen- und Krankenhausbesuche	35
4	Diskussion	37
4.1	Methodik	37
4.2	Ergebnisse der Arbeit	37
4.2.1	Diagnose, Geschlecht und Alter	37
4.2.2	Krankheitsdauer	42
4.2.3	Symptomausprägung	43
4.2.4	Krankheitsaktivität	45
4.2.5	Auslöser und Aggravationsfaktoren	47
4.2.6	Begleitende Urtikaria	48
4.2.7	Labordiagnostik	49
4.2.8	Medikation der letzten vier Wochen	50
4.2.9	Therapieansprechen und -verträglichkeit	52
4.2.10	Kosten	54
4.3	Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit	55
5	Zusammenfassung/Ausblick	57
6	Literaturverzeichnis	58
7	Anhang	XI
8	Eidesstattliche Versicherung	XVIII
9	Lebenslauf	XX

10	Danksagung	XXI
----	------------	-----

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus für Patient*innen mit Quaddeln und/oder Angioödemem _____	3
Abbildung 2: Leitlinientherapie der chronischen Urtikaria _____	5
Abbildung 3: Fließschema Patient*innenrekrutierung _____	13
Abbildung 4: Geschlechterverteilung _____	17
Abbildung 5: Altersverteilung bei Studieneinschluss _____	18
Abbildung 6: Altersverteilung beim Auftreten der ersten Urtikariasymptome _____	19
Abbildung 7: Krankheitsdauer bei Aufnahme in das Register _____	20
Abbildung 8: Symptomausprägung _____	21
Abbildung 9: Tägliche Symptome in den letzten vier Wochen _____	23
Abbildung 10: Krankheitsaktivität in den letzten 4 Wochen (globale Einschätzung) _____	24
Abbildung 11: Vorkommen einer weiteren Urtikariaform im selben/selber Patient*in _____	27
Abbildung 12: erhöhte Entzündungswerte bei Labordiagnostik _____	29
Abbildung 13: Symptomausprägung der CIndU bei erhöhtem Entzündungswert _____	30
Abbildung 14: Ansprechen auf die Therapie in den letzten vier Wochen, n = 296 _____	34
Abbildung 15: Verträglichkeit der Therapie in den letzten vier Wochen, n=158 _____	35
Abbildung 16: Rettungsstellen- und Krankenhausvorstellungen aufgrund der CU in den letzten 12 Monaten _____	36
Abbildung 17: Patient*innenansreiben Vorlage _____	XI
Abbildung 18: Patient*inneninformation Vorlage S.1 _____	XII
Abbildung 19: Patient*inneninformation Vorlage S.2 _____	XIII
Abbildung 20: Patient*inneninformation Vorlage S.3 _____	XIV
Abbildung 21: Patient*inneninformation Vorlage S.4 _____	XV

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 22: Patient*inneneinwilligung Vorlage S.1 _____ XVI

Abbildung 23: Patient*inneneinwilligung Vorlage S.2 _____ XVII

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der CU _____	2
Tabelle 2: Übersichtsarbeiten zur Punktprävalenz der CU _____	6
Tabelle 3: Alter bei Symptombeginn (häufigste CIndU Subgruppen) _____	19
Tabelle 4: Symptomkonstellation von CIndU-Subtypen _____	22
Tabelle 5: Symptomausprägung in den letzten vier Wochen, stratifiziert nach Symptommhäufigkeit _____	23
Tabelle 6: Krankheitsaktivität in den letzten 4 Wochen und Symptomausprägung _____	25
Tabelle 7: Krankheitsaktivität in Abhängigkeit von CU-Unterform und Symptomkonstellation _____	26
Tabelle 8: mögliche Auslöser und Aggravationsfaktoren für Urtikaria _____	26
Tabelle 9: Krankheitsaktivität und CRP Bestimmung _____	31
Tabelle 10: Medikation der letzten vier Wochen (bei Baseline) _____	31
Tabelle 11: Andere Medikation _____	32
Tabelle 12: nsH1-AH-Hochdosierung und Ansprechen auf die Therapie _____	33
Tabelle 13: Symptomkonstellation bei Rettungsstellen- und Krankenhausvorstellungen der letzten 12 Monate _____	36

Abkürzungsverzeichnis

CU	Chronische Urtikaria
CSU	Chronisch Spontane Urtikaria
CIndU	Chronisch Induzierbare Urtikaria
nsH ₁ -AH	nicht sedierende Antihistaminika
DNVF	Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung
CURE	Chronic Urticaria REgistry
RCT	Randomised Controlled Trial
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
AWARE	A World-wide Antihistamine-Refractory Chronic Urticaria Patient Evaluation

Abstrakt

Hintergrund und Zielsetzung: Die chronische Urtikaria (CU) ist eines der häufigsten Krankheitsbilder in der Dermatologie, mit einer hohen Versorgungsrelevanz. Epidemiologische Daten über die CU und ihrer Unterformen stehen bislang nicht ausreichend zur Verfügung. Auch mangelt es an gut erfassten Real-Life-Daten. Um diese Lücke zu schließen, wurde das „Chronic Urticaria Registry“ (CURE) etabliert. Die vorliegende Arbeit nutzt Baselinedaten von an der Charité – Universitätsmedizin Berlin in CURE eingepflegten Patient*innen, um die chronische spontane Urtikaria (CSU) und die chronisch induzierbaren Urtikarien (CIndUs) besser zu charakterisieren.

Methodik und Durchführung: CURE ist das erste globale Register für die CU. Die Dateneingabe ist durch alle CU-behandelnden Ärzte weltweit internetbasierend möglich. Für die Basisdaten wurden von Dezember 2015 bis August 2018 Informationen zur Demographie, Symptomen, Triggern, Diagnostik, Therapie und Inanspruchnahme des Gesundheitswesens aus den Patient*innenakten und dem SAP der Charité gesammelt. Am 22.08.2018 erfolgte der Datenauszug aus dem Register. Für die statistische Auswertung wurde SPSS verwendet.

Ergebnisse: In beiden Gruppen (CSU und CIndU) überwog die Anzahl der Frauen deutlich. CIndU-Patient*innen zeichneten sich im Vergleich durch ein jüngeres Alter bei Krankheitsbeginn als auch bei Aufnahme in CURE aus. Angioödeme traten bei ihnen weniger auf, wobei bei zunehmender Schwere der Erkrankung auch die Frequenz der Angioödeme stieg. Das Therapieansprechen der CIndU-Patient*innen war mit Antihistaminika in lizensierter Dosierung besser als in der CSU-Gruppe, jedoch bei hochdosierten Antihistaminika schlechter. Krankenhaus- und Rettungsstellenbesuche in den letzten zwölf Monaten wurden häufiger in der CSU-Gruppe dokumentiert.

Schlussfolgerung: Trotz vieler Gemeinsamkeiten lassen sich auch relevante Unterschiede zwischen CSU und CIndU feststellen. Diese genauer zu verstehen könnte in Zukunft dabei helfen bessere und individuelle Therapiestrategien zu entwickeln, um die CU bestmöglich zu kontrollieren und die Lebensqualität der Patient*innen zu verbessern.

Abstract

Background: Chronic urticaria is a very commonly seen illness in dermatology with an immense reduction in quality of life. Epidemiologic data regarding the subtypes are still rare. This scientific work uses the basedata from the Chronic Urticaria Registry (CURE) to represent the similarities and differences between CSU and CIndU.

Materials and Methods: observational retrospective registry study. The study population includes data from 482 CU patients (CSU 376, CIndU 106). All of the patients were treated in 2015-2018 during the consultation hour at Charité - Universitätsmedizin Berlin. CURE was taken for survey the patient basedata. The data extract took place in 22.08.2018. The comparison between both urticaria subtypes was performed with SPSS.

Results: The number of women was higher in both groups. CIndU patients were younger at study enrollment and at the time of onset of the disease. Angioedema were less common in this group but with rising severity the frequency of Angioedema also increased. Therapy response was better in the CIndU group with licenced dose antihistamines but not with high dose antihistamines. For the last twelve months CSU patients needed to visit emergency department and hospitals more often than CIndU patients because of their urticaria symptoms.

Conclusion: Despite of some similarities there are also a lot of differences seen between CSU and CIndU patients. Highlighting and understanding these differences could be helpful to build individual therapeutic strategies for patients and reduce symptoms of CU for better quality of life in future.

1 Einleitung

1.1 Chronische Urtikaria

1.1.1 Definition, Klassifikation und klinisches Bild

Die Urtikaria ist eine der häufigsten Erkrankungen in der Dermatologie und Allergologie (1). Sie wurde zuerst von Hippokrates 400 v. Chr. als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben. Das klinische Bild erinnert stark an Hauterscheinungen nach Kontakt mit Brennnesseln. Es treten dabei ödematöse Effloreszenzen (Quaddeln) und/oder tiefer liegende Schwellungen der Haut (Angioödeme) auf. Epidemiologischen Untersuchungen zur Folge haben etwa 20 % der Gesamtbevölkerung einmal im Leben eine urtikarielle Episode (2). Für die chronische Urtikaria (CU) liegt die Lebenszeitprävalenz bei 1,4 % (3).

Quaddeln sind durch folgende drei Charakteristika gekennzeichnet (1, 2):

- eine zentrale Schwellung variabler Größe umgeben von einem Reflexerythem
- Pruritus, manchmal auch brennen
- Flüchtigkeit, in der Regel verschwinden Quaddeln innerhalb von 24 Stunden spontan

Angioödeme sind charakterisiert durch (1, 2):

- eine plötzlich auftretende Schwellung der Dermis und Subcutis oder Submucosa
- eher Schmerzen als Juckreiz
- langsames Abklingen innerhalb von bis zu 72 Stunden

In ca. 50 % der Betroffenen treten Quaddeln und Angioödeme als Symptomausprägung der CU auf. Es ist aber auch möglich, dass Patient*innen nur eines der beiden Symptome aufweisen. So sind ca. 30 % der Patient*innen

ausschließlich von Quaddeln und etwa 10 % ausschließlich von Angioödemen betroffen (2, 4).

Die Einteilung der CU orientiert sich an klinischen Kriterien. Sie erfolgt nach Dauer der Beschwerden und auslösenden Faktoren. In Tabelle 1 ist die aktuelle Klassifikation dargestellt.

Tabelle 1: Klassifikation der CU

Chronische Urtikaria-Subtypen	
CSU	CIndU (Auslöser für Symptomatik)
<ul style="list-style-type: none"> • Spontanes Auftreten von Quaddel und/oder Angioödemen für > 6 Wochen aufgrund bekannter oder unbekannter Ursachen 	<ul style="list-style-type: none"> • Urtikaria factitia (mechanische Scherkräfte) • Kälteurtikaria (Kältekontakt) • Wärmeurtikaria (Wärme) • Druckurtikaria (statischer Druck) • Lichturtikaria (UV- oder sichtbares Licht) • Vibratorisches Angioödem (Vibrationskräfte) • Cholinergische Urtikaria (Körperkerntemperatur ↑) • Aquagene Urtikaria (Kontakt mit Wasser) • Kontakturtikaria (urtikarioge Substanz)

Quelle: in Anlehnung an ZUBERBIER et al. 2018 (1)

Die CU wird weiter aufgeschlüsselt in eine chronische spontane Urtikaria (CSU) und die chronisch induzierbaren Urtikarien (CIndU). Die Erkrankung persistiert in beiden Fällen über einen Zeitraum von mehr als sechs Wochen. Bei der CSU sind die Symptom-auslösenden Faktoren meistens nicht bekannt. Im Gegensatz dazu sind die CIndUs durch bestimmte Auslöser für die Entstehung einer urtikariellen Reaktion definiert (s. Tabelle 1). Die zugrundeliegenden Pathomechanismen für die Krankheitsentstehung der CSU wurden in den letzten Jahren besser verstanden. Es wird angenommen, dass komplexe Autoimmunreaktionen über zwei verschiedene Signalwege des Immunsystems eine Aktivitätsänderung der Mastzellen zur Folge haben (5). Diese Mechanismen führen zur typischen Symptomatik der Urtikaria mit Quaddeln, Angioödemen und Juckreiz. Durch die Degranulation von Mastzellen mit nachfolgender Freisetzung von Histamin und weiteren Mediatoren, kommt es u. a. über H₁-Rezeptoren zu einer Vasodilatation (Rötung), erhöhten Permeabilität der

Gefäße (Schwellung) sowie zu einer nervalen Aktivierung und damit verbundenem Juckreiz (6).

1.1.2 Diagnostik und Therapie

Die empfohlene Diagnostik bei der CU umfasst zunächst eine gründliche Anamnese, körperliche Untersuchung sowie Basislaboruntersuchungen, um im ersten Schritt ernste Differentialdiagnosen der Urtikaria auszuschließen, Manifestations- und Triggerfaktoren zu identifizieren und eine erste Einordnung bezüglich der vorliegenden Subform zu ermöglichen. Basierend auf den Ergebnissen werden dann weitere spezifische Provokations- sowie Schwellentestungen (CIndUs) und Laboruntersuchungen (CSU) empfohlen (1). Wichtigstes Diagnosemittel ist die ärztliche Anamnese. Sie sollte u. a. detaillierte Fragen zur Symptomatik, auslösenden Faktoren, Begleit- und Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Lebensqualität und der Familiengeschichte umfassen (7).

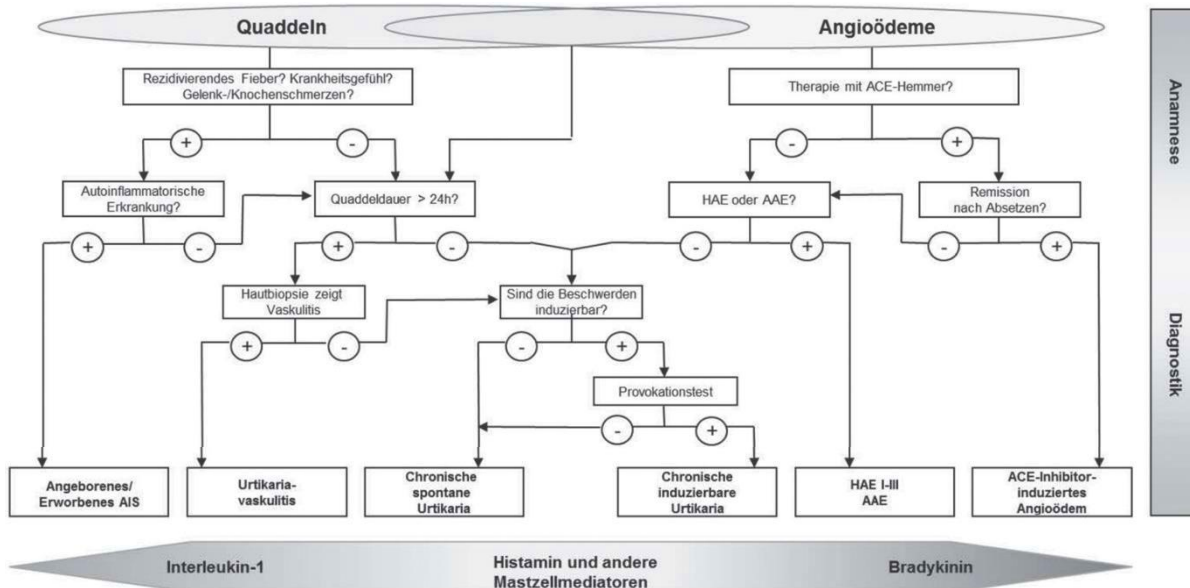


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus für Patient*innen mit Quaddeln und/oder Angioödem

Quelle: ZUBERBIER et al. 2018 (1) Abk.: AAE, acquired angioedema bei C1-Inhibitor-Defizienz; ACE-Inhibitor, Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; AIS, autoinflammatorisches Syndrom; HAE, hereditäres Angioödem.

Abbildung 1 zeigt den diagnostischen Algorithmus der EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Leitlinie von 2018 (1). Die sichere Diagnose einer CU wird demnach nach Ausschluss

wichtiger Differentialdiagnosen (wie z. B. Urtikariavaskulitis, Schnitzler-Syndrom oder dem hereditärem Angioödem) und schwerer Entzündungserkrankungen, u. a. autoinflammatorische Syndrome, gestellt. Als nächstes erfolgt die Unterteilung in CSU und CIndU. Eine Schlüsselfrage ist hier, ob die Patient*innen ihre Quaddeln oder Angioödeme selbst auslösen können (1, 8).

Die Therapie der CU besteht im Wesentlichen aus zwei Ansätzen. Zum einen sollten die Patient*innen schubauslösende Aggravationsfaktoren meiden, falls diese bekannt sind, und zum anderen ist eine konsequent durchgeführte medikamentöse Therapie zur Symptomlinderung empfohlen (1, 8, 9). Zur Vermeidung von Triggern und daraus resultierenden möglichen lebensbedrohlichen Komplikationen (z. B. Angioödeme, die die Atemwege verlegen oder Kreislaufkollaps nach Kälteexposition bei Kälteurtikaria (10)) gehört die detaillierte Aufklärung der Patient*innen bezüglich auslösender Faktoren ihrer Erkrankung.

Das Ziel der Therapie ist eine schnelle und möglichst komplette Beschwerdefreiheit. Trotz bekannter Pathomechanismen der CU steht derzeit noch keine ursächliche, kurative Therapie zur Verfügung (1).

In Abbildung 2 ist die Therapieempfehlung der aktuellen Leitlinie für die CU dargestellt. Nicht sedierende H₁-Antihistaminika (nsH₁-AH) der zweiten Generation in Normaldosis werden als erste Wahl verordnet. Sie reduzieren bei regelmäßiger Einnahme den Juckreiz, die Quaddeldauer und -zahl und verbessern nachweislich die Lebensqualität der Patient*innen (11-13). Helfen diese in der zugelassenen Dosierung nach zwei bis vier Wochen nicht ausreichend, wird als Therapie der zweiten Wahl eine Dosissteigerung um das bis zu Vierfache empfohlen. H₁-Antihistaminika reduzieren die Wirkung von Mastzellmediatoren auf die Zielorgane, indem sie an den H₁-Rezeptor binden, diesen blockieren und somit die Mastzelle stabilisieren (1). Da es sich um ein chronisches Krankheitsbild handelt, ist die kontinuierliche Behandlung mit H₁-Antihistaminika von großer Bedeutung, das heißt eine ausschließliche Bedarfsmedikation sollte vermieden werden (14).

Die medikamentöse Therapie mit H₁-Antihistaminika über die zugelassene Dosierung hinaus stellt eigentlich eine Off-Label-Therapie dar. Da ein erheblicher Teil der betroffenen Patient*innen nicht ausreichend von H₁-Antihistaminika in Standarddosierung profitiert, ist diese dennoch häufig erforderlich (15).

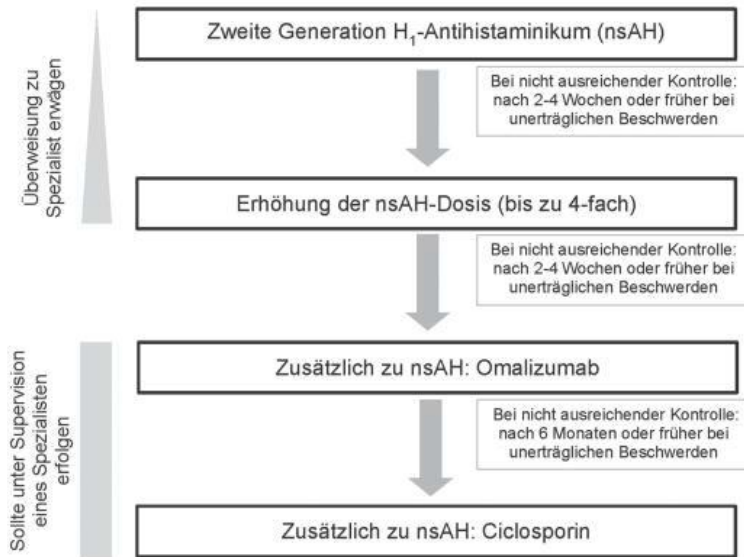


Abbildung 2: Leitlinientherapie der chronischen Urtikaria

Quelle: ZUBERBIER et al. 2018 (1)

Kommt es wiederum nach zwei bis vier Wochen zu keiner ausreichenden Symptombesserung, kann als Therapie der dritten Wahl zusätzlich Omalizumab verordnet werden. Omalizumab ist ein rekombinanter, humanisierter Anti-IgE-Antikörper, der seit 2014 für die Behandlung der therapierefraktären CU zugelassen ist (16, 17). Im Gegensatz zur täglichen Einnahme der Antihistaminika wird Omalizumab nur einmal alle vier Wochen subkutan injiziert. Die meisten Patient*innen mit CU sprechen auf diese Therapie an (18-21). Bei dennoch nicht ausreichender Symptomkontrolle nach sechs Monaten ist als weitere Therapieoption Ciclosporin möglich. Zusätzlich kann bei Exazerbation jederzeit eine Kurzzeittherapie mit Glukokortikoiden erwogen werden (1).

1.1.3 Epidemiologie der chronischen Urtikaria

Symptome der CU sind ein häufiger Vorstellungsgrund in der dermatologischen Praxis. Auch wenn die Erscheinungen zumeist nicht lebensbedrohlich sind, haben sie einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patient*innen (22-25). Verglichen mit anderen dermatologischen Erkrankungen mindert die CU die Lebensqualität besonders stark (26). Dennoch gibt es nur wenige Studien, die die Prävalenz der Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung untersucht haben. In Tabelle 2 sind wichtige populationsbezogene Studien zu diesem Thema aufgelistet. Nach einer kürzlich vorgelegten Meta-Analyse von *FRICKE* et al. liegt die Punktprävalenz der CU in Europa bei 0,5 %, in Asien bei 1,4 % und in Nordamerika bei 0,1 % (3). Die Ursache für die erheblichen regionalen Unterschiede in der Prävalenz sind bisher nicht geklärt. Diskutiert werden u. a. klimatische und kulturelle Unterschiede (27).

Tabelle 2: Übersichtsarbeiten zur Punktprävalenz der CU

Autoren (Quelle)	Jahr	Ort	Fälle (n)	Prävalenz (%)
<i>HELLGREN</i> (28)	1972	Schweden	36.475	0,1
<i>GAIG</i> et al. (29)	2004	Spanien	5003	0,6
<i>ZUBERBIER</i> et al. (30)	2010	Berlin	4093	0,8
<i>BRODER</i> et al. (31)	2015	USA	6350	0,1
<i>CHU</i> et al. (32)	2017	Taiwan	22.532.255	0,8
<i>BALB</i> et al. (33)	2017	Brasilien	36.000	0,4

Quelle: eigene Darstellung

In vielen Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass Frauen etwa doppelt so häufig von der CU betroffen sind wie Männer (28, 29, 34-37). Im Gegensatz zur Prävalenz gibt es hier eine Übereinstimmung der Ergebnisse weltweit.

Das mittlere Lebensalter der CU-Patient*innen liegt zwischen 30 und 40 Jahren (14). Dementsprechend befinden sich viele Betroffenen in einer Kernzeit ihres Berufslebens und sehen sich mit einer Erkrankung konfrontiert, die sie nicht nur körperlich, sondern auch psychisch stark beeinträchtigt. Erhebliche Fehlzeiten bzw.

Leistungsminderung bei der Arbeit mit hohen gesamtgesellschaftlichen Folgekosten sind gut dokumentiert (1, 38). Nach O'DONNELL et al. ist die Lebensqualität der Patient*innen vergleichbar stark vermindert wie bei Patient*innen mit koronarer Herzkrankheit, die kurz vor einer Bypassoperation stehen (25).

1.1.4 CSU vs. CIndU

CSU und CIndU sind die beiden Hauptformen der CU (Tabelle 1). Beide Formen können allein oder parallel bestehen. Die verzögerte Druckurtikaria scheint zum Beispiel häufiger zusammen mit einer CSU vorzukommen als isoliert (39, 40). Ebenso ist es möglich, dass ein/eine Patient*in gleichzeitig unter verschiedenen CIndUs leidet. Die CU ist insgesamt eine sehr heterogene Erkrankung. Im Verhältnis überwiegt die CSU zur CIndU. So sind etwa 3/4 der Patient*innen mit CU von einer CSU betroffen, wohingegen ca. 1/4 der Patient*innen unter einer CIndU leiden (41-43). Häufigste Ausprägung der CIndU ist die Urtikaria factitia, gefolgt von der Kälteurtikaria. Die Kälteurtikaria ist eine Form der CIndU die überwiegend allein zu bestehen scheint, wohingegen die Urtikaria factitia auch häufig kombiniert mit der CSU oder anderen CIndUs auftritt (35, 40, 44).

Für die CIndU sind im Gegensatz zur CSU in Bezug auf die Epidemiologie und den Verlauf deutlich weniger Daten vorhanden. Das liegt u. a. an der uneinheitlichen und wechselnden Klassifikation der CU in den letzten Jahrzehnten als auch an der Seltenheit einzelner CIndU (bspw. aquagene und Lichturtikaria).

Bei allen Subformen der Urtikaria scheinen Frauen in ihrer Anzahl zu überwiegen (27). Eine Ausnahme haben SEO/KWON in ihrer Studie für die cholinergische Urtikaria festgestellt, bei der mehr Männer als Frauen betroffen waren (45).

Im Mittel besteht die CSU für 3-5 Jahre (2). Viele Patient*innen sind aber auch sehr viel länger von der Erkrankung betroffen. Hierbei könnte die Symptomkonstellation und Ausprägung der CU eine Rolle spielen (2, 27, 36). Durch das oftmals

kombinierte Erscheinen der CIndUs mit der CSU oder weiteren CIndUs, ist der Verlauf eher noch langwieriger als bei der CSU (2, 35, 40).

Das durchschnittliche Lebensalter von CIndU-Patient*innen scheint geringer zu sein als jenes von CSU-Patient*innen. So haben *PAUL/GREILICH* basierend auf einer prospektiven Analyse einen Krankheitsgipfel zwischen 10 und 40 Jahren bei CIndU-Patient*innen berichtet (46). Allerdings ist die Datenlage hier noch sehr begrenzt.

1.2 Medizinische Register

1.2.1 Arten von medizinischen Registern

Das Deutsche Netzwerk Versorgungsforschung (DNVF) definiert ein Register als „eine möglichst aktive, standardisierte Dokumentation von Beobachtungseinheiten zu vorab festgelegten, aber im Zeitverlauf erweiterbaren Fragestellungen, für die ein präziser Bezug zur Zielpopulation transparent darstellbar ist“ (47).

Eine grundsätzliche Einteilung kann in vier Arten der Register erfolgen (47):

- Krankheitsregister: eine bestimmte Erkrankung steht im Vordergrund
- Produktregister: Monitoring nach Versorgung mit den gleichen therapeutischen Substanzen oder Medizinprodukten
- Qualitätsregister: Register zur Sicherung der Behandlungsqualität
- Populationsbezogene Register: gemeinsames Einschlusskriterium ist eine "Exposition"

1.3 Chronic Urticaria Registry (CURE)

1.3.1 Hintergrund

CURE ist ein etabliertes und webbasiertes Online-Register für die chronische Urtikaria. Das Ziel dieses Registers ist es genauere Erkenntnisse über die Entstehung und den Verlauf der chronischen Urtikaria und ihrer Unterformen im Real-Life-Setting zu erlangen. Hierfür gibt es verschiedene Gründe. So lassen sich die

Ergebnisse klinischer Studien aufgrund ihrer strengen Ein- und Ausschlusskriterien nur teilweise auf die Population aller Betroffenen übertragen. Daten über regionale Unterschiede und besondere Patient*innengruppen, wie beispielsweise Kinder stehen derzeit noch nicht ausreichend zur Verfügung. Zudem sind seltene Erkrankungen, wie bestimmte CIndU Unterformen durch ihr geringes Auftreten in der Bevölkerung bisher kaum untersucht und für randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) schwer zugänglich (48). Erkenntnisse über die Epidemiologie, mögliche Ursachen und langfristige Therapieauswirkungen (Therapieerfolg und auch Nebenwirkungen) lassen sich ferner am besten mit großen Patient*innenkollektiven gewinnen. Die in Registern gewonnenen Daten können helfen diese Lücken zu schließen und die Grundlage für weitere klinische Forschung aber auch gesundheitspolitische Entscheidungen zu werden, um die Patient*innen bestmöglich zu versorgen (49). Die Einschlusskriterien für Real-Life-Register wie CURE sollten dabei niederschwellig sein und die Patient*innen nicht nur im Querschnitt, sondern auch prospektiv über einen langen Zeitraum mittels Follow-ups beobachtet werden.

Die Ergebnisse von CURE sollen in Zukunft dazu beitragen, die Versorgung von Urtikaria-Patient*innen zu verbessern. Eine Teilnahme steht prinzipiell allen Urtikaria-behandelnden Ärzten weltweit offen.

1.3.2 Entwicklung von CURE

CURE wurde 2013 als erstes globales Register für die CU vom Urtikaria Network e. V. (UNEV) in Deutschland gegründet. 2014 wurde für die Durchführung ein Antrag bei der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin eingereicht und die Durchführung genehmigt (EA1/146/14). Im Vorfeld erfolgte eine Festlegung der zu erhebenden Variablen durch ein begleitendes internationales Steering Committee (CURE ISC, s. u.) sowie eine Programmierung des Eingabetools SecuTrial durch das Koordinationszentrum für Klinische Studien (KKS) der Charité, welches ebenfalls das Hosting des Registers übernommen hat. Ferner wurde die Webseite des Registers erstellt (<https://www.urticaria-registry.com>). Seit Ende 2015

erfolgen Eingaben in CURE, zunächst nur in Deutschland. Seit 2016 erfolgt die globale Expansion des Registers über bislang (Stand April 2021) vier Kontinente (Europa, Südamerika, Asien und Afrika), 22 Länder und 39 Urtikaria Zentren. Als international angelegtes Projekt und mit dem Ziel möglichst umfangreiche Daten zu generieren, sollen möglichst viele CURE-Eingabezentren auf allen Kontinenten entstehen, um diese auch weltweit vergleichen zu können.

CURE ist ein primär fortlaufendes Projekt ohne zeitliche Limitation. Es wird vom CURE ISC begleitet, das sich aus maximal 20 Personen nach festen Regeln zusammensetzt. Wichtigste Aufgabe des CURE ISC ist es wissenschaftlich und klinisch relevante Themen für Analysen und nachfolgende Publikationen herauszufiltern und zu koordinieren. Darüber hinaus werden gemeinsam Entscheidungen, z. B. über weitere benötigte Variablen im Register oder darüber, ob neue CURE-Partner in das Register aufgenommen werden sollen, getroffen. In regelmäßigen Abständen, in der Regel zweimal jährlich, finden zu diesem Zweck CURE ISC Sitzungen statt.

1.3.3 Aufbau von CURE

CURE erhebt Basisdaten zu der Patient*innengeschichte in einem Ersteintrag und zusätzlich darauf aufbauende Follow-up Daten. Letztere sollen in etwa alle sechs Monate fortlaufend eingegeben werden. Die Eingabe der Basisdaten nimmt etwa 30 Minuten in Anspruch, für die Eingabe der Follow-up sind etwa 20 Minuten pro Patient*in notwendig. Durch die freiwillige Teilnahme in CURE entstehen weder Kosten, noch erfolgt eine finanzielle Honorierung von Dateneingaben der CURE-Partner oder Patient*innen (48).

Die Basisdateneingabemaske umfasst ausführliche Fragen zu der Patient*innengeschichte aktuell (letzte vier Wochen) und in der Vergangenheit (länger als vier Wochen zurückliegend). Der Follow-up Fragenkatalog ist kleiner gehalten und beschäftigt sich überwiegend mit Veränderungen der Symptome, der

Behandlung und der Inanspruchnahme des Gesundheitswesens seit der letzten Konsultation (48).

1.4 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es Krankheitsdaten zwischen Patient*innen mit CSU und CIndU zu vergleichen. Um dies zu erreichen, wurden 482 Datensätze aus dem Chronic Urticaria Registry untersucht und verglichen. Dabei wurden ausschließlich Daten von der Charité - Universitätsmedizin Berlin berücksichtigt.

Konkrete Ziele der hier vorgestellten ersten Basisdatenanalyse waren:

- die Beschreibung epidemiologischer Daten von Betroffenen mit CSU und CIndU als auch eine Herausarbeitung möglicher Unterschiede
- die Erfassung möglichen Ursachen und Einflussfaktoren auf die Erkrankungen
- die Darstellung der tatsächlich eingesetzten Therapieformen und ein Abgleich mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen
- einen ersten Einblick in die Inanspruchnahme des Gesundheitswesens aufgrund CSU oder CIndU zu erhalten

2 Methoden

2.1 Voraussetzungen

CURE ist ein Projekt, das von UNEV und der Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin koordiniert wird. Da es sich bei dem Datenauszug ausschließlich um Daten handelte, die an der Charité Berlin erhoben wurden, war für diese Analyse keine Zustimmung des ISC erforderlich. Jeder teilnehmende Arzt hat prinzipiell die Möglichkeit seine eigenen eingegebenen Daten zu analysieren und zu publizieren, solange die Rolle des CURE-Projektes in der Arbeit genannt wird. Für den Datenauszug muss drei Monate zuvor eine Anfrage an UNEV gestellt werden (48).

2.2 Patient*innenkollektiv

Das CURE-Patient*innenkollektiv der vorliegenden Untersuchung stammt aus der Urtikaria-Spezialsprechstunde (USS) der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die Sprechstunde findet mehrmals wöchentlich statt. Einzige Einschlusskriterien, um in die Studie bzw. das Register aufgenommen zu werden, waren die Diagnose einer CU (CSU oder CIndU) mit einem Verlauf von mehr als sechs Wochen und das Vorliegen einer schriftlich datierten Einwilligung der Patient*innen oder von deren gesetzlichen Vertretern. Ausschlusskriterien waren andere Diagnosen als CU, wie z. B. das hereditäre Angioödem. Außerdem wurden Patient*innen mit einer kompletten Remission nicht in das Register aufgenommen.

2.3 Patient*innenrekrutierung

Die Rekrutierung für die vorliegende Untersuchung erfolgte von Dezember 2015 – November 2018 (s. Abbildung 3). Bekannte Patient*innen der USS wurden dazu zunächst identifiziert und postalisch über CURE informiert. Konkret erhielten die Patient*innen ein Anschreiben, zusammen mit der Patient*inneninformation und -einwilligung (s. Anhang S. XI-XVII). Insgesamt sind 1959 Briefe an Urtikariapatient*innen versandt worden.

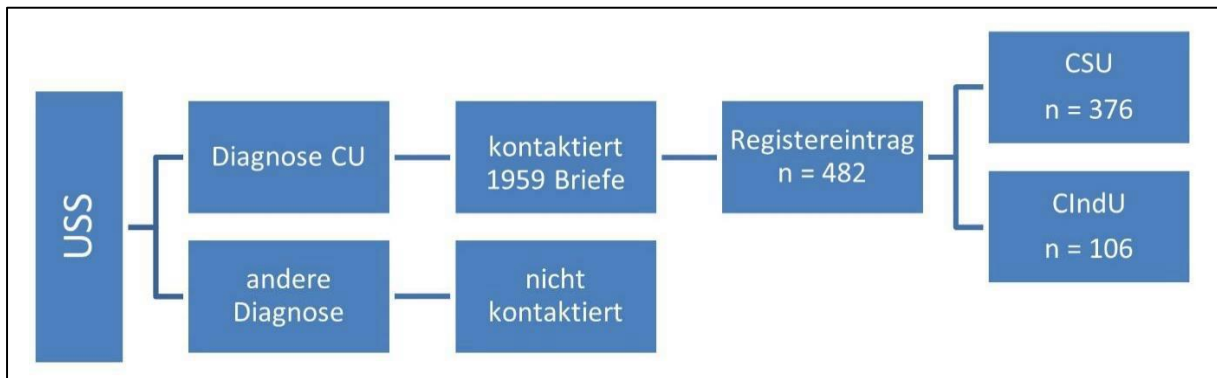


Abbildung 3: Fließschema Patient*innenrekrutierung

Die Rücklaufquote belief sich auf 24,6 %. Die für die CURE-Eingaben relevanten Informationen wurden nach vorliegender Einwilligung aus den Patient*innenakten, einschließlich vorliegendem Arztbrief, der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie und aus dem SAP-System am Campus Charité Mitte extrahiert. Alle Patient*innen mit der Diagnose einer CSU oder CIndU, von denen eine Einwilligung vorlag, wurden in die Untersuchung mit einbezogen. Am 22.11.2018 erfolgte der Datenauszug aus der CURE-Registerdatenbank als Grundlage für die vorliegende Untersuchung. Zu diesem Zeitpunkt waren 483 CU-Patient*innen des Allergie-Centrum-Charité in das Register eingetragen. Ein Eintrag wurde nicht berücksichtigt, weil sich keine Informationen darin befanden. Somit gingen die Daten von 482 CU-Patient*innen in die Analyse für die vorliegende Arbeit ein.

2.4 Eintragung in CURE

Sobald die Patient*inneneinwilligungen vorlagen, konnten die Daten aus den Patient*innenakten in CURE eingetragen werden. Auf der CURE Website befindet sich dazu ein Link, der direkt zu der Login Eingabemaske des Registers führt (50). Der Zugriff für die Dateneingabe ist passwortgeschützt. Das Register verwendet die secuTrial Software (interActive Systems Berlin) und sorgt damit für eine gute Daten- und Dokumentationsqualität. SecuTrial ermöglicht eine sichere Kommunikation über das Internet und ist darüber hinaus vollständig konform mit der 'US Food and Drug Administration' (FDA) (48, 51).

Die Datenaquise kann hiermit jederzeit online und flexibel in verschiedenen Eingabemasken erfasst werden. Die Eingabe ist übersichtlich und selbsterklärend gestaltet. Zudem öffnen sich erst nach bestimmten Einträgen erweiterte Fenster, um Fehlerquellen bei der Datenerfassung zu vermeiden.

Nachdem das aktuelle Datum, der Name und das Geburtsdatum des/der teilnehmenden Patient*in für den Ersteintrag eingegeben wurden, generiert das System automatisch einen Ausdruck für die Patientenakte mit Patient*innenpseudonym. Jeder/jede Patient*in erhielt so von dem System ein zufällig gewähltes Pseudonym, welches dann auf der Einwilligung vermerkt wurde und automatisch in der CURE-Datenbank gespeichert wird. Die o.g. personenbezogenen Daten selbst werden nicht gespeichert, sondern dienen nur für den einmalig möglichen Ausdruck für die Patientenakte im eingebenden Zentrum. Somit sind keine personenbezogenen Informationen zu den Patient*innen im Register enthalten.

Für die Erhebung der Basisdaten zum Zeitpunkt des Ersteintrages wurden umfangreiche Informationen zur Demographie und Diagnose, klinischen Daten, Triggern sowie möglichen Ursachen, weiteren Urtikariaformen, der Familienanamnese, Komorbiditäten, zu Ergebnissen von Laboruntersuchungen, zu

aktuellen und vergangenen Behandlungen sowie zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens in CURE eingetragen.

2.5 Statistische Methoden

Die Ausgabe der Patient*innendaten zur Analyse und statistischen Auswertung erfolgte als SPSS-Datei in das Programm IBM SPSS Statistics 25. Die deskriptiven Daten wurden in Form absoluter und relativer Häufigkeiten sowie unter Beschreibung von Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung (SD) dargestellt. Mit Hilfe von Kreuztabellen wurde die absolute und relative Häufigkeit möglicher Einflussfaktoren auf die Entstehung der CU (Alter, Geschlecht, Trigger) betrachtet. Die Datenanalyse erfolgte primär deskriptiv und explorativ. Statistische Vergleiche zwischen CSU- und CIndU-Betroffenen erfolgten mittels Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Test. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ angenommen. Eine Adjustierung für multiples Testen erfolgte nicht.

2.6 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche zur Erstellung dieser Arbeit wurde mit PubMed und dem Bibliotheksportal PRIMO über den VPN-Zugang der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die häufigsten Suchbegriffe waren dabei: chronic urticaria, chronic spontaneous urticaria, chronic inducible urticaria, epidemiology, guidelines, treatment und medical registries.

3 Ergebnisse

Für die vorliegende Arbeit wurden die CURE-Einträge der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin von Dezember 2015 bis August 2018 berücksichtigt. Insgesamt handelt es sich um Datensätze von 482 Patient*innen mit CSU oder CIndU. Bei Vorliegen einer CSU und CIndU im/in selben/selber Patient*in wurde die dominierende Urtikariaform als Haupturtikaria definiert und die andere Form als Zweiturtikaria oder nicht-dominierende Form.

3.1 Demographische Daten

3.1.1 Diagnosen und Geschlecht

Die Gruppe der CSU schloss 376 Patient*innen, zusammengesetzt aus 275 Frauen (73,1 %) und 101 Männern (26,9 %), ein. Der prozentuale Anteil der CSU an allen CU-Patient*innen lag bei 78,0 %. Die Gruppe der Patient*innen mit CIndU bestand zum Zeitpunkt des Registerauszugs aus 106 Betroffenen, darunter 70 Frauen (66,0 %) und 36 Männern (34,0 %, Abbildung 4). Es überwog in beiden Gruppen die Anzahl der Frauen, die an einer Urtikaria leiden. Ein statistischer Unterschied für die Geschlechterverteilung zwischen CSU und CIndU konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,152$).

Innerhalb der Gruppe mit CIndU fanden sich mit Abstand am häufigsten Patient*innen mit Urtikaria factitia ($n = 41$) und Kälteurtikaria ($n = 41$). Ihr Anteil an dem betrachteten Gesamtkollektiv lag jeweils bei 8,5 %. Danach folgten die cholinergische Urtikaria ($n = 19$; 3,9 %), Wärme- und Lichturtikaria (jeweils $n = 2$; 0,4 %) und die verzögerte Druckurtikaria ($n = 1$; 0,2 %). Insgesamt waren 22,6 % der betrachteten Patient*innen von einer CIndU betroffen.

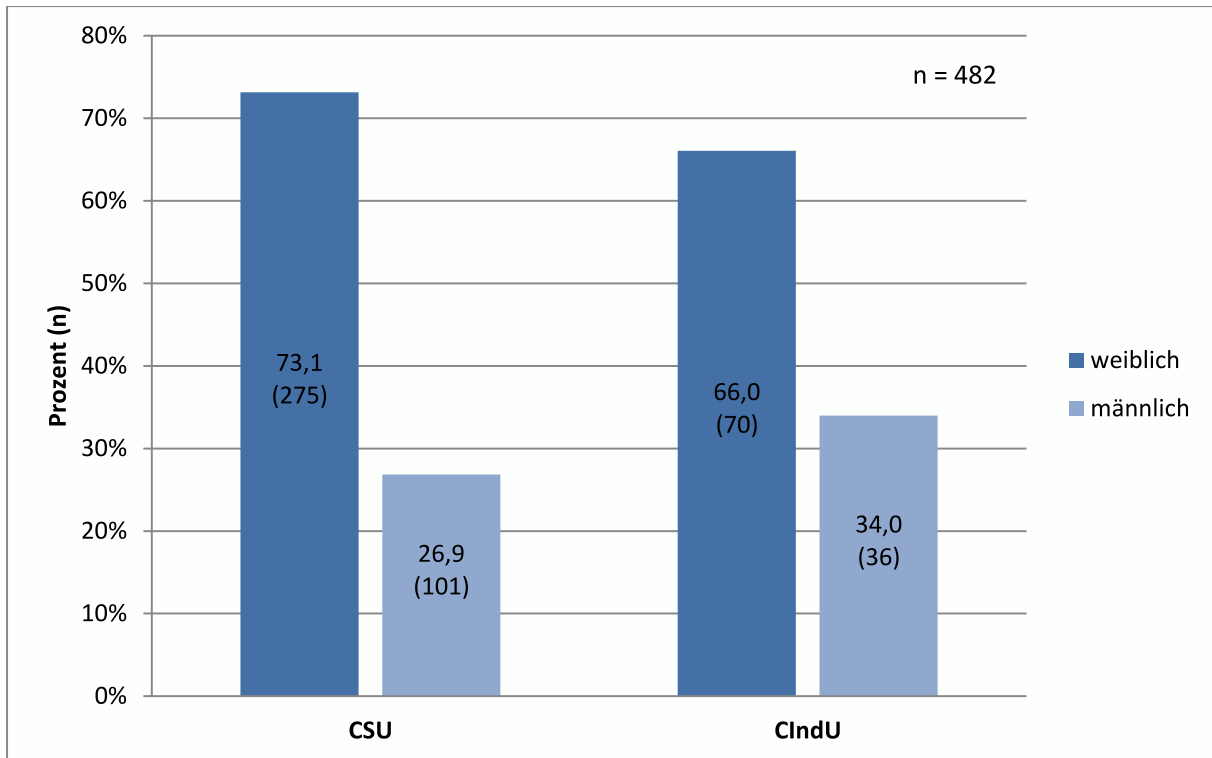


Abbildung 4: Geschlechterverteilung

3.1.2 Altersverteilung

Das mittlere Alter der eingeschlossenen CSU-Patient*innen betrug 51 Jahre (Minimum 15, Maximum 91, Median 52, SD \pm 16). Für die CIndU fiel das mittlere Alter mit 42 Jahren neun Jahre niedriger aus (Minimum 15, Maximum 80, Median 41, SD \pm 16). Der Unterschied ist, wie in Abbildung 5 dargestellt, statistisch signifikant ($p < 0,001$). 85 CSU-Patient*innen waren bei Studieneinschluss ≥ 65 Jahre alt (22,6 %). In der CIndU Gruppe waren es zehn Patient*innen (9,4 %). Daraus ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$). Die CSU-Gruppe setzte sich auch in dieser Altersgruppe überwiegend aus Frauen zusammen ($w = 69,8 \%$, $m = 30,6 \%$), während die Geschlechterverteilung in der CIndU gruppengleich verteilt war ($w = 50,0 \%$, $m = 50,0 \%$). Diese Beobachtung war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,287$).

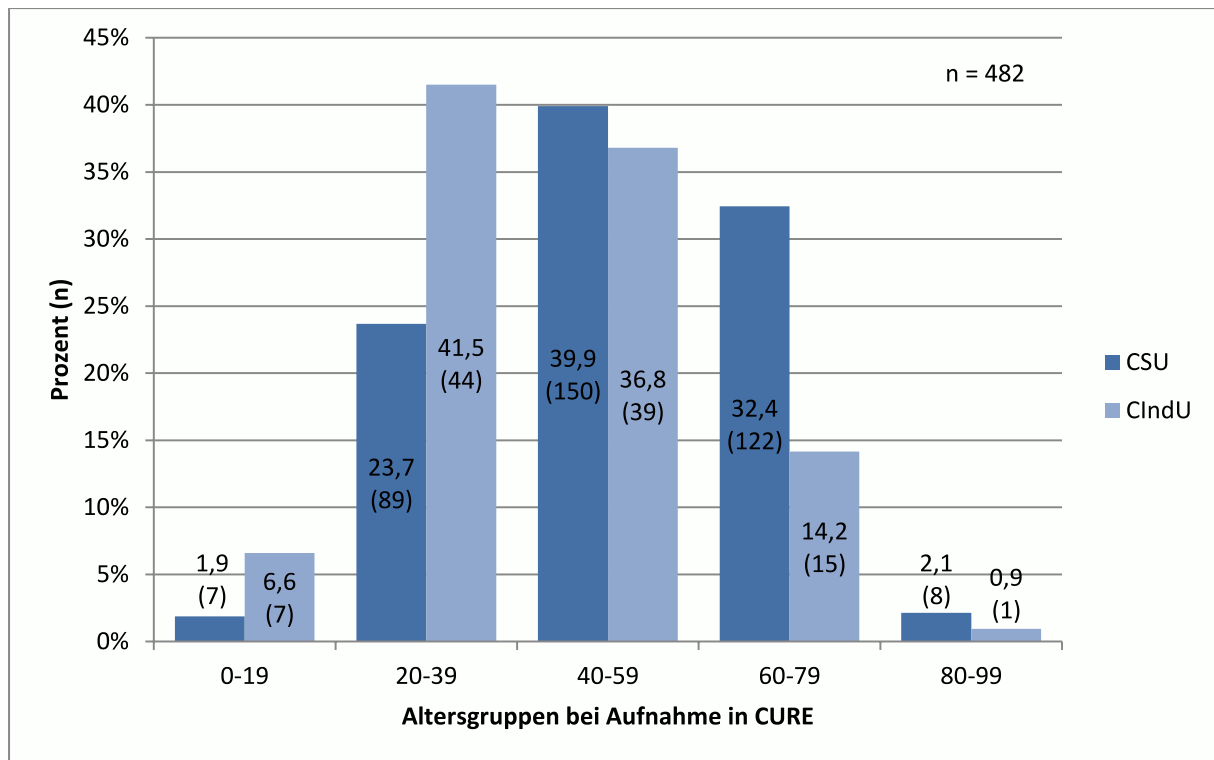


Abbildung 5: Altersverteilung bei Studieneinschluss

Das Alter der eingeschlossenen Patient*innen bei Symptombeginn ist in Abbildung 6 dargestellt. Bei einer Spannweite von 82 lag das durchschnittliche Alter in der CSU-Gruppe bei 42 Jahren (Minimum 4, Maximum 87, Median 42, SD \pm 17). Die Betroffenen der CIndU-Gruppe waren bei Symptombeginn im Schnitt 31 Jahre alt (Minimum 0, Maximum 74, Median 30, SD \pm 17) und somit im Durchschnitt 11 Jahre jünger ($p < 0,05$). 37 (9,8 %) der beobachteten CSU-Patient*innen waren bei Symptombeginn \geq 65 Jahre alt. In der CIndU-Gruppe waren es nur vier (3,8 %) Patient*innen.

Im Vergleich der drei häufigsten CIndU-Subgruppen (Tabelle 3) zeigte sich ein deutlich niedrigeres durchschnittliches Alter (Mittelwert = 21 Jahre) bei Patient*innen mit cholinergischer Urtikaria als bei Betroffenen mit Urtikaria factitia (Mittelwert = 31 Jahre) und Kälteurtikaria (Mittelwert = 35 Jahre). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Altersverteilung zwischen den drei häufigsten CIndU-Subgruppen ($p < 0,01$).

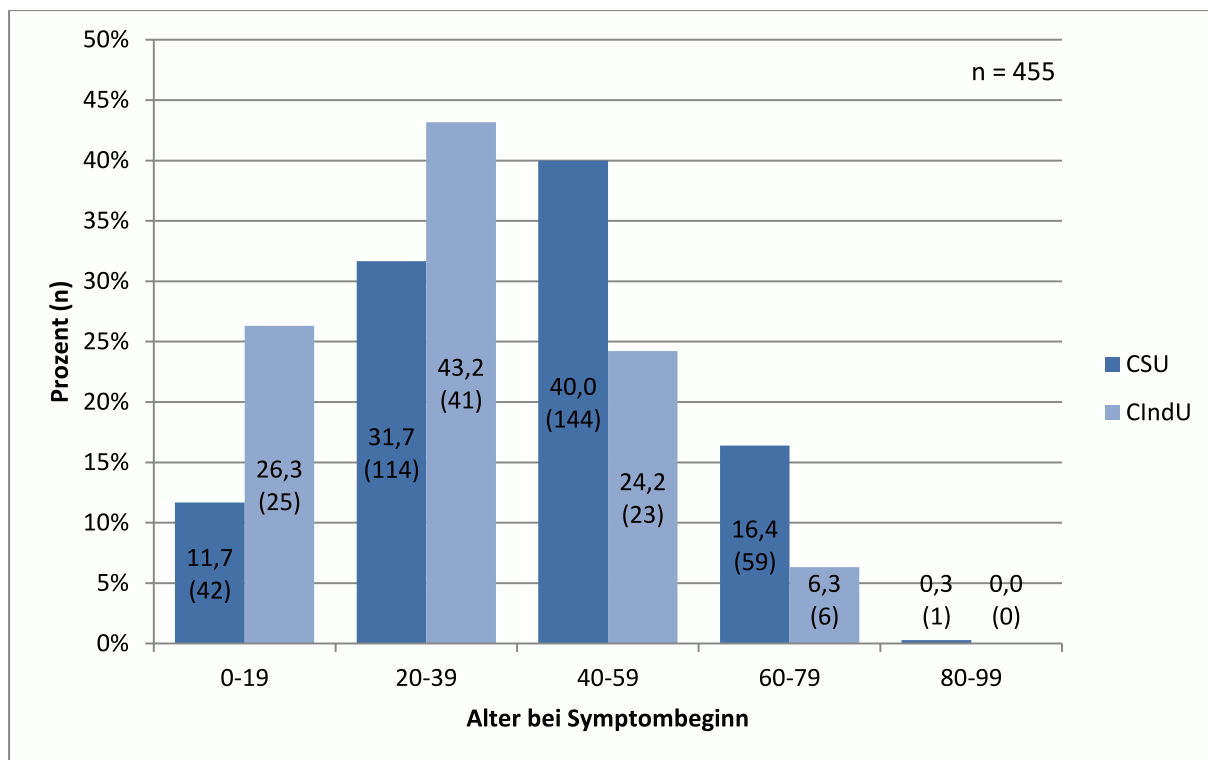


Abbildung 6: Altersverteilung beim Auftreten der ersten Urtikariasymptome

Tabelle 3: Alter bei Symptombeginn (häufigste CIndU Subgruppen)

	n (w/m)	Spann- weite	Minimum	Maximum	Median	Std.- Abweichung	Perzentile 25 50 75
Urtikaria factitia	38 (20/18)	72	0	72	28,36	17,16	21,4 28,4 48,4
Kälteurtikaria	36 (26/10)	72	1	74	35,07	17,76	21,9 35,1 45,9
Cholinergische Urtikaria	17 (13/4)	40	2	42	14,52	12,57	11,4 14,5 34,5

3.2 Klinische Daten

3.2.1 Symptombeginn

Für 455 Patient*innen war der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der Urtikariasymptome bekannt und es konnte die Krankheitsdauer bis zum Registereintrag berechnet werden. So waren die Patient*innen in der CSU-Gruppe (40 %) am häufigsten zwischen 0 und 5 Jahren von der Erkrankung betroffen. In der CIndU-Gruppe waren die meisten Patient*innen (36 %) zwischen 6 und 10 Jahren

betroffen (Abbildung 7). Bei den CSU-Patient*innen wurden die ersten Symptome im Durchschnitt mit vor neun Jahren angegeben (Minimum 2, Maximum 67, Median 6, SD \pm 9). CIndU-Patient*innen gaben die ersten Symptome mit durchschnittlich vor 11 Jahren an (Minimum 2, Maximum 34, Median 9, SD \pm 8), also im Vergleich circa zwei Jahre früher. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,01$).

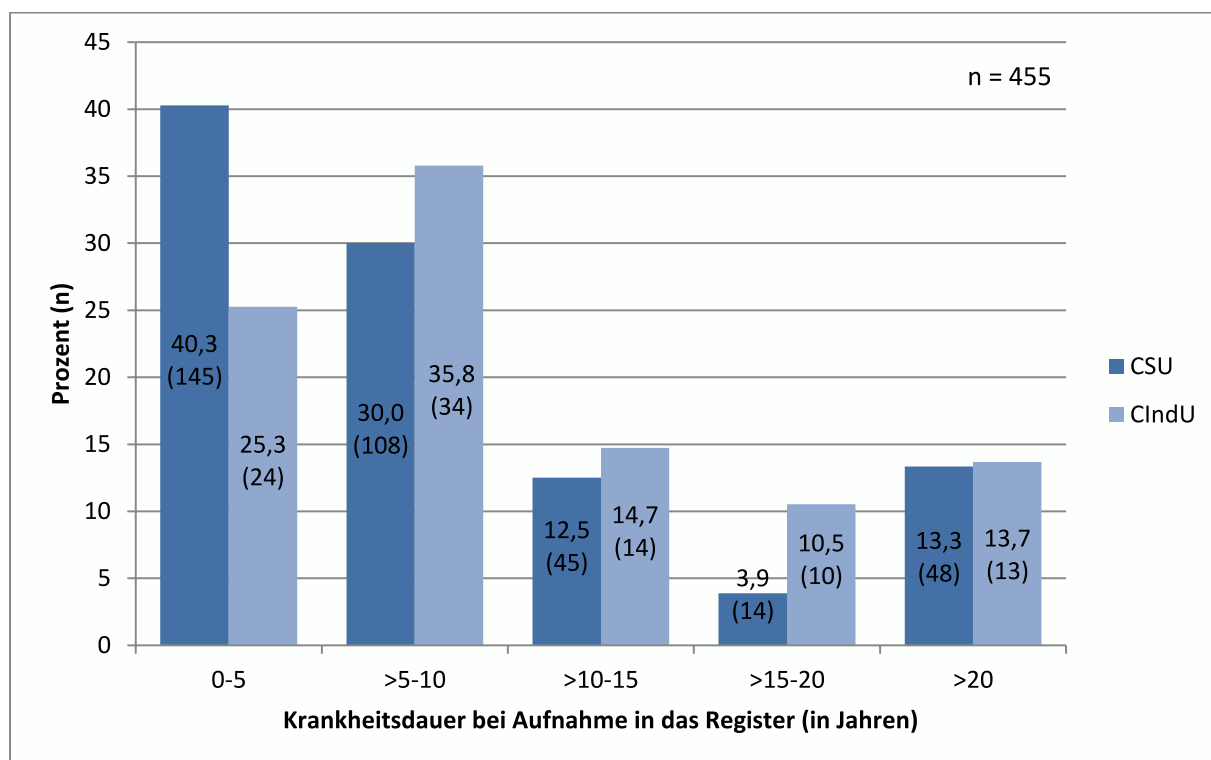


Abbildung 7: Krankheitsdauer bei Aufnahme in das Register

3.2.2 Symptomkonstellation

In Abbildung 8 ist die Symptomausprägung für beide Formen der CU dargestellt. Gefragt waren die seit Beginn der Erkrankung jemals bei den Patient*innen aufgetretenen Symptome. Bei der Mehrheit der eingeschlossenen Patient*innen mit CSU traten im Verlauf schon einmal Quaddeln und Angioödeme auf ($n = 214$; 56,9 %), wohingegen Angioödeme bei CIndU-Patient*innen seltener zu finden waren ($n = 18$; 17 %). Bei der CSU gab es drei fehlende Fälle bei denen 'unknown' und einen Fall bei dem 'rating not possible' ausgewählt wurden. Bei der CIndU waren es drei Fälle mit der Auswahl 'unknown'. Es konnte bei dieser Fragestellung ein

signifikanter Unterschied zwischen Betroffenen mit CSU und CIndU festgestellt werden ($p < 0,05$).

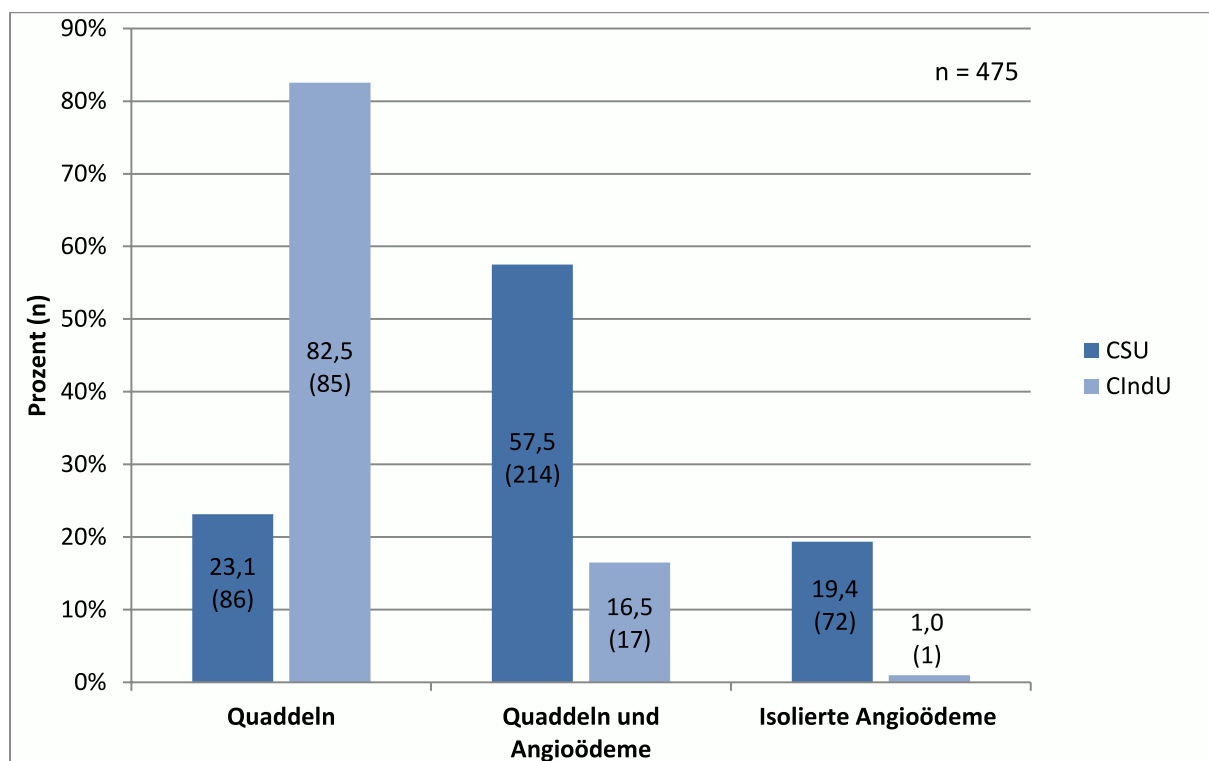


Abbildung 8: Symptomausprägung

Nur eine einzige Patientin aus der CIndU-Gruppe litt unter isolierten Angioödemem. Bei ihr lag eine Druckurtikaria vor. 17 Patient*innen mit schon einmal aufgetretenen Quaddeln und Angioödemem aus der CIndU-Gruppe setzten sich aus 10 Kälteurtikaria Patient*innen (58,8 %), vier Patient*innen mit cholinergischer Urtikaria (23,5 %), zwei Urtikaria factitia-Patientinnen (11,8 %) und einer Patientin mit Wärmeurtikaria (5,9 %) zusammen.

Tabelle 4 zeigt die Aufschlüsselung des CIndU-Kollektivs nach der vorliegenden Symptomkonstellation. Für zwei Patientinnen mit Kälteurtikaria (4,9 %) und einen Patienten mit Urtikaria factitia (2,4 %) konnte keine Aussage zur genauen Symptomatik getroffen werden.

Bezogen auf die Geschlechterverteilung konnten für die Symptomausprägungsmuster 'Quaddeln' und 'Quaddeln und Angioödeme' zwischen CSU- und CIndU-

Patient*innen keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden ($p = 0,061$ und $p = 0,768$). Es überwog jeweils die weibliche Population. Aufgrund der geringen Fallzahl für die Symptomausprägung 'Isolierte Angioödeme' in der Gruppe der CIndU, konnte in dieser Kategorie keine Aussage zu einem möglichen Unterschied der Geschlechterverteilung zwischen beiden Gruppen gemacht werden.

Tabelle 4: Symptomkonstellation von CIndU-Subtypen

		Quaddeln	Quaddeln + Angioödeme	Angioödeme	p
Urtikaria factitia	n	38	2	0	< 0,05
	%	95,0	5,0	0,0	
Kälteurtikaria	n	29	10	0	0,099
	%	74,4	25,6	0,0	
Cholinergische Urtikaria	n	15	4	0	0,605
	%	78,9	21,1	0,0	
Druckurtikaria	n	0	0	1	-
	%	0,0	0,0	100,0	
Wärmeurtikaria	n	1	1	0	-
	%	50,0	50,0	0,0	
Solarurtikaria	n	2	0	0	-
	%	100,0	0,0	0,0	

3.2.3 Urtikariasymptome in den letzten vier Wochen

In der CSU-Gruppe gaben 102 Patient*innen (32 %), davon 79 Frauen und 23 Männer an von täglichen Quaddeln und oder Angioödemem betroffen zu sein. In der Gruppe der CIndU waren 14 Patient*innen (23,3 %), davon 8 Frauen und 6 Männer von täglichen Symptomen betroffen (Abbildung 9). Für 103 Patient*innen lagen keine Informationen vor (CSU = 57, CIndU = 46). Ein statistischer Unterschied zwischen CSU- und CIndU-Patient*innen konnte weder für das Auftreten täglicher Symptome ($p = 0,183$), noch für die Geschlechterverteilung bei täglichen Symptomen ($p = 0,111$) festgestellt werden.

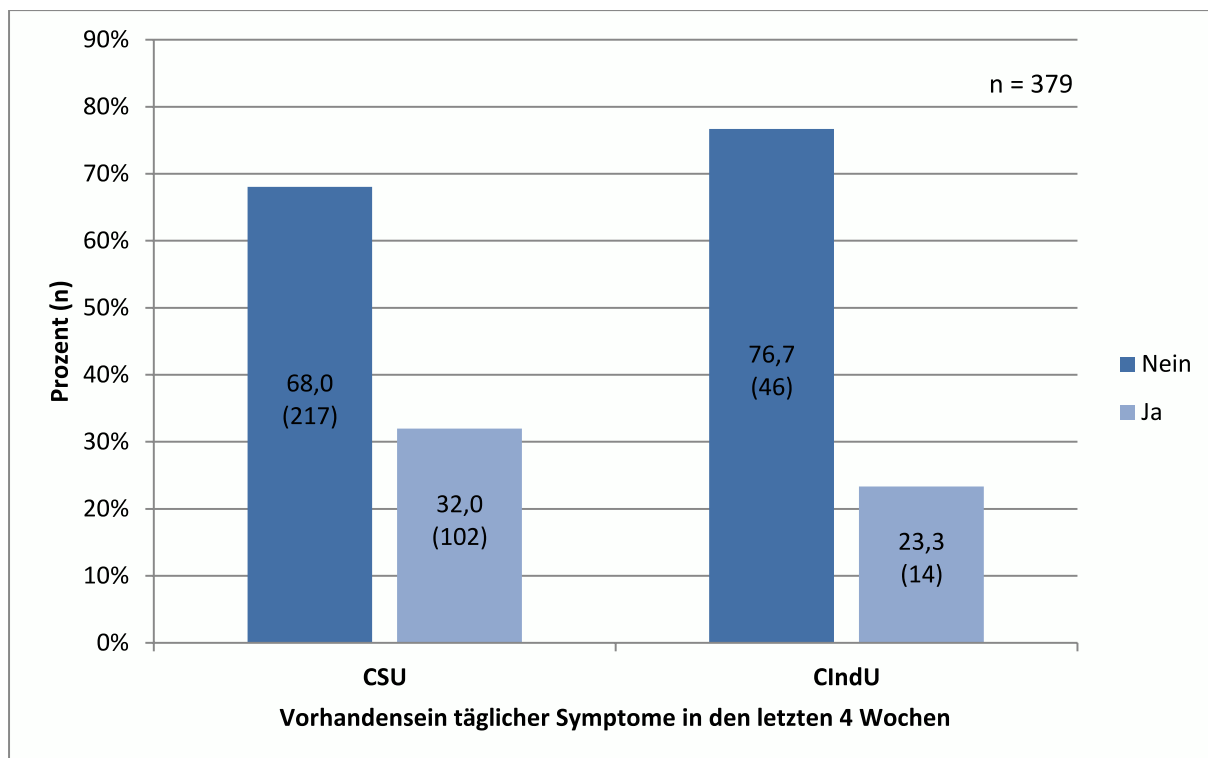


Abbildung 9: Tägliche Symptome in den letzten vier Wochen

Tabelle 5 beschäftigt sich mit der Symptomausprägung von Patient*innen mit täglichen versus nicht täglichen Beschwerden. Die meisten Patient*innen aus der CSU-Gruppe litten in den letzten vier Wochen an Quaddeln und Angioödemen (68,3 %), wohingegen in der CIndU-Gruppe hauptsächlich das alleinige Auftreten von Quaddeln dokumentiert war (64,3 %). Der Unterschied in der Verteilung der Symptomausprägung war statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 5: Symptomausprägung in den letzten vier Wochen, stratifiziert nach Symptommhäufigkeit

		Quaddeln		Quaddeln +Angioödeme		Angioödeme		p
		CSU	CIndU	CSU	CIndU	CSU	CIndU	
tägliche Symptome	n	30	9	69	5	2	-	< 0,05
	%	29,7	64,3	68,3	35,7	2,0	-	
⊖ täglichen Symptome	n	39	41	116	3	62	-	< 0,001
	%	18	93,2	53,5	6,8	28,6	-	

In der Patient*innengruppe, die keine täglichen Symptome zeigten, fanden sich im Vergleich zur Gruppe mit täglichen Symptomen mehr Betroffene, die ausschließlich an Angioödemen litten (28,6 %), wohingegen das alleinige Auftreten von Quaddeln

seltener war (18 %). Verglichen mit der CIndU-Gruppe ergab sich auch hier ein signifikanter Unterschied für die Verteilung der Symptomausprägung ($p < 0,001$). Angioödeme traten in dieser CIndU-Untergruppe bei nur drei Patientinnen (6,8 %) auf. Für zwei Patientinnen der CIndU-Gruppe fehlte die Information zur Symptomatik bei nicht täglichen Beschwerden. Für tägliche Beschwerden fehlte eine Information über die Symptomatik in der CSU-Gruppe.

3.2.4 Urtikariaaktivität in den letzten vier Wochen

Die Aktivität der Urtikaria in den letzten vier Wochen wird in CURE mit den globalen Einordnungen 'keine', 'mild', 'moderat' und 'schwer' dokumentiert, wie in Abbildung 10 dargestellt. 47 % ($n = 178$) der Patient*innen in der CSU-Gruppe hatten eine moderate oder schwere Aktivität der Urtikaria in den letzten vier Wochen. In der CIndU-Gruppe waren es 48 % ($n = 51$). Keine Krankheitsaktivität in den letzten vier Wochen hatten in der Gruppe der CSU 21 % ($n = 79$). Bei der CIndU waren es dahingegen nur 7,5 % ($n = 8$). Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ($p < 0,001$).

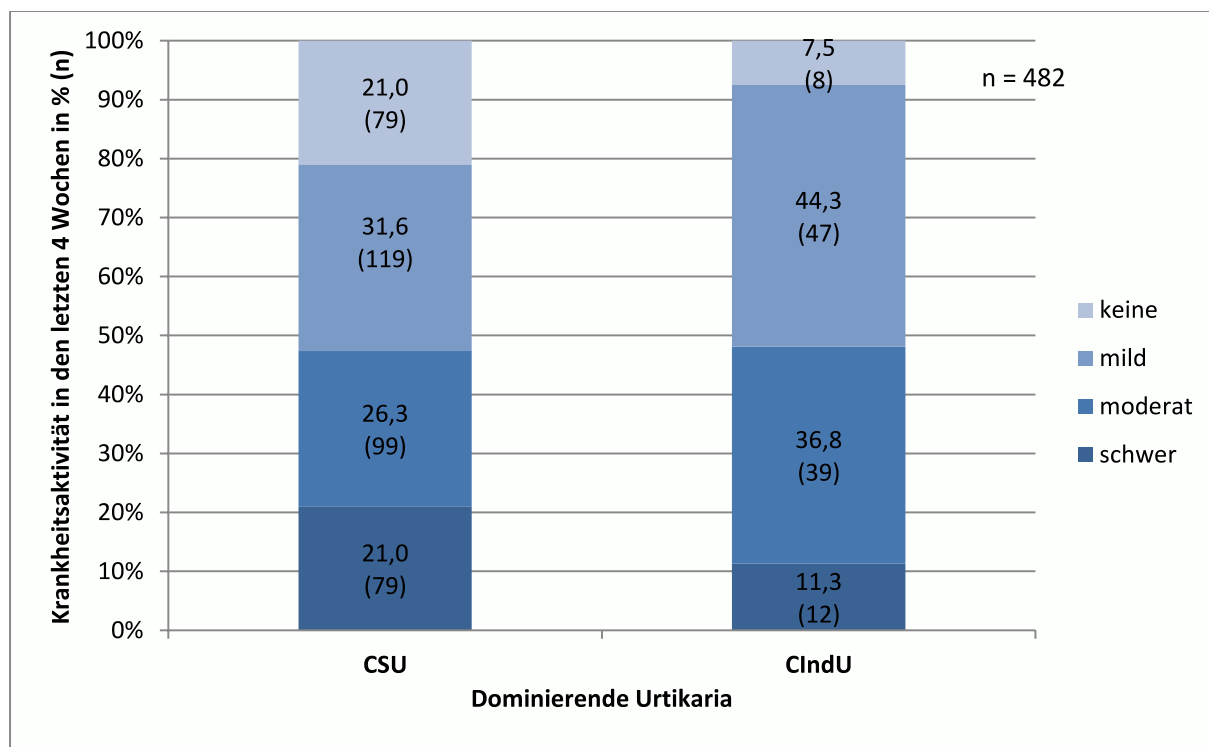


Abbildung 10: Krankheitsaktivität in den letzten 4 Wochen (globale Einschätzung)

Auffällig war außerdem, dass in der Gruppe der CIndU-Patient*innen mit milder oder keiner Krankheitsaktivität bei über 90 % (n = 48) ausschließlich Quaddeln auftraten. Mit zunehmender Schwere der Erkrankung war die Zahl der Patient*innen mit Angioödemen höher (27,5 %, n = 14 bei moderater + schwerer Krankheitsaktivität). In der CSU-Gruppe konnte dies nicht beobachtet werden.

Für den Vergleich der Urtikariaaktivität der letzten vier Wochen und der Symptomausprägung wurden die Angaben 'keine + mild' sowie 'moderat + schwer' zusammengefasst (Tabelle 6). Im Ergebnis zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patient*innen mit CSU und CIndU ($p < 0,05$).

Tabelle 6: Krankheitsaktivität in den letzten 4 Wochen und Symptomausprägung

Krankheits- aktivität		Quaddeln		Quaddeln + Angioödeme		Angioödeme		p
		CSU	CIndU	CSU	CIndU	CSU	CIndU	
keine + mild	n	40	48	111	4	46	0	< 0,001
	%	20,3	92,3	56,3	7,7	23,4	0,0	
moderat + schwer	n	46	37	103	13	26	1	< 0,001
	%	26,3	72,5	58,9	25,5	14,9	2,0	

Aufgeschlüsselt betrachtet konnte für die Krankheitsaktivität 'schwer' kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,079$). Bei geringer Fallzahl der CIndU-Gruppe in dieser Kategorie (n = 12), traten hier verhältnismäßig viele kombinierte 'Quaddeln + Angioödeme' bei CIndU-Patient*innen auf (41,7 %, s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Krankheitsaktivität in Abhängigkeit von CU-Unterform und Symptomkonstellation

Krankheitsaktivität		Symptome						p
		Quaddeln		Quaddeln + Angioödeme		Angioödeme		
		CSU	CIndU	CSU	CIndU	CSU	CIndU	
keine	n	12	6	49	2	18	0	< 0,05
	%	15,2	75,0	62,0	25,0	22,8	0,0	
mild	n	28	42	62	2	28	0	< 0,05
	%	23,7	95,5	52,5	4,5	23,7	0,0	
moderat	n	27	30	47	8	23	1	< 0,001
	%	27,8	76,9	48,5	20,5	23,7	2,6	
schwer	n	19	7	56	5	3	0	0,079
	%	24,4	58,3	71,8	41,7	3,8	0,0	

3.2.5 Auslöser und Aggravationsfaktoren

Von 482 Patient*innen im Register war für lediglich 45 Patient*innen eine Information über mögliche auslösende Faktoren der Erkrankung dokumentiert (aus Patientensicht). Angaben zu möglichen Aggravationsfaktoren lagen für 157 Patient*innen vor. Die häufigsten genannten Antworten sind in Tabelle 8 dargestellt. Dabei waren Mehrfachantworten möglich. Signifikante Unterschiede wurden zwischen beiden Gruppen (CSU und CIndU) nicht identifiziert.

Tabelle 8: mögliche Auslöser und Aggravationsfaktoren für Urtikaria

Faktoren ^a	Auslöser					Aggravationsfaktoren				
	CSU n = 38		CIndU n = 7		p	CSU n = 136		CIndU n = 21		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Infektion	10	26,3	2	28,6	1,000	30	22,1	1	4,8	0,078
Medikation	19	50,0	2	28,6	0,422	47	34,6	3	14,3	0,063
Stress	5	13,2	2	28,6	0,296	42	30,9	9	42,9	0,275
Nahrungsmittel	6	15,8	2	28,6	0,590	63	46,3	9	42,9	0,767

^a Mehrfachantworten für Auslöser und Aggravationsfaktor waren möglich

3.2.6 Begleitende Urtikaria

In CURE wird neben der dominierenden Urtikariaform zusätzlich für jeden/jede Patient*in nach weiteren diagnostizierten Urtikariaformen, aktuell oder in der Vergangenheit, gefragt. Eine weitere Urtikariaform war für 13,5 % der Patient*innen mit dominierender CSU dokumentiert und für 16,3 % der primär von CIndU betroffenen (Abbildung 11). Ein signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,493$). Die Antwortmöglichkeit 'unknown' wurde für 42 Patient*innen (8,7 %) gewählt (CSU $n = 28$; 7,4 % | CIndU $n = 14$; 13,2 %).

In Bezug auf die Geschlechterverteilung von Patient*innen mit dominierender CSU und weiterer dokumentierter Urtikariaform und Patient*innen mit dominierender CIndU und weiterer dokumentierter Urtikariaform konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,095$), wobei aufgefallen war, dass 78,7 % der CSU-Gruppe weiblich waren ($n = 37$). In der CIndU-Gruppe waren mit 53,3 % ($n = 8$) weniger Frauen von einer weiteren Urtikaria betroffen.

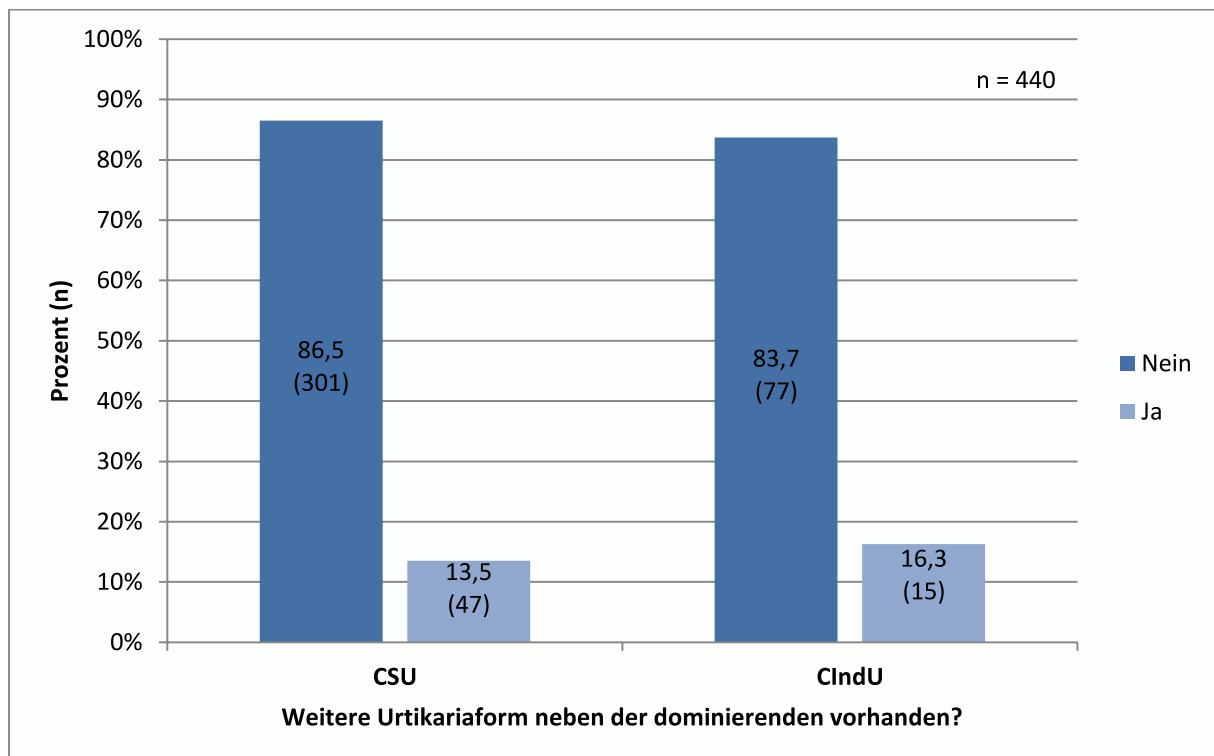


Abbildung 11: Vorkommen einer weiteren Urtikariaform im selben/selber Patient*in

Mit einer Spannweite von 71 Jahren lag das mittlere Alter in der CSU-Gruppe bei 44,8 Jahren (Minimum 18, Maximum 89, Median 44, SD \pm 17,0). Das durchschnittliche Alter der CIndU-Patient*innen mit begleitender Urtikaria war mit 41,4 Jahren drei Jahre jünger (Spannweite 60, Minimum 16, Maximum 76, Median 43, SD \pm 15,3). Eine statistische Signifikanz ergab sich daraus nicht.

Hinsichtlich der Dauer der Erkrankung ergab sich kein wesentlicher Unterschied zwischen Patient*innen mit zweiter Urtikaria Diagnose ($p = 0,759$). CSU-Patient*innen waren auch hier durchschnittlich 9 ± 8 Jahre (SD) von der Urtikaria betroffen, CIndU-Patient*innen 11 ± 8 Jahre (SD).

CSU-Patient*innen mit weiterer Urtikariadiagnose waren zum größten Teil von Urtikaria factitia betroffen ($n = 27$; 57,4 %). Darauf folgte die Druckurtikaria mit 14 betroffenen Patient*innen (29,8 %). Weitere Diagnosen waren die cholinergische Urtikaria ($n = 3$; 6,4 %), die Kälteurtikaria ($n = 2$; 4,3 %) und die Lichturtikaria ($n = 1$; 2,1 %).

In der CIndU-Gruppe wurde bei Dreiviertel der Patient*innen mit weiterer Urtikariadiagnose ($n = 11$; 73,3 %) eine CSU diagnostiziert. Ein Viertel der Patient*innen litt an einer weiteren CIndU-Form ($n = 4$; 26,7 %).

3.3 Labordiagnostik

3.3.1 Erhöhte Entzündungswerte

CURE dokumentiert beim Basiseintrag, ob bis zu diesem Zeitpunkt jemals im Verlauf der CU Entzündungswerte bestimmt wurden, um nach einer systemischen Entzündungsreaktion im Rahmen der Urtikaria zu suchen (Leukozytenzahl, CRP oder BSG). Ist dieses geschehen wird abgefragt, ob diese jemals im Verlauf der Urtikaria erhöht waren. Im Datensatz der vorliegenden Arbeit fand sich für 296 der 482 Patient*innen eine Information zu Entzündungswerten. Wie in Abbildung 12 zu sehen ist, zeigten sich erhöhte Entzündungsparameter häufiger in der CSU-Gruppe.

Es fiel außerdem auf, dass das CRP im Vergleich zur Leukozytenzahl insgesamt häufiger erhöht war (CRP 59,7 %, Leukozyten 23,9 %). Ein statistischer Unterschied zwischen CSU und CIndU konnte für das Auftreten erhöhter CRP Werte festgestellt werden ($p < 0,05$). Der Unterschied für eine erhöhte Leukozytenzahl war dahingegen nicht signifikant ($p = 0,083$). Auf die nähere Betrachtung der BSG wurde aufgrund einer zu geringen Fallzahl verzichtet.

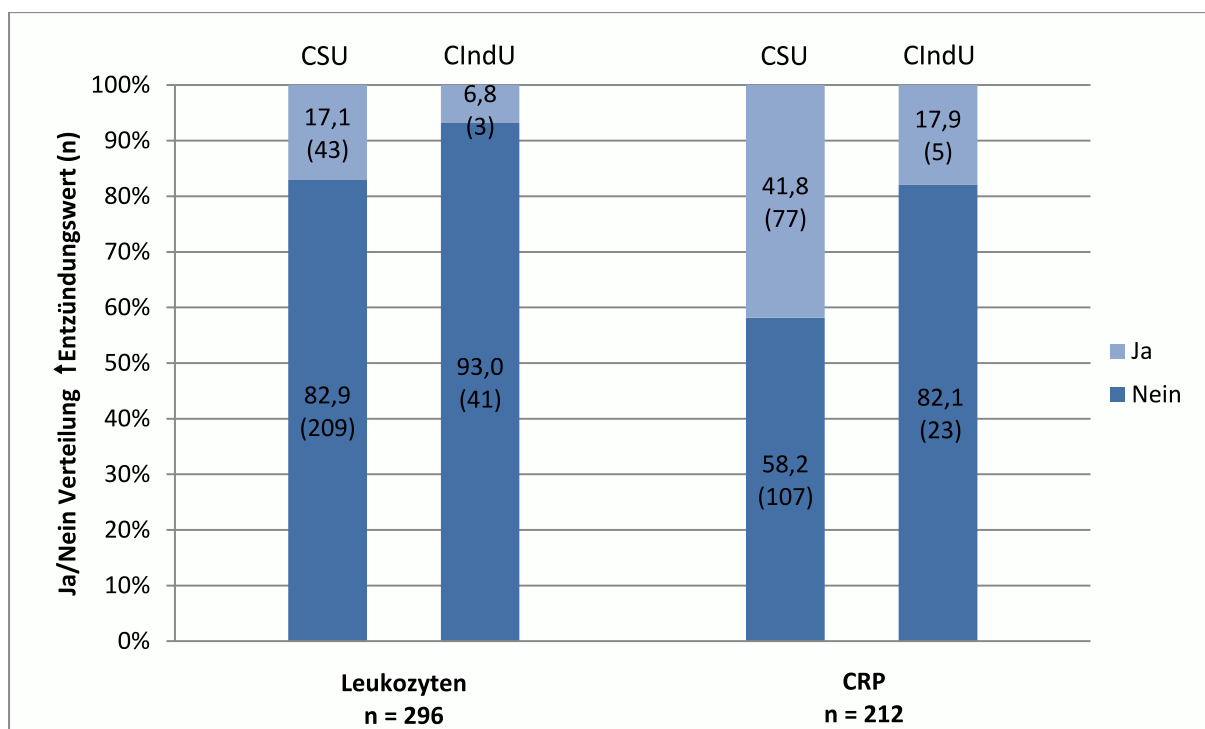


Abbildung 12: erhöhte Entzündungswerte bei Labordiagnostik

Abbildung 13 vergleicht die Symptomausprägung der CSU-Patient*innen bei erhöhten oder nicht erhöhten Entzündungswerten. Trotz nicht signifikanter Ergebnisse bei dem Vergleich entweder der Leukozyten oder des CRP mit der Symptomausprägung ($p = 0,474$ und $p = 0,604$) fällt auf, dass der Anteil der Angioödeme bei erhöhten Entzündungswerten jeweils größer war, als bei nicht erhöhten Werten.

Auch in der CIndU-Gruppe wurden prozentual mehr Angioödeme bei Patient*innen beobachtet, die im Verlauf ihrer Erkrankung einen erhöhten Entzündungswert in den Akten vermerkt hatten (Abbildung 13). Wegen der insgesamt zu geringen

Fallzahl der CIndU-Patient*innen mit erhöhten Entzündungswerten (Leukozyten = 3; CRP = 5) wurde auf den statistischen Vergleich verzichtet.

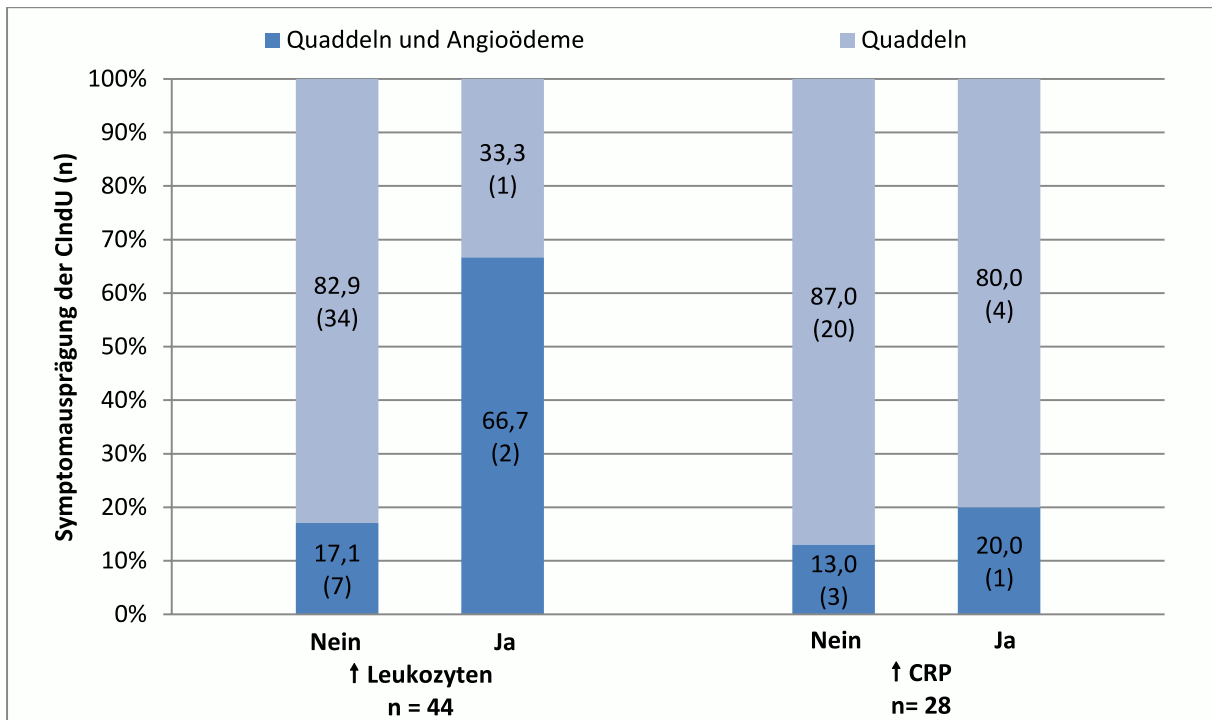


Abbildung 13: Symptomausprägung der CIndU bei erhöhtem Entzündungswert

Die Krankheitsaktivität bei erhöhtem CRP konnte für 77 CSU-Patient*innen und CIndU-Patient*innen festgestellt werden. Tabelle 9 verdeutlicht die geringen Unterschiede zwischen den zusammengefassten Krankheitsaktivitäten 'keine + mild' und 'moderat + schwer' innerhalb der jeweiligen Gruppe (CSU oder CIndU). Die Unterschiede waren nicht signifikant. Zu beachten ist, dass es sich bei dem erhöhten CRP um einen Wert handelte, der zwar im Laufe der CU-Erkrankung auftrat, jedoch nicht zwingend zur gleichen Zeit wie die Krankheitsaktivität erfasst wurde.

Tabelle 9: Krankheitsaktivität und CRP Bestimmung

	CRP ^c	keine + mild ^a		moderat + schwer ^b		p
		n	%	n	%	
CSU	ja	38	49,4	39	50,6	0,689
	nein	56	52,3	51	47,7	
CIndU	ja	3	60,0	2	40,0	1,000
	nein	13	56,5	10	43,5	

^a Die Krankheitsaktivitäten beziehen sich auf die letzten 4 Wochen, keine + mild für die Darstellung zusammengefasst, ^b Krankheitsaktivität der letzten 4 Wochen, moderat + schwer zusammengefasst, ^c Es handelt sich um einen CRP-Wert, der jemals im Verlauf der CU bestimmt wurde

3.4 Therapie

3.4.1 Aktuelle Medikation

Für insgesamt 404 der 482 untersuchten Patient*innen war im CURE-Baselineeintrag die Einnahme von Medikamenten zur Behandlung ihrer Urtikaria dokumentiert. 353 Patient*innen nahmen täglich Urtikariamedikamente zu sich (CSU = 276, CIndU = 77) und 51 Patient*innen nur bei Bedarf (CSU = 40, CIndU = 11).

Tabelle 10: Medikation der letzten vier Wochen (bei Baseline)

Medikation	CSU		CIndU		p
	n	%	n	%	
Keine	60	16,7	18	18,0	0,621
nsH ₁ -AH (Normaldosis) ^a	90	25,1	32	32,0	0,125
nsH ₁ -AH (Hochdosis) ^b	110	30,6	34	34,0	0,439
Omalizumab	47	13,1	9	9,0	0,283
systemische Steroide ^c	16	4,5	1	1,0	0,137
andere Medikation ^d	36	10,0	6	6,0	0,226
Gesamt	359	100	100	100	0,260

^a 49 Bedarfsmedikationen ausgeschlossen (CSU = 38, CIndU = 11), ^b 7 Bedarfsmedikationen ausgeschlossen (CSU = 6, CIndU = 1), ^c bestehend aus: Kurzzeittherapie bis zu 10 Tagen (CSU = 4, CIndU = 1), kontinuierliche Therapie (CSU = 12); Bedarfsmedikation ausgeschlossen (CSU = 9, CIndU = 1), ^d 10 Bedarfsmedikationen ausgeschlossen (CSU = 8, CIndU = 2)

Sowohl in der CSU- als auch in der CIndU-Gruppe war zu beobachten, dass die Patient*innen häufiger hochdosierte als normaldosierte nsH₁-AH einnahmen (Tabelle 10). In der CIndU-Gruppe war der Anteil mit Hochdosistherapie 34,0 % und in der CSU-Gruppe 30,6 %. In der Häufigkeit folgten dahinter die

Normaldosisbehandlung (CSU 25,1 %, CIndU 32,0 %). Eine Therapie mit Omalizumab war für jeden zehnten CSU-Betroffenen dokumentiert (13,1 %) und für 9,0 % der CIndU-Patient*innen. Systemische Steroide wurden häufiger als Therapie bei CSU-Patient*innen notwendig. 12 Patient*innen (75 %) nahmen sie kontinuierlich und 4 als Kurzzeittherapie (25 %). Der Anteil lag insgesamt bei 4,5 % im Gegensatz zu 1,0 % in der CIndU-Gruppe (eine Patientin als Kurzzeittherapie). Für keine der betrachteten häufig eingesetzten Therapieoptionen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patient*innen mit CSU und CIndU (Tabelle 10).

42 Patient*innen des Registers nahmen täglich Medikamente der Kategorie 'andere Medikation' ein. Der größte Anteil bestand in beiden Gruppen aus einer Kombinationstherapie aus nsH₁-AH und Leukotrienantagonisten, die jeweils von 17 CSU-Patient*innen und 4 CIndU-Patient*innen eingenommen wurden (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Andere Medikation

Medikation	CSU		CIndU	
	n	%	n	%
nsH ₁ -AH + Leukotrienantagonist	17	47,2	4	66,6
sH ₁ -AH Normaldosis ^a	1	2,8	0	0
nsH ₁ -AH + H2-AH ^b	3	8,3	0	0
nsH ₁ -AH + Leukotrienantagonist + H2-AH	7	19,4	0	0,0
systemische Antibiotikatherapie	0	0,0	1	16,7
Ciclosporin	1	2,8	0	0,0
Dapson	1	2,8	0	0,0
autologe Serumtherapie	1	2,8	0	0,0
weitere Medikation ^{c,d}	5	13,9	1	16,7
Gesamt	36	100	6	100

^a 3 Bedarfsmedikationen ausgeschlossen (3 CSU); ^b 1 Bedarfsmedikation ausgeschlossen (1 CIndU); ^c 6 Bedarfsmedikationen ausgeschlossen (5 CSU, 1 CIndU); ^d Einträge weitere Medikation CSU: 1 Chiaöl; 1 Cortison Nasenspray; 1 Leukotrienantagonist; 1 Pseudoallergene Diät; 1 Synerga | CIndU: 1 Cortison topisch, Optiderm

3.4.2 Therapieansprechen und -verträglichkeit

Der Behandlungserfolg der dokumentierten Therapien (in den letzten vier Wochen) erfolgt in CURE mit den Optionen 'kein Ansprechen', 'Symptombesserung < 90 %' und 'Symptombesserung > 90 %'. Zusätzlich gab es die Möglichkeit 'unknown' auszuwählen.

Für nsH₁-AH in Normaldosis war bei über 50 % der Behandelten in beiden Gruppen eine Symptombesserung > 90 % dokumentiert. Von den Patient*innen, die eine höhere Dosierung einnahmen sprachen in der CSU-Gruppe 31,4 % (n = 33) und in der CIndU-Gruppe 24,1 % (n = 7) komplett auf die Therapie an (Symptombesserung > 90 %). Die Verteilung der Ansprechraten für die in Abbildung 14 dargestellten Therapiestrategien zeigten jeweils keinen Unterschied zwischen Patient*innen mit dominierender CSU und CIndU. Eine detaillierte Darstellung des Ansprechens auf verschiedenen nsH₁-AH Dosierungen findet sich in Tabelle 12.

Tabelle 12: nsH₁-AH-Hochdosierung und Ansprechen auf die Therapie

nsH ₁ -AH Dosierung	Symptombesserung > 90%		Symptombesserung < 90%		kein Ansprechen		p	
	CSU	CIndU	CSU	CIndU	CSU	CIndU		
1x ^a	n	40	20	23	10	16	1	0,070
	%	50,6	64,5	29,1	32,3	20,3	3,2	
2x ^b	n	16	4	18	9	11	1	0,231
	%	35,6	28,6	40,0	64,3	24,4	7,1	
3x ^c	n	5	0	4	2	2	1	-
	%	45,5	0,0	36,4	66,7	18,2	33,3	
4x ^d	n	12	3	14	6	19	3	0,461
	%	26,7	25,0	31,1	50,0	42,2	25,0	

^a 36 Bedarfsmedikationen ausgeschlossen, ^b 4 Bedarfsmedikationen ausgeschlossen, ^c 1 Bedarfsmedikationen ausgeschlossen, ^d 2 Bedarfsmedikationen ausgeschlossen

Es konnte auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Omalizumab hatte im Vergleich zu den anderen betrachteten Behandlungsoptionen einen höheren Behandlungserfolg in beiden Gruppen. Mit

76,7 % der CSU-Patient*innen und 88,9 % der CIndU-Patient*innen erreichte die Mehrzahl der mit Omalizumab Therapierten eine Symptombesserung > 90 %.

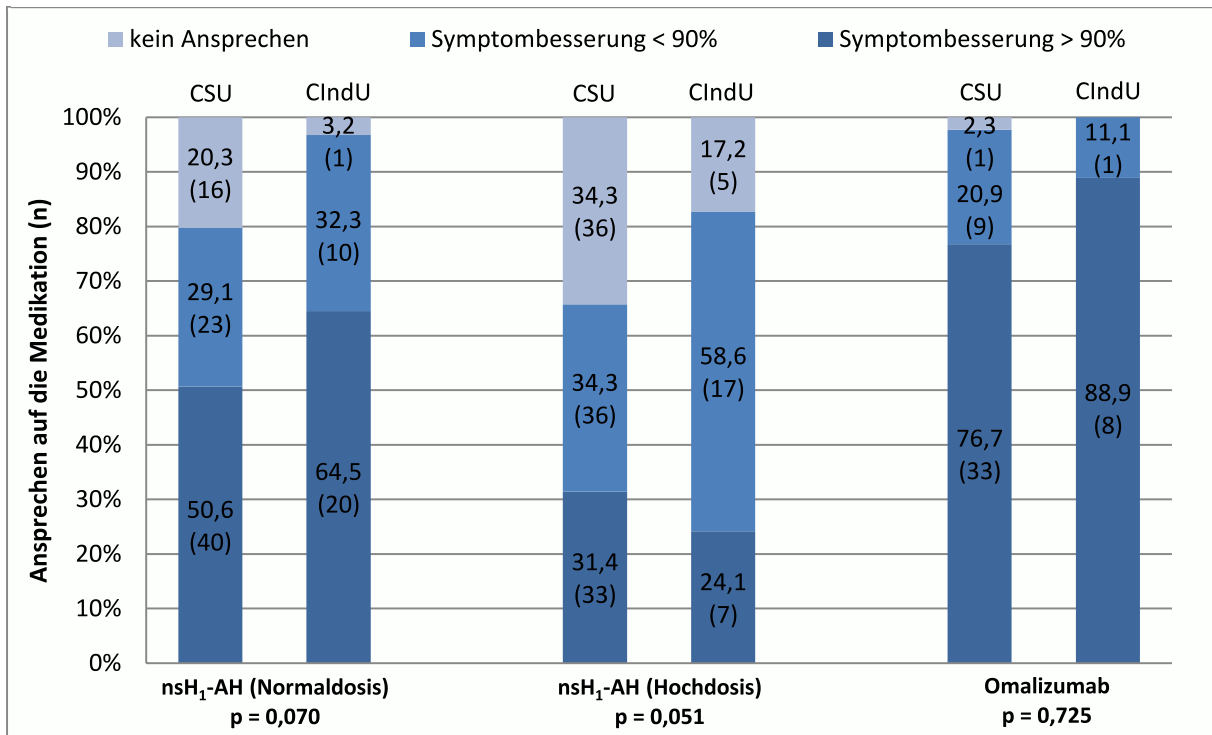


Abbildung 14: Ansprechen auf die Therapie in den letzten vier Wochen, n = 296

Die Verträglichkeit der Urtikaria Therapie in den letzten vier Wochen war für 158 Patient*innen im betrachteten Datensatz dokumentiert. Die Verträglichkeit der nsH₁-AH in Normaldosis war in der CSU- und CIndU-Gruppe verglichen mit den höher dosierten Antihistaminika etwas schlechter. Für fast die Hälfte der CIndU-Patient*innen (46,2 %) war eine schlechte Verträglichkeit für eine Therapie mit nsH₁-AH beschrieben. In der CSU-Gruppe waren es circa ein Drittel der Patient*innen. Die beste Verträglichkeit zeigte, in beiden Gruppen, die Therapie mit Omalizumab (Abbildung 15). Signifikante Unterschiede konnten weder für das Ansprechen noch für die Verträglichkeit zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

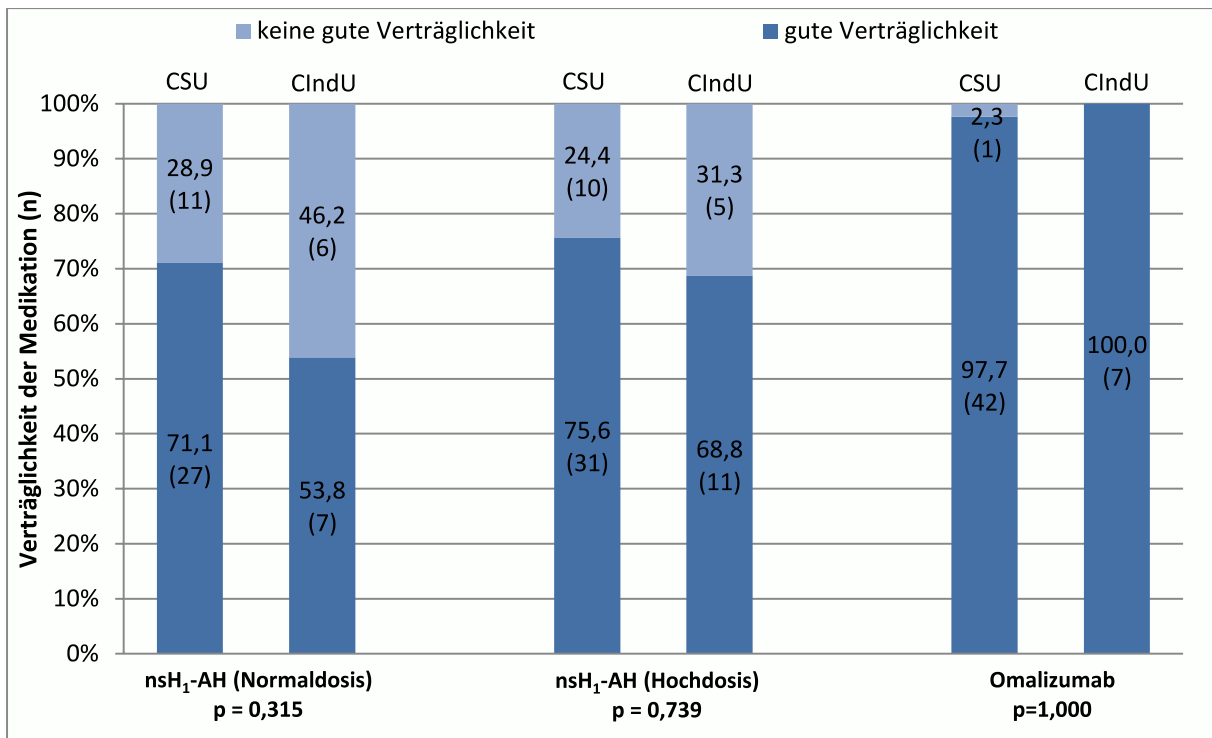


Abbildung 15: Verträglichkeit der Therapie in den letzten vier Wochen, n=158

3.5 Nutzung des Gesundheitssystems

3.5.1 Rettungsstellen- und Krankenhausbesuche

In den 12 Monaten vor Baseline war für 40 (12,5 %) der eingeschlossenen Patient*innen mit CSU ein Aufsuchen einer Rettungsstelle (RTS) aufgrund urtikarieller Beschwerden dokumentiert. In der CIndU-Gruppe ergab sich die Notwendigkeit eines Rettungsstellenbesuchs nur bei zwei Patient*innen (2 %) und damit statistisch signifikant seltener ($p < 0,01$).

Die Ergebnisse für Krankenhausaufenthalte in den letzten 12 Monaten vor Baseline sahen ähnlich aus. 43 CSU-Patient*innen wurden mit Urtikariasymptomen in einem Krankenhaus (KH) stationär behandelt. In der Gruppe der CIndU-Betroffenen waren es nur zwei (Abbildung 16) und damit auch hier statistisch signifikant weniger ($p < 0,001$).

Rettungsstellenbesuche waren im Gegensatz zu den Krankenhausaufenthalten Akutvorstellungen. Krankenhausaufenthalte konnten auch durch eine Ursachenabklärung der CU begründet sein.

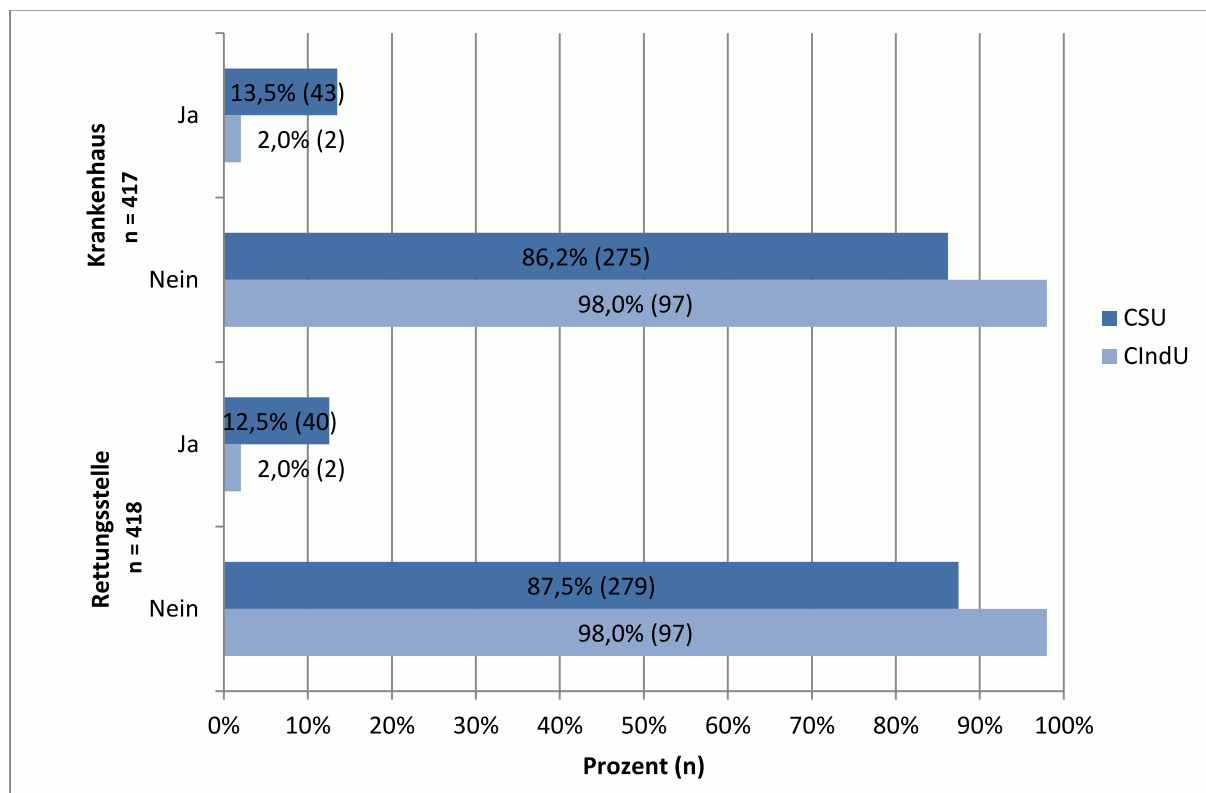


Abbildung 16: Rettungsstellen- und Krankenhausvorstellungen aufgrund der CU in den letzten 12 Monaten

Tabelle 13 zeigt die Symptomausprägung bei erfolgten RTS- und Krankenhausbehandlungen. Hierbei zeigte sich, dass die meisten Patient*innen mit CSU an einer Symptomkonstellation mit Angioödemem litten (KH: 85,7 %, RTS: 92,5 %), wohingegen deutlich weniger allein von Quaddeln betroffen waren (KH: 14,3 %, RTS: 7,5 %).

Tabelle 13: Symptomausprägung bei Rettungsstellen- und Krankenhausvorstellungen der letzten 12 Monate

		Quaddeln		Quaddeln + Angioödemem		Angioödemem	
		CSU	CIndU	CSU	CIndU	CSU	CIndU
Krankenhausaufenthalt	n	6	2	28	-	8	-
	%	14,3	100	66,7	-	19,0	-
Rettungsstellenbesuch	n	3	1	24	1	13	-
	%	7,5	50,0	60,0	50,0	32,5	-

4 Diskussion

4.1 Methodik

In dieser Arbeit werden Daten aus dem 2013 gegründeten Register für die CU (Chronic Urticaria Registry – CURE) analysiert. Es handelt sich dabei um unselektionierte Real-Life-Daten einer großen Anzahl von betroffenen Urtikariapatient*innen, die an einer chronifizierten Form der Erkrankung leiden. Besonders für die seltenen Erkrankungen in der Dermatologie, wie den verschiedenen Subformen der CU sind nur wenig Informationen zur Epidemiologie und Versorgungssituation vorhanden (3, 34). CURE, als langfristig angelegtes Projekt, eignet sich daher die tatsächliche Erkrankungssituation und Gesundheitsversorgung der Patient*innen mit CSU und/oder CIndU im Alltag zu beleuchten.

4.2 Ergebnisse der Arbeit

4.2.1 Diagnose, Geschlecht und Alter

Insgesamt sind Informationen von 482 Urtikariapatient*innen in die Datenanalyse der vorliegenden Arbeit eingegangen. Davon waren 376 von der CSU und 106 Patient*innen von der CIndU betroffen. Der Anteil der CIndU in Bezug auf alle CU-Patient*innen betrug 22,6 %. Vergleichbare Werte finden sich in der Literatur. So gehen verschiedene Autoren von einem Anteil von 20-35 % CIndU-Patient*innen am CU-Gesamtkollektiv aus (4, 42, 52-54). Die Untersuchung von *SILPA-ARCHA* et al. fand allerdings eine deutlich niedrige Frequenz der CIndU von nur 7,2 %, obwohl es sich bei dem Patient*innengut auch um eine retrospektive Analyse von Patient*innen eines Tertiärzentrums handelte (40). Da die Studie aus Thailand stammt, könnten klimatische oder kulturelle Unterschiede ursächlich für die niedrige Prävalenz der CIndUs in dieser Region sein. Darüber hinaus nehmen die Autoren selbst als

Ursache an, dass trotz der oftmals festgestellten Häufung der Urtikaria factitia unter den CIndUs, eher von einer Verweisung an eine Tertiäreinrichtung abgesehen wird, weil diese Erkrankung zu einem großen Teil mit milden Symptomen einhergehen könnte.

Die Diagnosen der in CURE aufgenommenen Patient*innen sind alle ärztlich gestellt und basieren nicht auf einer Patient*innenbefragung. *SÁNCHEZ* et al. stellen in einer 2019 veröffentlichten Publikation fest, dass die Zahlen aus Patient*innenbefragungen und ärztlicher Diagnose stark voneinander abwichen. So gaben 75,9 % der Patient*innen an, einen physikalischen Auslöser für ihre CU zu haben. Nach erfolgtem Provokationstest lag der Wert deutlich niedriger bei 36,3 %, was immer noch mehr Patient*innen als in der CURE-Studie bedeutet (44).

Unter den CIndU-Patient*innen in CURE fanden sich mit 8,5 % am häufigsten die Diagnosen Urtikaria factitia und Kälteurtikaria. An dritter Stelle wurde die cholinergische Urtikaria mit 3,9 % diagnostiziert. Die anderen induzierbaren Urtikariaformen waren sehr selten. Die Feststellung, dass die Urtikaria factitia unter den CIndUs am häufigsten ist, ist mit früheren Publikationen vereinbar, die von einer 8-22%igen Prävalenz der CU-Fälle ausgehen (42, 54). Auch die Kälteurtikaria fällt durch eine hohe Prävalenz von bis zu einem Drittel der CIndU-Fälle auf (55). In den drei häufigsten Untergruppen der vorliegenden Studie überwog jeweils die Anzahl der Frauen, mit Ausnahme der Urtikaria factitia, bei der die Geschlechterverteilung eher ausgeglichen ausfiel ($w = 21$, $m = 20$). *JANKOWSKA-KONSUR* et al. und *SEO/KWON* beobachteten im Gegensatz dazu ein Überwiegen der männlichen Population bei Patient*innen mit cholinergischer Urtikaria. Als Erklärung wird hauptsächlich von einer unterschiedlichen Pathophysiologie der CIndUs ausgegangen (45, 54, 56). Darüber hinaus kamen *JE KIM* et al., nachdem sie 92 Patient*innen mit cholinergischer Urtikaria per Telefon kontaktierten, zu der Annahme, dass Männer auch etwas häufiger Triggerfaktoren, wie körperlicher Belastung durch Sport, ausgesetzt sein könnten (57). Die 2017 veröffentlichte Studie

von *ASADY* et al. fand interessanterweise neben der männlichen Dominanz bei jüngeren Patient*innen ein Überwiegen der weiblichen Population bei älteren Patient*innen mit weiteren herausstechenden Eigenschaften, wie beispielsweise Nebenerkrankungen und gehäuft vorkommenden Zweitformen der Urtikaria (56). Mit der vorliegenden Arbeit kann wegen der geringen Fallzahl noch kein Vergleich gezogen werden. Dieses wird sich mit steigenden Fallzahlen in CURE über die Zeit aber ändern und es wird sich zeigen, ob die Ergebnisse vorausgegangener Arbeiten bestätigt werden können.

Wie in vielen Voruntersuchungen überwog auch in dieser Arbeit die Anzahl der Frauen, die von der CU betroffen waren (30, 31, 35-37, 39, 52, 58). In der CSU-Gruppe fand sich in etwa ein 3:1 Verhältnis, während in der CIndU-Gruppe Frauen ungefähr doppelt so häufig betroffen waren. Auch wenn die Anzahl der Frauen mit CIndU nicht ganz so stark überwog, wie bei der CSU (73,1 % vs. 66,0 %), konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Anders sah es in der 2019 veröffentlichten Studie von *CURTO-BARREDO* et al. aus, bei der mit 57,7 % deutlich weniger Frauen in der CIndU-Gruppe vertreten waren als in der CSU-Gruppe mit 73,2 % (59).

Wie in der Einleitung beschrieben, wird die CSU mittlerweile als eine Autoimmunerkrankung verstanden (5). Dies könnte auch eine grundlegende Ursache für das Überwiegen der weiblichen Population innerhalb der CU sein. Frauen zeigen eine stärkere Immunantwort als Männer, wodurch Krankheitserreger besser begegnet werden kann (60). Auf der anderen Seite neigt das weibliche Immunsystem aber auch häufiger zu Autoimmunerkrankungen, was auch im Zusammenhang mit der CSU und CIndU gezeigt werden konnte (5, 61-63). Das Zusammenwirken genetischer, hormoneller und umweltbedingter Faktoren spielt dabei eine übergeordnete Rolle (64). So wird in erster Linie die unterschiedliche Konzentration der Sexualhormone für die unterschiedliche Aktivität des weiblichen und männlichen Immunsystems verantwortlich gemacht (65). Weitere Studien

zeigen daneben auch, dass Genvariationen auf den Geschlechtschromosomen die Aktivität des Immunsystems mit beeinflussen. Frauen besitzen im Gegensatz zu Männern zwei X-Chromosomen, auf denen Gene für die Immunantwort angesiedelt sind. 2008 konnte von *SCOFIELD* et al. dargestellt werden, dass Menschen mit dem Klinefelter-Syndrom (i. d. R. 47, XXY) in etwa das gleiche Risiko haben einen systemischen Lupus erythematodes zu entwickeln wie Frauen (66). Das Vorhandensein zweier X-Chromosomen geht mit einer erhöhten Genexpression und nachfolgender Aktivierung des Immunsystems einher und führt somit wahrscheinlich zu einem erhöhten Risiko eine Autoimmunerkrankung zu entwickeln (67). Weil die genauen Pathomechanismen noch nicht ausreichend verstanden sind, bedarf es weiterer Forschung zu diesem Thema (68).

Eine weitere Ursache für das deutliche Überwiegen der Frauen könnte die unterschiedliche Sozialisation beider Gruppen sein, wenn es zum Beispiel um den Umgang mit Erkrankungen und Hilfe suchendem Verhalten geht. Männer tendieren eher dazu im Fall einer Krankheitssymptomatik länger abzuwarten, bis sie medizinische Hilfe in Anspruch nehmen. Frauen haben dagegen oft ein anderes Krankheitsbewusstsein und sind eher in der Lage über ihre Symptome zu sprechen. Darüber hinaus schätzen sie ihre Gesundheit oftmals schlechter ein als sie ist, was zu einer größeren Inanspruchnahme des Gesundheitssystems führen könnte (69-72).

Zusätzlich stellten *CHU* et al. aus Taiwan die Frage, ob Frauen eher dazu bereit sein könnten spezialisierte Urtikariazentren mit ihren Beschwerden aufzusuchen. Der Geschlechterunterschied in ihrer 2019 veröffentlichten Publikation fiel mit 56 % zu 44 % sehr viel geringer aus als zuvor, oftmals in Tertiäreinrichtungen, beobachtet. In der Studie untersuchten sie Patient*innendaten aus der 'National Health Insurance Research Database' und stellten dabei die These auf, dass die Prävalenz der CU aus diesem Grund bei Männern zu niedrig eingeschätzt sein könnte (32).

Das durchschnittliche Alter der Patient*innen mit CSU, als sie für die CURE-Studie eingeschlossen wurden, war 51 ± 16 Jahre. Das Hauptmanifestationsalter der CSU lag

zwischen 40 und 59 Jahren. Bei Patient*innen mit CIndU wurde dagegen ein jüngeres mittleres Alter von 42 Jahren \pm 16 Jahren beobachtet. Das größte Risiko für eine CIndU hatten hier die 20- bis 39-jährigen Patient*innen. *CURTO-BARREDO* et al. beobachteten 2019 in einer vergleichbaren Studie eines Tertiärzentrums, in der ebenfalls Unterschiede zwischen der CSU und der CIndU retrospektiv aus medizinischen Akten erfasst wurden, ähnliche Zahlen. CSU-Patient*innen waren auch hier knapp zehn Jahre älter als CIndU-Patient*innen (59). *PAUL/GREILICH* fanden 1991 in einer prospektiven Analyse von Patient*innen mit Urtikaria, die sich bei Hausärzten, Dermatologen oder in der Universitätsklinik in Behandlung befanden, heraus, dass Patient*innen mit CIndU im Vergleich zu Betroffenen mit CSU deutlich jünger waren. Das Hauptmanifestationsalter der CIndU-Patient*innen lag dabei zwischen 10 und 40 Jahren (46). Ebenfalls circa zehn Jahre Unterschied fanden sich in den Studien von *SILPA-ARCHA/KULTHANAN/PINKAEW* und *LAPI* et al., wobei das mittlere Alter der CIndU-Patient*innen aus ersterer Studie 36,7 Jahre betrug und CSU-Patient*innen in der zuletzt genannten Studie 46,4 Jahre alt waren (34, 40). Die Untersuchung von *LAPI* et al. hatte dabei einen grundlegend anderen Rahmen als die vorliegende CURE-Studie, wodurch sich die Altersdifferenz von circa fünf Jahren erklären lässt. So setzte sich die Studienpopulation aus ambulanten CSU-Patient*innen von 700 allgemeinmedizinischen Praxen in ganz Italien zusammen, die über einen Zeitraum von 12 Jahren beobachtet wurden. Die Mehrzahl der betroffenen CU-Patient*innen befinden sich bei niedergelassenen Ärzten in Behandlung und werden erst nach mehreren Jahren bei Therapieresistenz oder in besonders schweren Fällen in einer Spezialsprechstunde vorstellig.

Aus Informationen in CURE, wann die Symptome der Patient*innen erstmalig auftraten, konnte das Alter bei Symptombeginn errechnet werden. Sowohl bei CSU- als auch bei CIndU-Patient*innen lag das durchschnittliche Alter der ersten Urtikariasymptome in etwa zehn Jahre unter dem Alter bei Studieneinschluss. CIndU-Patient*innen waren auch hier, mit einem durchschnittlichen Alter von $31 \pm$

17 Jahren, signifikant jünger als CSU-Patient*innen. Das mittlere Alter der CSU-Patient*innen lag mit 42 ± 17 Jahren eher an der oberen bisher beobachteten Altersgrenze (29, 58, 73). In der vergleichbaren Studie von *CURTO-BARREDO* et al. von 2018 war das durchschnittliche Alter der CSU-Patient*innen bei Symptombeginn dennoch sogar noch höher ($47,3 \pm 16,2$ Jahren). Sie beobachteten außerdem, dass 21,7 % der Patient*innen älter als 65 Jahre alt waren (73). Im Gegensatz dazu fanden sich in dieser Studie 9,8 % CSU-Patient*innen, die ≥ 65 Jahre alt waren. In beiden Studien (der vorliegenden und der von *CURTO-BARREDO*) handelt es sich um Patient*innen eines Tertiärzentrums, dennoch können geographische Unterschiede bei der Altersverteilung eine Rolle gespielt haben.

Obwohl die CU in jedem Alter auftreten kann, ist der Häufigkeitsgipfel der CIndUs eher im frühen Erwachsenenalter bis Anfang 30 zu verzeichnen (7, 74-76). Patient*innen mit cholinergischer Urtikaria hatten ein mittleres Alter von $21 \pm 12,6$ Jahren beim Auftreten der ersten Symptome. Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen fanden *ASADY* et al. in der männlichen Studienpopulation ein mittleres Alter von 25,2 Jahren (56). *KIM* et al. beobachteten dagegen bei über 50 % ein noch jüngeres Alter bei Symptombeginn (10-19 Jahre). Dabei handelte es sich jedoch ausschließlich um männliche Studienteilnehmer (57).

4.2.2 Krankheitsdauer

Patient*innen mit CIndU hatten in der vorliegenden Arbeit eine signifikant längere Krankheitsdauer bei Baseline als CSU-Patient*innen. Mit durchschnittlich 11 Jahren ($SD \pm 8$) bestand die Urtikaria circa zwei Jahre länger als bei CSU-Patient*innen (9 Jahre, $SD \pm 9$). Die meisten CIndU-Patient*innen (35,8 %) waren > 5 bis 10 Jahre betroffen. Der größte Anteil der CSU-Patient*innen (40,3 %) litt dagegen 0 bis 5 Jahre an der Erkrankung. Für mehr als 10 % der Patient*innen beider Gruppen war der Symptombeginn vor über 20 Jahren dokumentiert (CSU = 13,3 %, CIndU = 13,7 %). Übereinstimmend mit dem längeren Krankheitsverlauf der CIndU im Vergleich zur CSU stellten *SILPA-ARCHA/KULTHANAN/PINKAEW* 2011 und weitere Autoren in Studien

über den natürlichen Krankheitsverlauf ebenfalls diese Tendenzen fest (35, 36, 40). Auch *CURTO-BARREDO* et al. fanden einen signifikanten Unterschied in der Krankheitsdauer zwischen CSU und CIndU, wobei beide Verläufe im Durchschnitt sehr viel kürzer andauerten, als sie in dieser Studie beobachtet wurden (CSU = 5,2 Jahre, CIndU = 6,7 Jahre (59)).

Die Krankheitsdauer scheint von verschiedenen Faktoren abzuhängen. So wurde in früheren Publikationen ein Zusammenhang zwischen der Dauer der CU und der Krankheitsaktivität, begleitenden Angioödemem und weiteren (nicht dominierenden) Urtikariadiagnosen festgestellt (27, 35, 73, 77).

Verglichen mit der Literatur erscheint die Dauer der CU in dieser Studie insgesamt eher hoch zu sein, denn im Durchschnitt wird die Krankheitsdauer von verschiedenen Autoren mit 3 bis 5 Jahren angegeben (2, 44, 58). Dennoch sind auch deutlich längere Krankheitsverläufe in der Vergangenheit beobachtet worden (27, 36).

Grund für die außergewöhnlich lange Dauer der Urtikaria in der CURE-Studie könnte ein episodischer Verlauf der Erkrankung bei einigen Patient*innen gewesen sein. Dabei kann es zwischenzeitlich zur kompletten Ausheilung der Urtikaria kommen. So beschrieben *KULTHANAN* et al. in einer ähnlichen Patient*innenkohorte bei 24 % einen episodischen Verlauf der Erkrankung (37). Generell gilt, dass die Dauer der Erkrankung in fast allen Studien an Patient*innen bemessen wird, die eine aktive Erkrankung haben, ohne dabei Patient*innen mit einer spontanen Remission zu bedenken (6).

4.2.3 Symptomausprägung

Klinisch lassen sich bei der CU drei Symptomkonstellationen unterscheiden. So gibt es Patient*innen die ausschließlich an Quaddeln leiden, Patient*innen mit begleitenden Angioödemem und jene bei denen ausschließlich Angioödeme ohne Quaddeln als alleiniges Symptom der CU vorkommen (isolierte Angioödeme). In der

vorliegenden Arbeit unterscheidet sich die Verteilung der Symptomkonstellationen zwischen Patient*innen mit CSU und CIndU. Angioödeme traten in der CSU-Gruppe in 57,5 % der Fälle begleitend zu den Quaddeln auf. Bei knapp einem Fünftel der Patient*innen (19,4 %) waren sie das alleinige Symptom der CSU. Die Anzahl der isolierten Angioödeme in der CSU-Gruppe übersteigt damit die bisher in der Literatur mit 1 bis 13 % genannten Werte (27, 30, 78).

Insgesamt variieren die Zahlen zur Symptomausprägung der CU stark in den verschiedenen Studien (27). Es ist anzunehmen, dass die Prävalenz auftretender Angioödeme in einigen Veröffentlichungen zu niedrig dokumentiert wurde, weil Informationen dazu in den Krankenakten fehlten. So stellten MAURER et al. in der ASSURE-CSU Studie fest, dass Patient*innen häufiger in Fragebögen Angioödeme bekundeten, als die behandelnden Ärzte in den Krankenakten vermerkten (65,8 % vs. 58,5 % (79)). Da es mitunter für Patient*innen schwer sein kann Angioödeme als Symptom ihrer Urtikaria sicher von Quaddeln zu differenzieren, wären in Zukunft einheitliche Kriterien zur Dokumentation von Angioödemem sinnvoll, um eine möglichst sichere Diagnosestellung zu ermöglichen und Studiendaten vergleichbar zu machen (80).

CIndU-Patient*innen litten wie erwartet am häufigsten unter Quaddeln (82,5 %). Allerdings gab es auch hier bei 16,5 % eine Symptomkombination aus Quaddeln und begleitenden Angioödemem. Eine Patientin mit Druckurtikaria als vorherrschender Diagnose litt ausschließlich an Angioödemem, wie es für diese Untergruppe nach Anwendung von Druck typisch ist (55). SILPA-ARCHA et al. berichteten 2011 sogar von 19,8% Angioödemem bei Patient*innen mit CIndU (40). Ebenso wie hier beobachtet, wenn auch mit deutlich geringerem Ausmaß, fanden CURTO-BARREDO et al. signifikant weniger Angioödeme in der CIndU-Population (6,9 % vs. 16,2 %, (59)).

Eine große Querschnittsstudie aus den USA von BRODER et al. mit über 6000 identifizierten Urtikariapatient*innen aus einer vorhandenen Datenbank stellte im Jahr 2012 bei nur 23,5 % der Betroffenen Angioödeme fest (31). Obwohl dabei nicht

zwischen CSU und CIndU sowie der Eigenschaft der Angioödeme (begleitend oder isoliert auftretend) unterschieden wurde, fällt der Prozentsatz deutlich niedriger als in der CURE-Studie aus. Wie *BRODER* et al. auch selbst beschreiben ergeben sich diese Unterschiede vermutlich durch verschiedene Codierungen der Symptomatik von CU-Patient*innen, wodurch der von ihnen angewandte Algorithmus nicht in allen Fällen gegriffen hat. Des Weiteren können auch hier geographische und ethnische Ursachen nicht ausgeschlossen werden.

4.2.4 Krankheitsaktivität

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt die Verwendung des Urtikariaaktivitätsscores (UAS) für die Einschätzung der Krankheitsaktivität (1). Es handelt sich dabei um ein prospektives Instrument, in welchem Patient*innen einmal täglich die Anzahl ihrer Quaddeln und die Intensität ihres Urtikaria-bedingten Juckreizes dokumentieren. Anschließend wird nach einem festen Punktesystem ein Summenscore über 7 Tage gebildet. Der UAS hat allerdings aus wissenschaftlicher Sicht drei gravierende Nachteile. Zum einen liegt aufgrund der Prospektivität bei Erstvorstellungen naturgemäß fast nie ein UAS vor. Zum zweiten dokumentiert der UAS keine Angioödeme. Letztere sind aber aufgrund ihrer Häufigkeit und Eindringlichkeit für die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität von CSU-Patient*innen wichtig. Und zum dritten ist ein UAS für Patient*innen mit CIndU oftmals ungeeignet, da eine Triggermeidung bewirken kann, dass keine Symptome vorliegen, die Aktivität der Erkrankung aber dennoch erheblich ist. Aus diesen Gründen war im Rahmen des CURE-Registers eine alternative, zusätzliche Dokumentation nötig. Hierbei wurde die Krankheitsaktivität global als 'keine', 'mild', 'moderat' und 'schwer' bewertet und dokumentiert. Neben diesem einfachen Hilfsmittel gibt es noch weitere validierte Fragebögen, mit denen sich im klinischen Alltag die Auswirkungen und der Behandlungserfolg der CU besser nachvollziehen lassen (1, 81-83).

Die Angabe erfolgte in dieser Studie als ärztliche Einschätzung der Krankheitsaktivität der CU-Patient*innen in den letzten vier Wochen. In beiden

Gruppen (CSU und CIndU) wurde die Krankheitsaktivität in fast der Hälfte der Fälle mit 'moderat' oder 'schwer' eingeschätzt. Verglichen mit den Ergebnissen aus der AWARE-Studie (A World-wide Antihistamine-Refractory Chronic Urticaria Patient Evaluation) von 2020 mit Real-Life-Daten aus Großbritannien, erscheint dieser Wert für ein tertiäres Zentrum eher niedrig. So waren in *SAVICS* et al. Veröffentlichung drei Viertel der Patient*innen von einer moderaten bis schweren Krankheitsaktivität betroffen (84). Erklärt werden könnte dies durch unterschiedliche Studienpopulationen und methodische Verfahren in der Erhebung der Krankheitsaktivität. Voraussetzung für die Teilnahme an der AWARE-Studie war zum Beispiel die Therapierefraktivität zu mindestens einem nsH₁-AH in lizenzierter Dosierung, was schon auf einen schwereren Verlauf hindeuten könnte. Darüber hinaus wurde die Krankheitsaktivität mit Hilfe des UAS von den Patienten selbst dokumentiert.

In der CIndU-Gruppe des CURE-Registers stieg mit zunehmender Schwere der Erkrankung die Häufigkeit von Angioödemem. Bei CSU-Patient*innen konnte dieser Verlauf nicht beobachtet werden. Hier sank die Häufigkeit der Angioödeme sogar mit der Schwere der Erkrankung. Eine mögliche Ursache für diese Beobachtung könnte die Symptommhäufigkeit in der CSU-Gruppe sein. So traten bei zwei Drittel der CSU-Patient*innen keine täglichen Symptome auf. In der CIndU-Gruppe waren es drei Viertel der Patient*innen, die möglicherweise wie oben beschrieben, aufgrund einer Triggermeidung keine täglichen Symptome hatten. Übereinstimmend mit diesen Beobachtungen veröffentlichten *KOZEL* et al. 2001 eine Studie zum natürlichen Verlauf der Urtikaria und stießen ebenfalls auf einen Anteil von 30 % der Patient*innen mit täglichen Symptomen nach einem Jahr der Beobachtung (35). Dabei wurde allerdings nicht zwischen CSU- und CIndU-Patient*innen unterschieden. Die Veröffentlichung von *JANKOWSKA-KONSUR* et al. enthält diese Unterscheidung (54). Etwa Ein Fünftel der CIndU-Patient*innen zeigten tägliche Symptome, übereinstimmend mit den CURE-Patient*innen der CIndU-Gruppe.

Dagegen waren es in der CSU-Gruppe nur 10,9 %, die von täglichen Symptomen betroffen waren. Befragt wurden für diese Studie 102 Dermatologen und Allergologen in ganz Polen (54). Das CURE-Register enthält Daten aus einem Tertiärzentrum mit tendenziell schwerer betroffenen Patient*innen, was für eine höher liegende Rate an täglichen Symptomen der CSU-Patient*innen spricht.

4.2.5 Auslöser und Aggravationsfaktoren

Zur Diagnosesicherung der CU gehört insbesondere eine sorgfältig geführte Anamnese, in der unter anderem auch die von Patient*innen vermutenden auslösenden Ursachen und Aggravationsfaktoren beleuchtet werden. Die Identifizierung und Vermeidung dieser Faktoren stellt derzeit die beste therapeutische Strategie im Umgang mit der Erkrankung dar (2). Die CSU wird im Gegensatz zu CIndU oft mit infektiösen Erkrankungen als Manifestations- oder Aggravationsfaktoren in Verbindung gebracht (1). Infektionen wurden auch in dieser Studie deutlich häufiger von CSU-Patient*innen als möglicher Aggravationsfaktor genannt als von CIndU-Patient*innen ($n = 30$ vs. $n = 1$). Eingenommene Medikamente wurden ebenfalls von mehr CSU-Patient*innen als CIndU-Patient*innen als Aggravationsfaktor angenommen. Auch *ANDRADE COELHO* et al. fanden in einem nicht unerheblichen Teil ihrer Studienpatient*innen Medikamente (u. a. 14,5 % nichtsteroidale Antirheumatika), die die Symptomatik triggerten (85). In der Beobachtungsstudie von *CURTO-BARREDO* et al. wurde der Fokus hinsichtlich möglicher Aggravationsfaktoren auf Medikamente und Stress gelegt. Für beide potenzielle Trigger fanden sie mit einem signifikanten Unterschied mehr CSU-Patient*innen, die diese als Aggravationsfaktoren benannten als CIndU-Patient*innen (59). Anders sah es beim Aggravationsfaktor 'Stress' in der vorliegenden Studie aus. Hier vermuteten prozentual mehr CIndU-Patient*innen (42,9 %) Stress als einen möglichen Trigger für ihre Symptome als CSU-Patient*innen (30,9 %). Deutliche Hinweise, dass Stress in Verbindung mit der CU steht, wurden 2016 auch von *VARGHESE* et al. berichtet. In ihrer Studie beobachteten sie signifikant

höhere Stresslevel in CU-Patient*innen als in der Kontrollgruppe und zudem eine positive Korrelation mit dem UAS. Daraus entstand die Annahme, dass Stress eine Rolle in der Pathogenese der CU sowie als Aggravationsfaktor spielen könnte (86). Leider wurden CU-Patient*innen insgesamt betrachtet, so dass aus dieser Untersuchung keine Aussage zu einem potenziellen Unterschied zwischen CSU und CIndU getroffen werden kann.

4.2.6 Begleitende Urtikaria

13,5 % der CSU-Patient*innen litten an einer weiteren ärztlich diagnostizierten Urtikaria. Unter den CIndU-Patient*innen hatten 16,3 % der Patient*innen eine weitere Form der Urtikaria. Häufigste Zweitdiagnosen bei CSU-Patient*innen waren die Urtikaria factitia und die Druckurtikaria. Studien aus anderen europäischen Populationen kamen zu ähnlichen Ergebnissen. *SÁNCHEZ* et al. untersuchten 2017 die Prävalenz der induzierbaren Urtikarien in Patient*innen mit CSU. Dabei fanden sie ebenfalls am häufigsten die Urtikaria factitia und die Druckurtikaria in den Angaben der Patient*innen über zusätzliche physikalische Stimuli, die Symptome auslösen. Durch gezielte Provokationstests wurden dagegen überwiegend die Urtikaria factitia und die Kälteurtikaria ärztlich bestätigt (44). In der Beobachtungsstudie von *SILPA-ARCHA/KULTHANAN/PINKAEW* waren von 86 CIndU-Patient*innen 12 (13,9 %) mit der CSU assoziiert. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit in der bei einem Viertel der CIndU-Patient*innen eine zweite physikalische Urtikaria diagnostiziert wurde ($n = 4$), bestanden bei keinem der dort beobachteten Patient*innen mehrere CIndU-Formen nebeneinander (40). Aus den Ergebnissen der AWARE-Studie von 2018 ergab sich ein signifikanter Unterschied im Auftreten einer begleitenden CIndU unter Patient*innen mit CSU zwischen Zentral- und Südamerikanischen und europäischen Patient*innen (29,9 % vs. 21,7 %). Das heißt, verglichen mit dieser Studie scheinen in Zentral- und Südamerika mehr CSU-Patient*innen zusätzlich eine CIndU zu haben. *ANDRADE COELHO* et al. berichteten in einer neueren Untersuchung von 2020 bei sogar 33 % der CSU-Patient*innen eine Assoziation mit der CIndU. Mit

Abstand am häufigsten wurde auch hier die Urtikaria factitia beobachtet (85). Da beschrieben wurde, dass die CU einen längeren Verlauf haben könnte und schwerer zu behandeln ist, wenn mehrere Urtikariaformen parallel bestehen, ist es von besonderer Bedeutung diese Patientinnen im klinischen Alltag zu identifizieren und adäquat zu behandeln (2, 87). Darüber hinaus fanden *CURTO-BARREDO* et al. bei CSU-Patient*innen mit begleitender CIndU einen signifikant höheren UAS. Von 20,2 % CSU-Patient*innen mit begleitender CIndU waren die häufigsten Formen ebenfalls die Urtikaria factitia und die Druckurtikaria (73).

4.2.7 Labordiagnostik

Die von der aktuellen Leitlinie empfohlene Routinelabordiagnostik bei CSU-Betroffenen beschränkt sich auf das Differentialblutbild und Entzündungswerte wie dem CRP und/oder der Blutsenkungsgeschwindigkeit (1). Für die CIndU wird in erster Linie eine Provokationstestung empfohlen, um die Diagnose sicher zu stellen. Im Fall einer Urtikaria factitia oder Kälteurtikaria können zusätzlich, wie bei der CSU, die oben genannten Laborparameter bestimmt werden (1, 55). Das CRP wird, neben anderen, als möglicher Biomarker für die Krankheitsaktivität der CU gesehen. Eine Erhöhung bei einigen Patient*innen konnte in mehreren Studien demonstriert werden (88-91).

In der vorliegenden Arbeit waren sowohl die Leukozytenzahl als auch das CRP in der CSU-Gruppe häufiger erhöht als in der CIndU-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Populationen konnte nur für das CRP festgestellt werden ($p=0,015$). Das liegt vermutlich an der geringen, für die Analyse zur Verfügung stehenden, Fallzahl von CIndU-Patient*innen. Wie oben erwähnt ergibt sich diese geringe Fallzahl vermutlich daraus, dass die aktuelle Leitlinie eine routinemäßige Labortestung bei CIndU-Patient*innen derzeit nicht empfiehlt (1). So lag nur für 26,4 % der CIndU-Fälle ein CRP vor hingegen bei 48,9 % der CSU-Patient*innen.

Übereinstimmend mit den hier vorgelegten Daten, beobachteten *CURTO-BARREDO* et al. ebenfalls höhere CRP-Werte bei CSU-Patient*innen im Vergleich mit CIndU-Patient*innen (59). Im Gegensatz dazu fanden *TAKAHAGI* et al. in ihrem Vergleich 2010 keinen signifikanten Unterschied (90).

In der vorliegenden Arbeit war für 41,8 % (n = 77) der CSU-Patient*innen (n = 184) ein erhöhter CRP-Wert im Verlauf ihrer Erkrankung dokumentiert. Diese Zahl liegt höher, als zuvor in der Literatur berichtet (90, 92). Allerdings fanden *KOLKHIR* et al. 2018 in einer groß angelegten Analyse der Blutwerte von CU-Patient*innen in Moskau bei ebenfalls über 40 % (40,1 %) der 230 Studienteilnehmer*innen einen erhöhten CRP-Wert. In Berlin wurden dagegen für dieselbe Studie etwa zehn Prozent weniger Fälle mit erhöhtem CRP bei vierfacher Studienpopulation festgestellt (89). Dabei wurde nicht zwischen CSU und CIndU unterschieden.

4.2.8 Medikation der letzten vier Wochen

Die aktuelle Urtikaria Leitlinie empfiehlt in erster Linie den Einsatz von nsH₁-AH in zugelassener Dosierung. Bei Nichtansprechen gibt es im nächsten Schritt die Möglichkeit der Aufdosierung des Antihistaminikums (1). In beiden Gruppen der Registerpatient*innen (CSU und CIndU) waren häufiger hochdosierte nsH₁-AH als in Normaldosierung verordnet worden. Dies ist vermutlich damit zu begründen, dass an der Charité - Universitätsmedizin Berlin sowohl eher schwerer betroffene Patient*innen behandelt werden, als auch Patient*innen, die auf eine Normaldosierung der nsH₁-AH nicht ausreichend angesprochen haben. Die tatsächliche Medikation für das Gesamtkollektiv der CU ist somit aus dieser Studie nicht repräsentativ zu ermitteln. 2011 veröffentlichten *WELLER* et al. eine große Querschnittsstudie mit Real-Life-Daten von niedergelassenen CU-behandelnden Ärzten, aus der hervorging, dass tatsächlich die Mehrheit der Ärzte nsH₁-AH in Normaldosis als Erstlinientherapie, wie von der Leitlinie empfohlen, verschrieben haben (1, 93). Dennoch wurden auch von circa einem Drittel der Ärzte die Therapie der CU mit nsH₁-AH in höherer Dosierung begonnen. Je mehr Kenntnis von der

Leitlinie bestand, desto weniger verschrieben die Ärzte außerdem sedierende H₁-AH und systemische Steroide, die zur Therapie der CU als obsolet bezeichnet werden können (1, 93). Interessanterweise haben fast 30 % der Ärzte laut *WELLER* et al. bei frustanem ersten Therapieversuch systemische Steroide verschrieben. In welcher Form dies geschah (kontinuierlich oder als Stoßtherapie) ging daraus nicht hervor. Auch im CURE-Register fand sich bei einem vergleichsweise relativ kleinem Teil der Registerpatient*innen, die einen Baselineeintrag zur Medikamenteneinnahme hatten (n = 17; 4,2 %), der Einsatz einer Steroidtherapie (kontinuierlich 12; Stoßtherapie 5). Dieser Unterschied kommt möglicherweise dadurch zustande, dass es sich bei den CURE-Daten aus dieser Veröffentlichung um Betroffene handelt, die in einem Tertiärzentrum mit einer konsequenter angewandten Leitlinientherapie behandelt wurden. Das Wissen über die CU und deren leitliniengerechten Behandlung wird sich darüber hinaus vermutlich auch insgesamt in den letzten 10 Jahren, seit der Befragung, verbessert haben. Eine Therapie mit Omalizumab erhielt in etwa jeder/jede Zehnte CU-Patient*in des Registers (CSU 13,1 %; CIndU 9,0 %). Verglichen mit den Zahlen von *MAURER* et al. aus 2018 erscheinen diese eher niedrig. So wurde die Eskalation zur Drittlinientherapie (Omalizumab) in der AWARE-Studie bei 21,0 % der europäischen Patient*innen vollzogen. Im Unterschied zur CURE-Studie handelte es sich dabei jedoch um eine Multicenter-Studie mit Daten aus 12 europäischen Ländern mit Patient*innen, die seit über zwei Monaten therapierefraktär auf ein nsH₁-AH waren. Darüber hinaus offenbarte die AWARE-Studie starke Unterschiede bei der Verschreibung von Omalizumab zwischen Patient*innen aus Europa und Zentral- und Südamerika. So wurden doppelt so viele Patient*innen in Europa mit Omalizumab behandelt (21,0 % vs. 11,4 %). Grund dafür ist die fehlende Verfügbarkeit dieses Medikaments in einigen Ländern und die hohen Kosten, die nicht immer von den Gesundheitssystemen übernommen werden (87). So verzeichneten *JANKOWSKA-KONSUR* et al. in Polen sogar bei keinem einzigen der Studienpatient*innen aus deren Querschnittsstudie eine Omalizumabtherapie (54).

In beiden Gruppen des CURE-Registers (CSU und CIndU) fiel auf, dass circa 1 von 10 Patient*innen nsH₁-AH bei Bedarf einnahmen. Gründe dafür werden in CURE derzeit nicht erfasst und können somit nur spekuliert werden. Viele Patient*innen waren vor der Anbindung an die Spezialsprechstunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin in ambulanter Behandlung, wo die Therapie oftmals als Bedarfstherapie durchgeführt wird (94). Für einige Formen der CIndUs scheint eine bedarfsmäßige Medikation auch durchaus sinnvoll zu sein, wenn der ursächliche Trigger genau bekannt ist. Die Mehrheit der Erkrankten benötigt aber eine kontinuierliche Therapie, um die Symptome vollständig zu kontrollieren (1).

4.2.9 Therapieansprechen und -verträglichkeit

Oberstes Therapieziel der CU ist laut Leitlinie die komplette Symptomlinderung (1). Dennoch sind die Behandlungsergebnisse der CU oftmals unbefriedigend für Patient*innen und ihre behandelnden Ärzte (27). Die Erstlinientherapie besteht aus einer kontinuierlichen Einnahme von nsH₁-AH in Standarddosierung, weil diese eine Besserung der Symptome im Vergleich zur Bedarfsmedikation bewirken (1, 11, 95, 96). Hierbei sprachen nur die Hälfte der CSU-Patient*innen in CURE vollständig an. In der CIndU-Gruppe waren es fast zwei Drittel (CSU 50,6 %, CIndU 64,5 %). Sehr ähnliche Zahlen dokumentierten *CURTO-BARREDO* et al. in ihrer Veröffentlichung von 2019 mit einer vergleichbaren Patient*innenkohorte eines auf die Urtikaria spezialisierten Krankenhauses (59). In der Vergangenheit kamen zahlreiche Studien sogar zu dem Ergebnis einer unter 50%igen kompletten Ansprechrate der CSU-Patient*innen auf regulär dosierte nsH₁-AH (15, 27, 97). Laut Analyse von *GUILLÉN-AGUINAGA* et al. profitierten im nächsten Schritt 63 % der Therapieresistenten von der Zweitlinientherapie, der Hochdosierung der nsH₁-AH (15). In CURE ließ sich die Symptomatik der CIndU-Patient*innen weniger häufig komplett durch hochdosierte nsH₁-AH kontrollieren (CSU 31,4 % vs. CIndU 24,1 %). In der Tendenz stimmten diese Ergebnisse wieder mit den Daten von *CURTO-BARREDO* et al. überein (CSU 26,2 % vs. CIndU 17,6 %). Beide Krankenhäuser sind auf die Behandlung von

Urtikariapatient*innen spezialisiert, wodurch sich die hohe Anzahl an Therapieresistenzen bei schwereren Krankheitsverläufen begründen könnte. Eine komplette Beschwerdefreiheit ist bekanntermaßen mit der Standarddosierung und auch mit der bis zu vierfachen Dosiserhöhung der nsH₁-AH häufig nicht zu erreichen (2, 15, 98). Somit besteht als Drittlinientherapie die Option mit Omalizumab zu behandeln. Hier gab es mit Abstand die besten Ergebnisse im Bereich Therapieansprechen als auch der Verträglichkeit des Medikaments. 76,7 % der CSU-Patient*innen und fast 9 von 10 CIndU-Patient*innen sprachen komplett auf die Omalizumabtherapie an und gaben dabei fast keine Nebenwirkungen an (nur für eine CSU-Patientin war ‚keine gute Verträglichkeit‘ dokumentiert). Die retrospektive Analyse von *METZ* et al. aus 2014 untersuchte ebenfalls eine vergleichbare Anzahl an CSU- und CIndU-Patient*innen, die Omalizumab erhalten hatten (19). Die komplette Ansprechrate lag dabei insgesamt etwas niedriger als in *CURE* beobachtet und fiel in der CSU-Gruppe deutlich besser aus als in der CIndU-Gruppe (83 % vs. 70 %). Hintergrund für diesen Unterschied der beiden Studien könnte eine unterschiedliche Dosierung des Medikaments sein, die in *METZ* et al. Veröffentlichung zur vollständigen Symptomkontrolle erprobt wurde (19). Auch die erst kürzlich veröffentlichte Beobachtungsstudie von *CHEN* et al. bestätigte erneut, dass Omalizumab ein hoch effektives Medikament für schwer zu behandelnde CSU- und CIndU-Patient*innen ist (99). Trotzdem fiel auch hier die komplette Ansprechrate niedriger aus als in der *CURE*-Studie (CSU 60 %; CIndU 72,7 %), wofür u. a. geographische Unterschiede in Frage kommen könnten.

Wie oben beschrieben wurden bei Patient*innen (CSU und CIndU), die eine Omalizumabtherapie erhalten haben, am wenigsten Nebenwirkungen dokumentiert. Es fiel auf, dass in beiden Gruppen (CSU und CIndU) mehr Patient*innen Nebenwirkungen bei der Einnahme der Normaldosis hatten als bei höherer Dosierung. Wichtig zu beachten ist, dass es sich dabei nicht um dieselben Patient*innen handelte, sondern eine Betrachtung der aktuellen Medikation der

letzten vier Wochen aller CU-Patient*innen des Registers war. Hierbei zeigten CIndU-Patient*innen prozentual häufiger Nebenwirkungen als CSU-Patient*innen. Fast die Hälfte von ihnen gab bei der aktuellen Medikation mit nsH₁-AH in Normaldosis ‚keine gute Verträglichkeit‘ an (46,2 %). Für die erhöhte Dosierung nsH₁-AH konnten viele Studien in der Vergangenheit belegen, dass die Effektivität der Therapie zunahm, ohne zu einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen zu führen (100-102). CSU-Patient*innen in *WELLER* et al. Befragungsstudie, die eine Hochdosierung erfahren haben, gaben trotzdem mehr Nebenwirkungen der Hochdosistherapie an. In etwa ein Drittel (31,6 %) der CSU-Patient*innen gaben unerwünschte Nebenwirkungen an (97). In CURE wurden mit 28,9 % dagegen etwas weniger Nebenwirkungen für CSU-Patient*innen dokumentiert, allerdings ist die Anzahl der für diese Analyse eingegangenen Informationen über Studienpatient*innen sehr viel geringer als in der Befragungsstudie von *WELLER* et al. (n = 38 vs. n = 699).

4.2.10 Kosten

Die CU ist nicht nur für den einzelnen Patient*innen eine einschränkende Erkrankung, sondern zeichnet sich auch durch hohe Kosten für das Gesundheitssystem aus (38). Krankenhausaufenthalte und Rettungsstellenkonsultation spielen bei den direkten Krankheitskosten eine erhebliche Rolle. Entsprechend werden beide in CURE erfasst.

Bei der Auswertung der Krankenhausaufenthalte und Rettungsstellenvorstellungen zeigten sich in der vorliegenden Arbeit signifikante Unterschiede zwischen CSU- und CIndU-Patient*innen. Für 13,5 % der CSU-Patient*innen wurde ein Krankenhausaufenthalt in den letzten 12 Monaten dokumentiert und 12,5 % besuchten eine Rettungsstelle. Für die Gruppe der CIndU-Patienten waren es jeweils nur 2 %. *BRODER* et al. publizierten 2015 Daten zu Kosten der CSU und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens in den USA. Dabei fanden sie in dem Jahr der Beobachtung, dass bei nur 7 % der Patient*innen mit CSU ein

Krankenhausaufenthalt erfolgte und bei 15,9 % Rettungsstellenbesuche (31). Die niedrigere Rate der Krankenhausaufenthalte in den USA könnte damit zusammenhängen, dass dort Patient*innen eher wegen Akutvorstellungen behandelt werden. Ebenfalls eine hohe Prävalenz bei Rettungsstellenbesuchen haben THOMSEN et al. bei den skandinavischen Patienten der AWARE-Studie beobachtet. Von ihnen besuchten 27,5 % eine Rettungsstelle. Allerdings bezieht sich dieser Prozentsatz auf die gesamte Dauer der Erkrankung bis zur Untersuchung und fällt deshalb vermutlich höher aus als in der vorliegenden Arbeit (52).

4.3 Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit

CURE ist das erste globale Register für die CU. Aufgrund ihres Setups eignen sich Patientenregister sehr gut Krankheitscharakteristika, Krankheitsverläufe und den Versorgungsalltag der Patient*innen besser zu verstehen. Darüber hinaus ist eine länderübergreifende Zusammenarbeit der Urtikaria-behandelnden Ärzte in Zukunft für das Verständnis und die bestmögliche Behandlung dieser Erkrankung von großer Bedeutung.

Trotz der weltweiten Ausrichtung von CURE und wegen der noch sehr unausgeglichene Fallzahlen der eingebenden Zentren wurden für diese Arbeit ausschließlich Berliner Daten analysiert. Die Patient*innen entstammten ausnahmslos aus dem Patient*innengut der Spezialsprechstunde für Urtikaria an der Charité - Universitätsmedizin Berlin, was eine der Hauptlimitationen darstellt. Aufgrund dieser Selektion ist es zum jetzigen Zeitpunkt unklar, in welchem Maße die gewonnenen Daten der unterschiedlichen CURE-Variablen repräsentativ sind. Viele betroffene Patient*innen befinden sich bei niedergelassenen Ärzten in Behandlung und werden ggf. erst nach mehreren Jahren oder in besonders schweren Fällen in einer Spezialsprechstunde vorstellig. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse nicht sicher auf den ambulanten Bereich mit mildereren CU-Krankheitsverläufen oder andere Regionen der Welt übertragbar.

Als weitere Limitation dieser Studie ist die noch begrenzte Fallzahl (CSU = 376; CIndU = 106) zu nennen. Bei einigen, tiefergehenden Analysen mit Subgruppenbildungen verringerte sich die Fallzahl zudem deutlich weiter, u. a. weil zu bestimmten Fragestellungen (bspw. Auslöser/Aggravationsfaktoren, Laboruntersuchungen) aus CURE kein Eintrag in den medizinischen Akten getätigt wurde. Da viele Patient*innen zuvor in ambulanter Behandlung waren, ist auch anzunehmen, dass z. B. ältere Laborwerte nicht bekannt waren.

Die Datenerfassung in CURE findet grundsätzlich erst nach der ärztlichen Konsultation statt. Bei vorliegender Einwilligung wurden die medizinischen Akten der Patient*innen retrospektiv nach allen von CURE geforderten Informationen durchgesehen. Durch diese Methodik gab es an einigen Stellen fehlende Informationen, so dass die CURE-Einträge mit 'unknown' oder 'rating not possible' erfolgen mussten. Unter anderem führte die uneinheitliche Arztdokumentation in den Patientenakten immer wieder zu fehlenden Werten. Für die Vollständigkeit aller relevanten Daten für CURE wurde aus diesem Grund im Verlauf ein Patient*innenfragebogen entwickelt. Mit diesem einfachen Hilfsmittel ist es möglich alle wichtigen Informationen zur CU festzuhalten. Leider konnte für diese Arbeit noch nicht von dem Fragebogen profitiert werden, da sich dieser noch in der Entwicklung befand.

5 Zusammenfassung/Ausblick

Die CU ist eine häufige Erkrankung mit heterogener Klinik. Sie ist durch eine hohe Einschränkung der Lebensqualität gekennzeichnet und stellt für Patient*innen und Behandler oft eine große Herausforderung dar. Ein besseres Verständnis der Erkrankung und ihrer verschiedenen Subformen könnte in Zukunft hilfreich sein, wenn es um Vorhersagen zum Krankheitsverlauf, dem therapeutischen Ansprechen und der Prognose der Erkrankung geht. Therapeutisch wird es durch die Ergebnisse des Patient*innenregisters vielleicht auch möglich sein, individueller auf die Patient*innen einzugehen.

Die meisten Studien zur CU kommen aktuell aus spezialisierten Kliniken, was Einfluss auf die Prävalenz und Aussagen über den natürlichen Verlauf der Erkrankung hat. Deshalb ist es wichtig und notwendig in Zukunft auch mit Hilfe eines Patient*innenregisters offene Fragen, z. B. über die ansteigende Prävalenz der CU und Ursachen zu der unterschiedlichen Verteilung der Geschlechter bei Erwachsenen und Kindern in verschiedenen Teilen der Welt, zu klären.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten neben vielen Gemeinsamkeiten auch relevante Unterschiede zwischen der CSU und der CIndU aufzeigen. So zeichneten sich CIndU-Patient*innen v. a. durch ein jüngeres Lebensalter, eine andere Symptomkonstellation (deutlich weniger Angioödeme) und ein besseres Therapieansprechen auf nsH₁-AH aus.

Weil das Wissen über die Erkrankung der CU und insbesondere ihrer Subtypen immer noch begrenzt ist, wird mehr Forschung benötigt, um genauere Zusammenhänge und Einflussfaktoren zu verstehen. CURE wird dabei zukünftig mit vergleichbaren, umfangreichen Real-Life-Daten aus unterschiedlichen Ländern eine zentrale Rolle spielen.

6 Literaturverzeichnis

1. **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/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
2. **Wedi B**. Urtikaria und Angioödem. 7. ed. Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, editors. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2018.
3. **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*. 2020;75(2):423-32.
4. **Champion RH**, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria And Angio-oedema. A Review of 554 Patients. *Br J Dermatol*. 1969;81(8):588-97.
5. **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(6):1772-81.e1.
6. **Maurer M**, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, Jakob T, Kapp A, Kolkhir P, Larenas-Linnemann D, Park HS, Pejler G, Sánchez-Borges M, Schäkel K, Simon D, Simon HU, Weller K, Zuberbier T, Metz M. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321-33.
7. **Zuberbier T**, Maurer M. Urticaria: Current Opinions about Etiology, Diagnosis and Therapy. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(3):196-205.
8. **Maurer M**, Zuberbier T, Siebenhaar F, Krause K. Chronische Urtikaria - Was bringt die neue Leitlinie? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(5):585-95.
9. **Bernstein JA**, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, Sheikh J, Weldon D, Zuraw B, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270-7.
10. **Mazarakis A**, Bardousis K, Almpanis G, Mazaraki I, Markou S, Kounis NG. Kounis syndrome following cold urticaria: The swimmer's death. *Int J Cardiol*. 2014;176(2):e52-e3.
11. **Ring J**, Hein R, Gauger A, Bronsky E, Miller B. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a

- randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol.* 2001;40(1):72-6.
12. **Thompson AK**, Finn AF, Schoenwetter WF. Effect of 60 mg twice-daily fexofenadine HCl on quality of life, work and classroom productivity, and regular activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(1 Pt 1):24-30.
 13. **Kapp A**, Pichler WJ. Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study. *Int J Dermatol.* 2006;45(4):469-74.
 14. **Weller K**, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Chronische Urtikaria. Prävalenz, Verlauf, Prognosefaktoren und Folgen. *Hautarzt.* 2010;61(9):750-7.
 15. **Guillén-Aguinaga S**, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1153-65.
 16. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY**. Xolair omalizumab .2014.Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-xolair_en.pdf. Accessed November 24, 2021.
 17. **CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH**. Approval Package for: APPLICATION NUMBER: 103976Orig1s5211. 2014. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/103976Orig1s5211.pdf. Accessed November 24, 2021.
 18. **Saini SS**, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob J-J, Bülbül Baskan E, Bradley MS, Canvin J, Rahmaoui A, Georgiou P, Alpan O, Spector S, Rosén K. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):67-75.
 19. **Metz M**, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci.* 2014;73(1):57-62.
 20. **Metz M**, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment With Omalizumab Results in Rapid Remission in Chronic Spontaneous and Inducible Urticaria. *JAMA Dermatol.* 2014;150(3):288-90.
 21. **Maurer M**, Schütz A, Weller K, Schoepke N, Peveling-Oberhag A, Staubach P, Müller S, Jakob T, Metz M. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):870-2.e5.
 22. **Grob J-J**, Gaudy-Marqueste C. Urticaria and Quality of Life. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;30(1):47-51.

23. **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 Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy*. 2009;64(6):927-36.
24. **Kang MJ**, Kim HS, Kim HO, Park YM. The Impact of Chronic Idiopathic Urticaria on Quality of Life in Korean Patients. *Ann Dermatol*. 2009;21(3):226-9.
25. **O'Donnell BF**, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol*. 1997;136(2):197-201.
26. **Lewis V**, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):169-80.
27. **Maurer M**, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, Canonica GW, Church MK, Godse KV, Grattan CE, Greaves MW, Hide M, Kalogeromitros D, Kaplan AP, Saini SS, Zhu XJ, Zuberbier T. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30.
28. **Hellgren L**. The prevalence of urticaria in the total population. *Acta Allergol*. 1972;27(3):236-40.
29. **Gaig P**, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, García Abujeta JL, Gonzalo MA, Leonart R, Martínez Cócera C, Rodríguez A, Ferrer M. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):214-20.
30. **Zuberbier T**, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):869-73.
31. **Broder MS**, Raimundo K, Antonova E, Chang E. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(4):313-21.
32. **Chu CY**, Cho YT, Jiang JH, Lin EI, Tang CH. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Taiwan: A nationwide population-based study. *J Dermatol Sci*. 2017;88(2):192-8.
33. **Balp MM**, Lopes da Silva N, Vietri J, Tian H, Ensina LF. The Burden of Chronic Urticaria from Brazilian Patients' Perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(4):535-45.
34. **Lapi F**, Cassano N, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Cricelli I, Levi M, Colombo D, Zagni E, Cricelli C, Vena GA. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(5):996-1004.
35. **Kozel MM**, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):387-91.

36. **van der Valk PG**, Moret G, Kiemeney LA. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *British Journal of Dermatology*. 2002;146(1):110-3.
37. **Kulthanan K**, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *Journal of Dermatology*. 2007;34(5):294-301.
38. **Delong LK**, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Arch Dermatol*. 2008;144(1):35-9.
39. **Barlow RJ**, Warburton F, Watson K, Black AK, Greaves MW. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(6):954-8.
40. **Silpa-archa N**, Kulthanan K, Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;25(10):1194-9.
41. **Abajian M**, Młynek A, Maurer M. Physical Urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(4):281-7.
42. **Ferrer M**. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergológica 2005. J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19, Suppl. 2:21-6.
43. **Humphreys F**, Hunter JAA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol*. 1998;138(4):635-8.
44. **Sánchez J**, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):464-70.
45. **Seo JH**, Kwon JW. Epidemiology of urticaria including physical urticaria and angioedema in Korea. *Korean J Intern Med*. 2019;34(2):418-25.
46. **Paul E**, Greilich KD. Epidemiology of urticaria diseases. *Hautarzt*. 1991;42(6):366-75.
47. **Neugebauer EAM**, Icks A, Schrappe M. Memorandum III: Methoden für die Versorgungsforschung (Teil 2)* Memorandum III: Methods for Health Services Research (Part 2). *Gesundheitswesen*. 2010;72(10):739-48.
48. **Weller K**, Giménez-Arnau A, Grattan C, Asero R, Mathelier-Fusade P, Bizjak M, Hanna M, Maurer M. The Chronic Urticaria Registry: rationale, methods and initial implementation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35(3):721-9.
49. **Gómez RM**, Jares E, Canonica GW, Baiardini I, Passalacqua G, Sánchez Borges M, Kaplan AP, Baena-Cagnani CE. Why a registry of Chronic Urticaria (CUR) is needed. *World Allergy Organization Journal*. 2017;10(1):16.
50. **Chronic Urticaria Registry**. REGISTRY o. J. Available from: <https://www.urticaria-registry.com/registry.shtml>. Accessed December 12, 2021.

51. **interActive Systems**. Nutzen von secuTrial® für Patientenregister o. J. Available from: <https://www.secutrial.com/patientregister/>. Accessed August 27,2021.
52. **Thomsen SF**, Pritzler EC, Anderson CD, Vaugelade-Baust N, Dodge R, Dahlborn AK, Vestergaard C. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Sweden, Norway and Denmark: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(6):1048-55.
53. **Sánchez-Borges M**, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L, Maurer M. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(6):964-71.
54. **Jankowska-Konsur A**, Reich A, Szepietowski J. Clinical characteristics and epidemiology of chronic urticaria: a nationwide, multicentre study on 1091 patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(2):184-91.
55. **Magerl M**, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780-802.
56. **Asady A**, Ruft J, Ellrich A, Hawro T, Maurer M, Altrichter S. Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(12):1609-14.
57. **Kim JE**, Eun YS, Park YM, Park HJ, Yu DS, Kang H, Cho SH, Park CJ, Kim SY, Lee JY. Clinical Characteristics of Cholinergic Urticaria in Korea. *Ann Dermatol*. 2014;26(2):189-94.
58. **Silvares MR**, Coelho KI, Dalben I, Lastória JC, Abbade LP. Sociodemographic and clinical characteristics, causal factors and evolution of a group of patients with chronic urticaria-angioedema. *Sao Paulo Med J*. 2007;125(5):281-5.
59. **Curto-Barredo L**, Pujol RM, Roura-Vives G, Gimenez-Arnau AM. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response. *Eur J Dermatol*. 2019;29(6):627-35.
60. **Hewagama A**, Patel D, Yarlagadda S, Strickland FM, Richardson BC. Stronger inflammatory/cytotoxic T-cell response in women identified by microarray analysis. *Genes Immun*. 2009;10(5):509-16.
61. **Confino-Cohen R**, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1307-13.
62. **Zandman-Goddard G**, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2007;6(6):366-72.
63. **Kikuchi Y**, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(1):218.

64. **Ngo ST**, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Frontiers Neuroendocrinology*. 2014;35(3):347-69.
65. **Whitacre CC**. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2001;2(9):777-80.
66. **Scofield RH**, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, Reveille JD, Alarcón GS, Vilá LM, Reid J, Harris B, Li S, Kelly JA, Harley JB. Klinefelter's Syndrome (47,XXY) in Male Systemic Lupus Erythematosus Supports a Gene Dose Effect from the X Chromosome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2511-7.
67. **Seminog OO**, Seminog AB, Yeates D, Goldacre MJ. Associations between Klinefelter's syndrome and autoimmune diseases: English national record linkage studies. *Autoimmunity*. 2015;48(2):125-8.
68. **Ortona E**, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):205-12.
69. **Galdas PM**, Cheater F, Marshall P. Men and health help-seeking behaviour: literature review. *Journal of Advanced Nursing*. 2005;49(6):616-23.
70. **del Mar García-Calvente M**, Hidalgo-Ruzzante N, del Río-Lozano M, Marcos-Marcos J, Martínez-Morante E, Maroto-Navarro G, Mateo-Rodríguez I, Gil-García E. Exhausted women, tough men: a qualitative study on gender differences in health, vulnerability and coping with illness in Spain. *Sociology Of Health & Illness*. 2012;34(6):911-26.
71. **Hunt K**, Adamson J, Hewitt C, Nazareth I. Do women consult more than men? A review of gender and consultation for back pain and headache. *J Health Serv Res Policy*. 2011;16(2):108-17.
72. **Bertakis KD**, Azari R, Helms LJ, Callahan EJ, Robbins JA. Gender Differences in the Utilization of Health Care Services. *The Journal of Family Practice*. 2000;49(2):147-52.
73. **Curto-Barredo L**, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standard Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):641-7.
74. **Fleischer M**, Grabbe J. Physikalische Urtikaria. *Hautarzt*. 2004;55(4):344-9.
75. **Krause K**, Degener F, Altrichter S, Ardelean E, Kalogeromitros D, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Maurer M. Kälteinduzierte Quaddeln und Angioödeme. Klassifikation, Diagnostik und Therapie. *Hautarzt*. 2010;61(9):743-9.
76. **Neittaanmäki H**. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *Journal of the American Academy Dermatology*. 1985;13(4):636-44.
77. **Toubi E**, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panasoff J. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59(8):869-73.

78. **Juhlin L.** Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *British Journal of Dermatology*. 1981;104(4):369-81.
79. **Sussman G,** Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, Grattan C, Hollis K, Hunter S, Knulst A, Lacour JP, Lynde C, Marsland A, McBride D, Maurer M, Nakonechna A, Ortiz de Frutos J, Reynolds M, Sweeney C, Tian H, Weller K, Wolin D, Balp MM. Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: Analyses from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2018;73(8):1724-34.
80. **Maurer M,** Church MK, Marsland AM, Sussman G, Siebenhaar F, Vestergaard C, Broom B. Questions and answers in chronic urticaria: where do we stand and where do we go? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30 Suppl 5:7-15.
81. **Weller K,** Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, Martus P, Casale TB, Staubach P, Maurer M. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1365-72, 72.e1-6.
82. **Weller K,** Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-92.
83. **Hawro T,** Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, Maurer M, Weller K. The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1185-90.e1.
84. **Savic S,** Leeman L, El-Shanawany T, Ellis R, Gach JE, Marinho S, Wahie S, Sargur R, Bewley AP, Nakonechna A, Randall R, Fragkas N, Somenzi O, Marsland A. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in the UK: results from the noninterventional multicentre AWARE study. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2020;45(8):1003-10.
85. **Andrade Coelho Dias G,** Cunha Coelho F, Filippo P, Lacerda Pedrazzi D, Nogueira Arraes AC, Perelló MI, Chigres Kuschnir F, Costa E. Clinical experience of a chronic urticaria referral university center. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020;52(3):112-20.
86. **Varghese R,** Rajappa M, Chandrashekar L, Kattimani S, Archana M, Munisamy M, Revathy G, Thappa DM. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(4):344-8.e1.
87. **Maurer M,** Houghton K, Costa C, Dabove F, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Guillet G, Konstantinou GN, Labrador-Horrillo M, Lapeere H, Meshkova R, Pastorello EA, Velásquez-Lopera M, Tamayo Quijano LM, Vestergaard C, Chapman-Rothe N. Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central/South America: results of the multi-center real world AWARE study. *World Allergy Organization Journal*. 2018;11(1):1-10.
88. **Kasperska-Zajac A,** Sztylc J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein

- concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(10):1386-91.
89. **Kolkhir P**, Altrichter S, Hawro T, Maurer M. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2018;73(4):940-8.
90. **Takahagi S**, Mihara S, Iwamoto K, Morioke S, Okabe T, Kameyoshi Y, Hide M. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy*. 2010;65(5):649-56.
91. **Kolkhir P**, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):19-36.
92. **Baek YS**, Jeon J, Kim JH, Oh CH. Severity of acute and chronic urticaria correlates with D-dimer level, but not C-reactive protein or total IgE. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2014;39(7):795-800.
93. **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 Venereol*. 2013;27(1):43-50.
94. **Maurer M**, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: an internet survey of health behaviours, symptom patterns and treatment needs in European adult patients. *British Journal Dermatology*. 2009;160(3):633-41.
95. **Grob JJ**, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy*. 2009;64(4):605-12.
96. **Weller K**, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(2):168-74.
97. **Weller K**, Ziege C, Staubach P, Brockow K, Siebenhaar F, Krause K, Altrichter S, Church MK, Maurer M. H1-Antihistamine Up-Dosing in Chronic Spontaneous Urticaria: Patients' Perspective of Effectiveness and Side Effects - A Retrospective Survey Study. *PLoS One*. 2011;6(9):e23931.
98. **Asero R**. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol*. 2006;32(1):34-8.
99. **Chen Y**, Yu M, Huang X, Tu P, Shi P, Maurer M, Zhao Z. Omalizumab treatment and outcomes in Chinese patients with chronic spontaneous urticaria, chronic inducible urticaria, or both. *World Allergy Organ J*. 2021;14(1):100501.
100. **Krause K**, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy*. 2013;68(7):921-8.
101. **Staevska M**, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, Church DS, Dimitrov V, Church MK. The effectiveness of levocetirizine and

- desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):676-82.
102. **Siebenhaar F**, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):672-9.

7 Anhang



CharitéCentrum für Innere Medizin und Dermatologie

Charité | Campus Mitte | 10098 Berlin

Herr
«Vorname»«Name»
«Adresse»

«PLZ»«Ort»

**KLINIK FÜR DERMATOLOGIE,
VENEROLOGIE UND ALLERGOLOGIE**



Klinik mit zertifiziertem
Qualitätsmanagementsystem nach
DIN EN ISO 9001:2008

ALLERGIE-CENTRUM-CHARITÉ
Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier



European
Centre for
Allergy
Research
Foundation

Sprechstunden für Urtikaria, Angioödem, Pruritus und Mastozytose
Prof. Dr. med. M. Maurer
Tel. +49 30 450 518 336
Fax: +49 30 450 518 999
marcus.maurer@charite.de
www.derma.charite.de
www.allergie-centrum-charite.de
www.ecarf.org

Sehr geehrter Herr«Name»,

Sie sind oder waren mit einer chronischen Urtikaria in unserer Behandlung. Daher möchten wir Sie gerne über ein neues, interessantes Registerprojekt in diesem Bereich informieren und Sie darum bitten, Ihre Daten in das Register aufnehmen zu dürfen.

Bei dem Projekt handelt es sich um das erste internationale Krankheitsregister für die chronische Urtikaria, das **ChronicUrticaria Registry – CURE**. Das Register soll dazu dienen, das immer noch unzureichende Wissen in Bereichen wie Epidemiologie (z.B. Häufigkeit, Krankheitsdauer, Krankheitsverlauf), Ursachen, Begleiterkrankungen, Auslösefaktoren, Belastung der Patienten, Therapieansprechen und Krankheitskosten zu verbessern.

Das Allergie-Centrum-Charité beteiligt sich an CURE und würde Ihre Krankheits- und Behandlungsdaten gerne in das Register eingeben. Voraussetzung hierfür ist jedoch Ihr ausdrückliches Einverständnis, welches Sie uns durch eine unterschriebene Einwilligungserklärung erteilen können. Eine Teilnahme an dem Register ist für Sie mit keinerlei Aufwand verbunden und absolut freiwillig.

Im Folgenden senden wir Ihnen die Patienteninformation für das CURE-Register sowie zwei Exemplare der Einwilligungserklärung zu. Bitte lesen Sie sich die Information sorgfältig durch. Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie anschließend mit einer Teilnahme einverstanden wären und uns eine unterschriebene Einverständniserklärung zurücksenden könnten. Die zweite Ausführung verbliebe bei Ihren Unterlagen.

Gerne stehen wir Ihnen auch persönlich für Rückfragen zum CURE-Register zur Verfügung (karsten.weller@charite.de oder telefonisch: 030-450-518438).

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr./med. M. Maurer



PD Dr. med. K. Weller

Laura Nieprasch

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftl. Direktor)
Prof. Dr. med. E. Stockfleth (stellv. geschäftl. Direktor), Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (ltd. OÄ)
Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. W. Sterry (Forschung), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

Abbildung 17: Patient*innenansreiben Vorlage



CharitéCentrum für Innere Medizin und Dermatologie

Charité | Campus Mitte | 10098 Berlin

Frau

«Vorname» «Name»

«Adresse»

«PLZ_Ort»

Patienteninformation

(Version 1.1, 16.06.15)

Teilnahme am Krankheitsregister für die chronische Urtikaria (Chronic Urticaria Registry - CURE)

Leiter der Untersuchung für Deutschland: Prof. Dr. med. Marcus Maurer

Gesamtkoordination des Registers: PD. Dr. med. Karsten Weller

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Telefon 030-450-518438, Fax 030-450-518959,
E-mail: marcus.maurer@charite.de bzw. karsten.weller@charite.de

Liebe Patientin, lieber Patient,

sie leiden an einer chronischen Urtikaria (Nesselsucht). Obwohl diese Erkrankung sehr häufig ist, wissen wir bis heute immer noch sehr wenig über die genaue Epidemiologie (z.B. Häufigkeit, Krankheitsdauer, Krankheitsverlauf), zugrunde liegende Ursachen, Begleiterkrankungen, Auslösefaktoren, die Belastung der Patienten, das Therapieansprechen und die mit der Erkrankung verbundenen Kosten. Im Rahmen dieses Krankheitsregisters sollen daher nun Daten zu genau diesen Teilmengegebieten erhoben werden. Dabei werden nicht nur Daten in Deutschland, sondern auch in anderen europäischen und nicht-europäischen Ländern erfasst und im Verlauf wissenschaftlich ausgewertet. Mit dieser Patienteninformation werden Sie gefragt, ob Sie an diesem Registerprojekt teilnehmen

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftl. Direktor)
Prof. Dr. med. E. Stockfleth (stellv. geschäftl. Direktor), Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Ito, OÄ)
Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. W. Sterry (Forschung), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

Abbildung 18: Patient*inneninformation Vorlage S.1

möchten. Bitte lesen Sie die folgende Information sorgfältig durch und wenden Sie sich bei Unklarheiten oder zusätzlichen Fragen an Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt.

Ansprechpersonen: Herrn Prof. Dr. med. Marcus Maurer oder Herrn PD Dr. med. Karsten Weller, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Telefon 030-450-618438, Fax 030-450-518959 oder E-mail: marcus.maurer@charite.de oder karsten.weller@charite.de

Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Registerstudie ist es, die Datenlage zur chronischen Urtikaria, u.a. in den Bereichen Epidemiologie (z.B. Häufigkeit, Krankheitsdauer, Krankheitsverlauf), zugrunde liegende Ursachen, Begleiterkrankungen, Auslösefaktoren, Belastung der Patienten, Therapieansprechen und Krankheitskosten zu verbessern, und damit das Verständnis für die chronische Urtikaria und ihre Unterformen insgesamt. Die Ergebnisse aus dem Krankheitsregister sollen publiziert werden und dabei helfen, die Versorgung zukünftig betroffener Patienten zu verbessern.

Ablauf der Registerstudie

Voraussetzung für Ihre Teilnahme am Urtikariaregister ist eine vorherige Aufklärung mittels dieser Patienteninformation sowie das Vorliegen Ihrer schriftlichen, datierten, und unterschriebenen Einwilligung.

Liegt die Einwilligung vor, werden bei Erstaufnahme in das Register Daten zu Ihrer medizinischen Vorgeschichte dokumentiert, u.a. Zeitpunkt des Krankheitsbeginns, Begleiterkrankungen, eingenommene Medikamente, Auslöser der Urtikaria, bisher erfolgte Diagnostik (und deren Ergebnisse), eingesetzte Therapien (und deren Wirkung und Verträglichkeit). Im Verlauf werden dann in mehrmonatigen Abständen weitere Daten, z.B. zum Verlauf Ihrer Erkrankung, zur Diagnostik und Therapie, in das Register eingetragen.

Diese Registerstudie hat keinen Einfluss auf Ihre Behandlung. Die Behandlung Ihrer Krankheit und die Durchführung der Therapie werden alleine durch Ihren behandelnden Arzt bestimmt. Es werden keine zusätzlichen Untersuchungen oder zusätzliche Termine in der Klinik durch Ihre Teilnahme erforderlich. Es werden nur die im Rahmen der klinischen Routine Ihrer Erkrankung üblichen Untersuchungen vorgenommen. Als einzige Abweichung von der Routine ist es möglich, dass Sie von Ihrem Arzt gebeten werden Fragebögen (z.B. zu Ihrer Lebensqualitätseinschränkung oder zu Ihren im Rahmen der Erkrankung entstandenen Kosten) auszufüllen.

Wichtig ist, dass keine personenbezogenen Daten, wie Name, Vorname, Geburtsdatum oder Adresse im Krankheitsregister erfasst werden. Die Eintragung Ihrer Daten in das Register erfolgt pseudonymisiert. Das bedeutet, dass nur der eingebende Arzt und seine Mitarbeiter den Registereintrag mit Ihnen in Verbindung bringen können. Die eintragenden Ärzte werden gebeten, den Umstand Ihrer Registeraufnahme sowie das für Sie vergebene Pseudonym in ihrer regulären Patientendokumentation festzuhalten, also in Ihrer Patientenakte zu vermerken.

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftl. Direktor)
Prof. Dr. med. E. Stöckfleth (stellv. geschäftl. Direktor), Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Itd. OÄ)
Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. W. Sterry (Forschung), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de - 3 -

Abbildung 19: Patient*inneninformation Vorlage S.2

Dauer der Untersuchung

Ihr Krankheitsverlauf kann so lange im Register dokumentiert werden, wie der behandelnde Arzt dies für erforderlich hält und Sie damit einverstanden sind. Das gesamte CURE-Register läuft ohne zeitliche Begrenzung, d.h. es ist bislang kein Enddatum des Registers vorgesehen. Allerdings wird das Register geschlossen, wenn die Sinnhaftigkeit und Notwendigkeit ein solches Register zu führen nicht mehr gegeben sind

Mögliche Risiken der Untersuchung

Es treten keine über die Routinebehandlung hinaus gehenden Risiken für Sie auf, da in dieser Untersuchung lediglich Daten aus Ihrer Routinebehandlung dokumentiert werden. Es werden keine zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt, die ein Risiko für Sie darstellen.

Umstände, die zum Abbruch der Untersuchung führen können

- Widerruf Ihrer Einwilligung zur Teilnahme
- Beendigung Ihrer Teilnahme durch Ihren behandelnden Arzt
- Beendigung der Registerstudie durch das Urtikaria Network e.V. (UNEV)

Möglicher Nutzen für den Teilnehmer bzw. die Allgemeinheit

Durch Ihre Teilnahme ergibt sich kein unmittelbarer Nutzen für Sie. Aufgrund des mit der Zeit erhofften Zugewinns an Erkenntnissen aus der Registerdatenbank könnte ein besseres Verständnis der chronischen Urtikaria und eine verbesserte Betreuung der Betroffenen resultieren.

Datenauswertung

Ihre Daten werden pseudonymisiert in das Register eingegeben und in der Registerdatenbank mit Hilfe elektronischer Datenverarbeitung ausgewertet. Da in der Registerdatenbank nur Ihr Pseudonym eingetragen ist, kann Ihre Person mit Hilfe der Registerdatenbank nicht identifiziert werden. Nur Ihr behandelnder Arzt und seine Mitarbeiter können Ihr Pseudonym mit Ihrer Person in Verbindung bringen, dürfen diese Information jedoch nicht weitergeben. Die Datenverarbeitung in der Registerdatenbank wird gemäß den gültigen Datenschutzgesetzen durchgeführt. Zudem werden die Regularien zur Guten Klinischen Praxis (GCP) beachtet und eingehalten.

Ihre Daten werden ausschließlich für Untersuchungen, Auswertungen, statistische Berechnungen etc. verwendet, die dazu dienen, die Ziele des Registers zu erreichen und das Wissen über die chronische Urtikaria zu verbessern. Ihre Identität bleibt dabei immer geheim.

Sie sind als Teilnehmer befugt, die von Ihnen in der Registerdatenbank gespeicherten Daten in schriftlicher Form anzufordern und die Änderung jeglicher unkorrekter Angaben zu verlangen. Wenden Sie sich hierzu bitte an die oben angegebenen Ansprechpersonen.

Aufbewahrungszeit der Daten

Die im Rahmen dieser Untersuchung erfassten Daten werden für mindestens 10 Jahre nach Abschluss dieser Untersuchung in der Registerdatenbank gemäß den gesetzlichen Vorschriften aufbewahrt.

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftl. Direktor)
Prof. Dr. med. E. Stockfleth (stellv. geschäftl. Direktor), Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (lfd. OÄ)
Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. W. Sterry (Forschung), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de- 4 -

Abbildung 20: Patient*inneninformation Vorlage S.3

- 4 -

Freiwilligkeit der Teilnahme

Es ist Ihre freie Entscheidung ob Sie an dieser Registerstudie teilnehmen oder nicht. In jedem Fall hat Ihre Entscheidung keine Nachteile für Sie zur Folge oder einen Einfluss auf die weitere medizinische Behandlung. Sie haben im Verlauf der Untersuchung jederzeit die Möglichkeit, Ihre Einwilligung ohne Angabe von Gründen zu widerrufen. In diesem Fall werden keine weiteren Daten für die Untersuchung dokumentiert. Sie können der Weiterbearbeitung der bereits gewonnenen Daten jederzeit widersprechen und Ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen.

Versicherung

Da es sich bei diesem Projekt um eine Beobachtungsstudie handelt und es keine Arzneimittelprüfung darstellt, ist keine Patientenversicherung erforderlich.

Gibt es eine Aufwandentschädigung?

Eine Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an dieser Untersuchung ist nicht vorgesehen. Für die Teilnehmer ist keine Mehraufwand erforderlich, da alle Untersuchungen der klinischen Routine entsprechen und dem Teilnehmer auch keine zusätzlichen Kosten entstehen.

Finanzierung des Projektes

Es handelt sich bei dieser Untersuchung um ein wissenschaftliches Forschungsprojekt, welches durch das Urtikaria Network e.V. (UNEV), teilfinanziert wird.

Vertraulichkeit der Daten und Datenschutz

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich einverstanden, dass Ihr Arzt und seine Mitarbeiter Ihre Daten zum Zweck der o.g. Untersuchung erheben und verarbeiten dürfen.

Ihr Arzt wird Ihre Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Untersuchung verwenden und diese, einem Pseudonym zugeordnet, für Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwenden.

Ihr Arzt und seine Mitarbeiter übermitteln Ihre Daten mittels Internet in die Registerdatenbank des Sponsors (Urtikaria Network e.V. (UNEV), Charitéplatz 1, 10117 Berlin), welcher weitere Untersuchungen hierzu durchführt bzw. veranlasst. Die an den vorgenannten Empfänger weitergegebenen Daten enthalten weder Ihren Namen, noch Ihr Geburtsdatum oder Ihre Adresse. Stattdessen versieht Ihr Arzt und seine Mitarbeiter die Daten mit einem Code (Pseudonymisierung der Daten). Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die in der Registerstudie erfassten Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, haben nur Ihr Arzt und seine Mitarbeiter Zugriff.

Um sicherzustellen, dass alle Daten korrekt aus der Krankenakte in die Datenbank übertragen wurden, können die Eintragungen in die elektronischen Dokumentationsbögen der Datenbank jedoch durch Angehörige staatlicher Gesundheitsbehörden mit den Originaldaten verglichen werden.

Die in der Registerdatenbank vorhandenen Daten werden für die Zeit von 10 Jahren nach Abschluss dieser Registerstudie gespeichert.


Fragerecht

Sie haben als Untersuchungsteilnehmer gegenüber Ihrer/Ihrem Ärztin/Arzt jederzeit das Recht, Fragen zu stellen über alle Angelegenheiten, welche diese Untersuchung betreffen.

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)
Prof. Dr. med. E. Stockfleth (stellv. geschäftsf. Direktor), Prof. Dr. med. U. Blums-Peytavi (Itd. OÄ)
Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. W. Sterry (Forschung), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

Abbildung 21: Patient*inneninformation Vorlage S.4




CharitéCentrum für Innere Medizin und Dermatologie

Charité | Campus Mitte | 10098 Berlin

Frau
«Vorname» «Name»
«Adresse»


«PLZ_Ort»

**KLINIK FÜR DERMATOLOGIE,
VENEROLOGIE UND ALLERGLOGIE**



Klinik mit zertifiziertem
Qualitätsmanagementsystem nach
DIN EN ISO 9001:2008

ALLERGIE-CENTRUM-CHARITÉ
Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier



European
Centre for
Allergy
Research
Foundation

Sprechstunden für Urtikaria, Angioödem, Pruritus und Mastozytose
Prof. Dr. med. M. Maurer
Tel. +49 30 450 518 438
Fax: +49 30 450 518 959
marous.maurer@charite.de
www.derma.charite.de
www.allergie-centrum-charite.de
www.ecarf.org

Einwilligungserklärung

(Version 1.0, 17.04.14)

Teilnahme am Krankheitsregister für die chronische Urtikaria (Chronic Urticaria Registry - CURE)

Hiermit erkläre ich,

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ, Ort: _____

Pseudonym: _____ (nach Aufnahme in die Untersuchung zu ergänzen)

dass ich über das Wesen, die Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Registerstudie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu zu klären.

Ich habe insbesondere die mir vorgelegte Teilnehmerinformation verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen kann.

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftl. Direktor)
Prof. Dr. med. E. Stockfleth (stellv. geschäftl. Direktor), Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Ito, OÄ)
Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. W. Sterry (Forschung), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliederkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

Abbildung 22: Patient*inneneinwilligung Vorlage S.1

Ich weiß, dass ich das Recht habe, zu jeder Zeit die Daten zu erfahren, die von mir in der Registerdatenbank gespeichert werden.

Ich bin bereit, an der o.g. Registerstudie teilzunehmen.

Einwilligungserklärung zur Datenerhebung- und Datenverarbeitung:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Registerstudie mich betreffende personenbezogene Daten/Angaben erhoben und pseudonymisiert auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet werden dürfen. Ich bin auch damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulassen, veröffentlicht werden.

Auch erkläre ich mich damit einverstanden, dass die vorgenannten Daten in pseudonymisierter Form an den Sponsor der Studie, das Urtikaria Network e.V. (UNEV), Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany, zum Zweck der Auswertung der Daten übermittelt werden dürfen.

Ich erkläre mich außerdem damit einverstanden, dass die vorgenannten Daten in pseudonymisierter Form an Gesundheitsbehörden in Länder innerhalb und außerhalb der EU übermittelt werden dürfen.

Berlin, den _____

Unterschrift des/der Teilnehmers/in

Berlin, den _____

ggf. Unterschrift des gesetzlichen Vertreters/Betreuers/Zeugen

Berlin, den _____

ggf. Unterschrift des gesetzlichen Vertreters/Betreuers/Zeugen

Hiermit erkläre ich, dass o.g. Teilnehmer/in über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Registerstudie aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben wurde.

Berlin, den _____

Unterschrift des/der Prüfarztes/-ärztin

Sollten Sie noch Fragen zu o.g. Registerstudie, zu Ihren Aufgaben, Ihren Rechten als Teilnehmer haben oder sollten Sie Ihre Einwilligung widerrufen wollen, wenden Sie sich bitte an die folgenden Personen: Herrn Prof. Dr. med. Marcus Maurer oder Herrn PD Dr. med. Karsten Weller, Telefon 030-450-618438, Fax 030-450-518959 oder E-mail: marcus.maurer@charite.de oder karsten.weller@charite.de

Abbildung 23: Patient*inneneinwilligung Vorlage S.2

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laura Nieprasch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Datenanalyse des Chronic Urticaria Registry (CURE) zu den Unterschieden zwischen chronisch spontaner Urtikaria (CSU) und chronisch induzierbarer Urtikaria (CIndU) in Bezug auf die Epidemiologie und Versorgung in Deutschland“; „Data analysis of the Chronic Urticaria Registry (CURE) on the differences between chronic spontaneous urticaria (CSU) and chronic inducible urticaria (CIndU) with regard to epidemiology and care in Germany“ 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/innen 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.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of

Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

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

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

Datum

Unterschrift

9 Lebenslauf

10 Danksagung