

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

DISSERTATION

Epidemiologische Aspekte der cholinergischen Urtikaria

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Aida Asady

aus Hamburg

Datum der Promotion: 07.12.2018

Inhaltsverzeichnis

Abstract (English)	3
Abstrakt (Deutsch)	4
Eidesstattliche Versicherung	5
Anteilerklärung	6
Auszug aus der Journal Summary List	7
Druckexemplar der Publikation	9
Lebenslauf	15
Komplette Publikationsliste	17
Danksagung	18

Abstract (English)

Background: As a specialized center for Cholinergic urticaria (CholU) we see many patients suffering from this common type of urticaria, that is typically triggered by physical exercise. The severity of symptoms and frequency of outbreaks can vary immensely. Some patients show a limited duration of disease with good results upon treatment, while others are suffering for many years. But even though it is assumed to be a common skin disease, little is known about the epidemiology of it. Often the patients are not aware of their condition and doctors fail to diagnose it. A better knowledge of the characteristics of CholU patients could help the understanding and specialized treatment of it.

Methods: We were able to collect the data of 200 CholU patients (12 - 76 years old), that were diagnosed and treated by our specialists between 2006 and 2016. Here, we were especially interested in identifying the main characteristics of CholU patients. For the statistical analysis we used SPSS Statistics version 24 and GraphPad Prism version 6 for Windows.

Results: In this study we were able to identify two groups of CholU patients with surprising age and gender profiles. In one group the patients were younger than 36 years, when they first had symptoms of CholU, with women and men equally represented. In the other group patients were 36 and older at onset of disease and mainly female (69%). These two groups also differed in other main characteristics. Patients younger than 36 years suffered more frequently from atopic dermatitis (16.9 vs. 5.2%; $p=0.028$) and showed higher IgE-Levels (295.5 vs. 267.1 IU/ml; $p=0.020$) compared to the older patients. Whereas concomitant other forms of urticaria (48.3 vs. 33.1%; $p=0.044$) and psychiatric comorbidities (12.1 vs 1.4%; $p=0.001$) were more common in patients older than 36 years. Furthermore, patients in this group had a shorter duration of disease (48.3 vs. 33.1%; $p=0.044$), than the younger patients.

Conclusion: This study allows the division of CholU patients into two age related subtypes, that differ from each other in some main characteristics like gender distribution and comorbidities. A new group of CholU patients, consisting mainly of females older than 36 years, has been discovered. The distinct features of the two age groups could indicate differences in the pathogenesis of this common skin disease.

Abstrakt (Deutsch)

Einleitung: Als Spezialzentrum für Cholinergische Urtikaria (CholU) sehen wir viele Patienten, die unter dieser typischerweise durch körperliche Aktivität ausgelösten Urtikariaform leiden. Die Ausprägung der Symptome und das Ansprechen auf

leitliniengerechte Therapie variieren stark. Während einige Patienten schon nach kurzer Zeit eine Spontanheilung zeigen, leiden andere viele Jahre unter den Symptomen. Obwohl angenommen wird, dass CholU eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung hat, ist noch wenig bekannt über die Epidemiologie der Erkrankung. Viele Patienten wissen nicht, dass sie erkrankt sind oder bekommen erst nach mehreren Arztbesuchen die richtige Diagnose. Um eine bessere Versorgung der betroffenen Patienten zu gewährleisten, ist ein besseres Verständnis der Grundcharakteristiken der CholU notwendig.

Methodik: Für diese Studie konnten wir die Daten von 200 Patienten erheben (12 - 76 Jahre alt), die zwischen 2006 und 2016 von unseren Spezialisten die Diagnose einer CholU erhielten und damit in unserer Behandlung waren. Hier interessierten uns vor allem die epidemiologischen Informationen des Patientenkollektivs. Für die statistische Auswertung nutzten wir SPSS Statistics Version 24 und GraphPad Prism Version 6.

Ergebnisse: In dieser Studie konnten wir zwei Erkrankungsgipfel der CholU mit einer überraschenden Geschlechterverteilung nachweisen. Ein Teil der Patienten erkrankte vor dem 36. Lebensjahr, hier waren Männer und Frauen gleich vertreten. Außerdem zeigte sich eine zweite Gruppe, die erst ab dem 36. Lebensjahr erkrankte und in der Mehrheit weiblich war (69%). Auch in anderen Charakteristiken unterschieden sich diese beiden Gruppen deutlich. Die jüngeren Patienten litten signifikant häufiger an Atopischer Dermatitis (16.9 vs. 5.2%; $p=0.028$) und hatten höhere IgE-Gesamtspiegel (295.5 vs. 267.1 IU/ml; $p=0.020$), als die älteren Patienten. Die älteren Patienten zeigten hingegen häufiger zusätzlich anderen Urtikariaformen (48.3 vs. 33.1%; $p=0.044$) und psychiatrischen Erkrankungen (12.1 vs 1.4%; $p=0.001$) in den Nebendiagnosen. Außerdem wiesen sie eine deutlich kürzere Erkrankungsdauer auf, als die jüngeren Patienten (33.3 vs. 63.7 Monate; $p=0.005$).

Schlussfolgerung: Anhand dieser Studie gelang uns eine Einteilung der CholU Patienten in zwei Untergruppen, welche sich in einigen Grundcharakteristiken deutlich unterscheiden. Während bisher angenommen wurde, dass die CholU vor allem junge Männer betrifft, konnten wir eine Gruppe an älteren, vorwiegend weiblichen Patienten nachweisen. Die Erkenntnisse bezüglich der Nebendiagnosen und Erkrankungsdauer könnten auf unterschiedliche Pathomechanismen der CholU hinweisen und bei der Entwicklung spezifischer Therapieansätze helfen.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Aida Asady, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Epidemiologische Aspekte der cholinergischen Urtikaria*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

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

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: [A. Asady¹, J. Ruft¹, A. Ellrich¹, T. Hawro¹, M Maurer¹, S Altrichter¹], [Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features], [CEA], [2017]

Beitrag im Einzelnen:

Bei der von Frau Aida Asady in alleiniger Erstautorenschaft verfassten Publikation handelt es sich um eine Arbeit aus der Schnittstelle zwischen den Fachbereichen der Allergologie und der Dermatologie. Zugrunde liegt eine retrospektive Studie, die zum Ziel hatte, grundlegende Charakteristiken der Cholinergen Urtikaria zu definieren. Hierzu legte Frau Asady eine Datenbank an, in welche alle Patienten aufgenommen wurden, die mit dieser Diagnose im Allergie-Zentrum der Charité zwischen 2006 und 2016 in Behandlung waren. In dieser Datenbank wurden alle Informationen zusammengefasst, die in den Patientenakten sicher identifizierbar waren. Die Aufnahmekriterien für diese Studie legte Frau Asady in Zusammenarbeit mit ihrer Zweitbetreuung Frau Dr. med. Sabine Altrichter fest. Es wurden insgesamt Daten von 200 Patienten in die Studie aufgenommen, aus der unter anderem ein Fragebogen für Patienten mit Cholinergem Urtikaria entwickelt werden konnte, der für eine folgende prospektive Studie zu diesem Krankheitsbild genutzt wurde.

Die statistische Auswertung der Daten führte Frau Asady eigenständig und alleinverantwortlich durch. Hier fielen ihr einige zuvor unbekannte Eigenschaften des Patientenkollektivs auf, welche sie in dem oben genannten Artikel zusammenfasste und publizierte. Die Ergebnisse stellte sie in Textform und auch in den Tabellen 1 und 2 dar. Auch die Literaturrecherche und Formulierung des Papers führte sie in selbstständiger Arbeit durch. Die Betreuer Herr Professor Dr. med. Marcus Maurer und Frau Dr. med. Altrichter supervidierten den Prozess und gaben gemeinsam mit den anderen Koautoren hilfreiches Feedback, das zur Endfassung der Publikation beitrug.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: Selected JCR Year: 2016 Selected Editions: SCIE,SSCI Selected Categories: 'ALLERGY' Selected Category Scheme: WoS Gesamtanzahl: 26 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY	46,218	13.081	0.083400
2	ALLERGY	16,206	7.361	0.025110
3	Journal of Allergy and Clinical Immunology-In Practice	1,653	5.317	0.006200
4	CLINICAL AND EXPERIMENTAL ALLERGY	10,959	5.264	0.015440
5	CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY	2,403	5.263	0.005410
6	CONTACT DERMATITIS	5,712	4.335	0.004290
7	PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY	3,787	3.775	0.006860
8	CURRENT ALLERGY AND ASTHMA REPORTS	2,071	3.735	0.005180
9	ANNALS OF ALLERGY ASTHMA & IMMUNOLOGY	6,970	3.728	0.008710
10	IMMUNOLOGY AND ALLERGY CLINICS OF NORTH AMERICA	1,463	3.610	0.002560
11	Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology	2,861	3.463	0.006340
12	Clinical and Translational Allergy	636	3.239	0.002340
13	ALLERGOLOGY INTERNATIONAL	1,487	3.194	0.003270
14	JOURNAL OF INVESTIGATIONAL ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY	2,073	3.094	0.002560
15	Allergy Asthma & Immunology Research	1,094	2.957	0.003150
16	Allergy Asthma and Clinical Immunology	850	2.869	0.002150
17	INTERNATIONAL ARCHIVES OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY	5,175	2.720	0.006610
18	ALLERGY AND ASTHMA PROCEEDINGS	1,937	2.614	0.003150

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
19	JOURNAL OF ASTHMA	3,201	1.746	0.005070
20	Postepy Dermatologii i Alergologii	418	1.683	0.000910
21	ALLERGOLOGIA ET IMMUNOPATHOLOGIA	954	1.439	0.001560
22	ASIAN PACIFIC JOURNAL OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY	698	1.011	0.001040
23	Pediatric Allergy Immunology and Pulmonology	171	0.958	0.000650
24	Iranian Journal of Allergy Asthma and Immunology	457	0.812	0.000850
25	Revue Francaise d Allergologie	276	0.363	0.000130
26	ALLERGOLOGIE	187	0.311	0.000080

Copyright © 2017 Thomson Reu

Druckexemplar der Publikation

A. Asady, J. Ruft, A. Ellrich, T. Hawro, M Maurer, S Altrichter, Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features, CEA, 2017

<https://doi.org/10.1111/cea.13023>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

A. Asady, J. Ruft, A. Ellrich, T. Hawro, M Maurer, S Altrichter, Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features, CEA, 2017

J. Ruft, A. Asady, P. Staubach, T. Casale, G. Sussmann, T. Zuberbier, M. Maurer, K. Weller, S. Altrichter, Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-Qol), CEA, 2018

S. Altrichter, M. Chuamanochan, H. Knoth, A. Asady, T. Ohanyan, M. Metz, M. Maurer, Real life treatment of Cholinergic Urticaria with Omalizumab, JACI, 2018

Danksagungen

Zunächst möchte ich meinen Betreuern und meiner Arbeitsgruppe danken. Als Forschungsneuling wurde ich herzlich in die AG Maurer aufgenommen und durch die hochwertige wissenschaftliche Praxis in meinen Forschungsinteressen bestärkt. Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Marcus Maurer für die Chance, in dieser erfolgreichen AG promovieren zu dürfen. Ich habe viel gelernt und mich immer gut aufgehoben gefühlt. Ein besonderer Dank gilt auch meiner Zweitbetreuerin Frau Dr. med. Sabine Altrichter, die durch ihre vorbildliche Betreuung diese Publikation überhaupt möglich gemacht hat. Danke für Deine zuverlässige Unterstützung, Deinen ansteckenden Optimismus und Deine unerschöpfliche Geduld. Auch meinen Coautoren Herrn Dr. med. Tomasz Hawro, Andre Ellrich und Jessica Ruft danke ich für ihre Hilfe und ihr wertvolles Feedback in der Korrekturphase.

Weiterhin danke ich meiner Familie und insbesondere meiner Mutter für ihre bedingungslose Unterstützung, auf die ich mich immer verlassen kann. Auch meinen Freunden und Mitstudenten möchte ich danken, wir haben nicht nur zusammen gelernt, sondern auch viel Spaß gehabt.