

Aus dem  
CharitéCentrum 12 für Innere Medizin und Dermatologie  
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Torsten Zuberbier

## **Habilitationsschrift**

# **Lebensqualität, Versorgungssituation und Therapieansprechen von Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Dermatologie und Venerologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Karsten Weller**  
**geboren am 26. Februar 1976 in Bremen**

<b>Eingereicht:</b>	<b>September 2012</b>
<b>Dekanin:</b>	<b>Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich</b>
<b>1. Gutachter/in:</b>	<b>Prof. Dr. med. Tilo Biedermann</b>
<b>2. Gutachter/in:</b>	<b>Priv. Doz. Dr. med. Karin Hartmann</b>

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abkürzungsverzeichnis</b>	3
<b>2. Einleitung</b>	4
2.1 Klinisches Bild der Urtikaria	4
2.2 Pathogenese der Urtikaria	5
2.3 Klassifikation der Urtikaria	6
2.4 Epidemiologie der Urtikaria	7
2.5 Lebensqualität bei chronischer spontaner Urtikaria	9
2.6 Diagnose der chronischen spontanen Urtikaria	10
2.7 Therapie der chronischen spontanen Urtikaria	11
<b>3. Eigene Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext</b>	13
3.1 Lebensqualität bei chronischer spontaner Urtikaria	13
3.2 Versorgungssituation der chronischen spontanen Urtikaria	33
3.3 Therapieansprechen der chronischen spontanen Urtikaria	62
<b>4. Diskussion</b>	77
<b>5. Zusammenfassung</b>	85
<b>6. Literaturangaben</b>	87
<b>7. Danksagung</b>	92
<b>8. Erklärung</b>	94

## 1. Abkürzungsverzeichnis

csU	chronische spontane Urtikaria
PRO	Patient Reported Outcome
SF-36	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen
NHP	Nottingham Health Profile
DLQI	Dermatology Life Quality Index
CU-Q <sub>2</sub> oL	Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire
H <sub>1</sub>	Histamin-1
nsAH	nicht-sedierende H <sub>1</sub> -Antihistaminika

## 2. Einleitung

Die Urtikaria ist eine der weltweit häufigsten Hautkrankheiten (1). Bereits im Altertum von Hippokrates als eigenständige Krankheitsentität erkannt (2), trug sie im Laufe der Jahrhunderte unterschiedliche Namen, die alle von ihrem typischen klinischen Erscheinungsbild abgeleitet wurden. Dazu gehören Uredo (lateinisch für der Brand), Essera (arabisch für Erhabenheit) und Knidosis (abgeleitet vom alten griechischen Wort "knide" für Brennessel) (2). Der Begriff Urticatio stammt ebenfalls vom lateinischen urere (brennen) ab und wurde im 18. Jahrhundert eingeführt (2). Im Laufe der Zeit setzte sich dann aber die Bezeichnung Urtikaria durch.

### 2.1 Klinisches Bild der Urtikaria

Die Urtikaria ist gekennzeichnet durch das wiederkehrende Auftreten meist stark juckender, erhabener, erythematöser Plaques, sogenannter Urticae oder Quaddeln (Abbildung 1). Diese sind flüchtig und bestehen in der Regel kürzer als 24 Stunden (3).



**Abbildung 1** – Quaddeln bei chronischer spontaner Urtikaria

Einige Patienten entwickeln zusätzlich wiederkehrende Angioödeme (Abbildung 2). Dabei handelt es sich um tief dermale und subkutane, oft hautfarbene Schwellungen, die in der Regel deutlich länger als Quaddeln persistieren (4) und vor allem im Gesichts- und Kopfbereich sowie an den distalen Extremitäten und im Genitalbereich manifest werden (5). Das Auftreten im Gesichts- und Halsbereich scheint bei der Urtikaria besonders häufig zu sein. Neben Lippen-, Augen- und Zungenschwellungen sind dabei auch laryngeale Ödeme möglich, die zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen können (6).

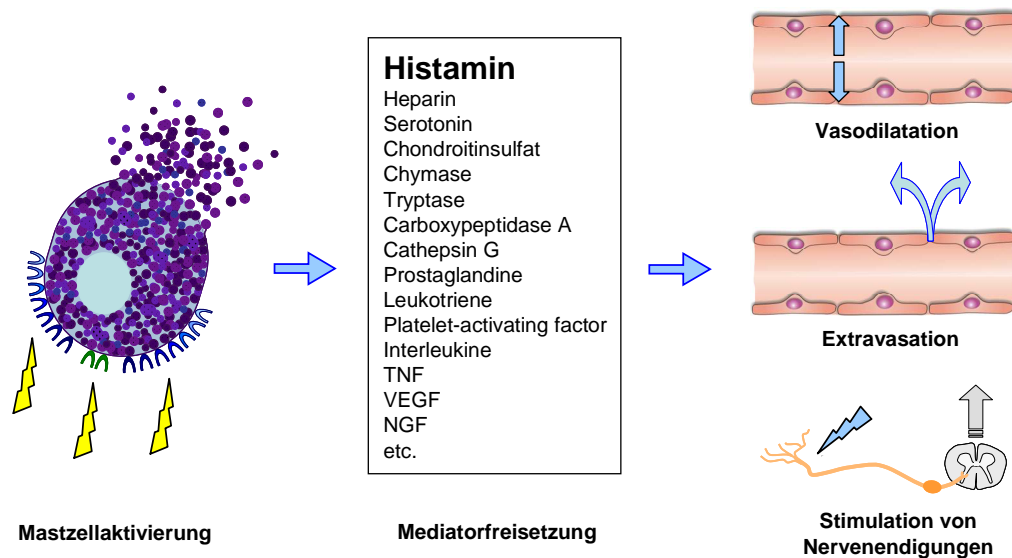


**Abbildung 2** – Angioödeme

## **2.2 Pathogenese der Urtikaria**

Die Kardinalsymptome der Urtikaria sind Quaddeln und Juckreiz. Pathomorphologisches Korrelat sind eine lokal begrenzte Vasodilatation (Erythem) und Extravasation mit der Folge eines transienten dermalen Ödems (Erhabenheit). Zudem werden kutane Nervenendigungen stimuliert (Juckreiz). Verantwortlich für diese Veränderungen ist eine Aktivierung kutaner Mastzellen, die mit einer Ausschüttung ihrer Mediatoren reagieren (Abbildung 3). Eine zentrale Rolle kommt dabei Histamin zu (2). Histamin liegt in hoher Konzentration präformiert in Mastzellen vor. Es kann bei Aktivierung in kürzester Zeit freigesetzt werden und die oben genannten Prozesse induzieren. Histamin ist aber nur ein Mastzellprodukt unter vielen weiteren Mediatoren. Die Rolle letzterer ist im Rahmen der Urtikaria noch unzureichend verstanden. Auch ist bislang weitgehend unklar, über welche Mechanismen Mastzellen bei der Urtikaria aktiviert werden. Während über viele

Jahre für die meisten Fälle eine IgE-unabhängige Stimulation favorisiert wurde, fanden aktuelle Untersuchungen Hinweise für einen IgE-abhängigen autoallergischen Aktivierungsmechanismus (7).

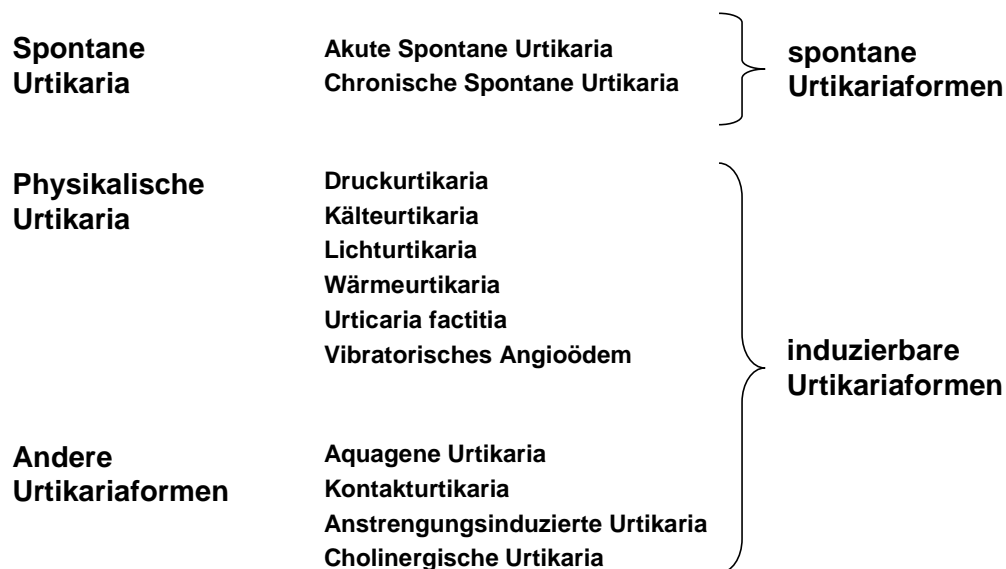


**Abbildung 3 – Pathomechanismus der Urtikaria**

### 2.3 Klassifikation der Urtikaria

Die aktuellen, internationalen Leitlinien zur Definition, Klassifikation und Diagnose der Urtikaria unterscheiden drei Hauptgruppen der Urtikaria. Von der spontanen Urtikaria werden die induzierbaren physikalischen Formen und anderen Urtikariaformen unterschieden (Abbildung 4) (4).

Die spontane Urtikaria wird weiter unterteilt in die akute spontane Urtikaria und die chronische spontane Urtikaria (csU). Beide Erkrankungen zeichnen sich durch unvorhersehbar auftretende, d.h. nicht durch bestimmte Reize induzierbare Quaddeln aus. Während bei der akuten spontanen Urtikaria die Aktivität der Erkrankung oft schon nach wenigen Tagen deutlich nachlässt, halten die Beschwerden bei der csU länger als 6 Wochen an.



**Abbildung 4** – Klassifikation der Urtikaria

Die induzierbaren Urtikarien können nur durch bestimmte Reizfaktoren ausgelöst werden. Die meisten der physikalischen Urtikariaformen tragen ihre spezifischen Trigger bereits im Namen (z.B. Kälte bei Kälteurtikaria). Da die Auslöser in aller Regel bekannt sind, können Symptome durch Meidung verhindert werden. Die häufigste physikalische Urtikariaform ist die Urticaria factitia. Bei dieser kommt es nach Scher- und Reibkräften zu streng auf den Einwirkungsbereich begrenzte Urticae, z.B. unten den Tragegurten eines Rucksackes.

Bei den anderen Urtikariaformen ist die cholinergische Urtikaria besonders häufig. Bei dieser kommt es nach körperlicher Anstrengung, aber auch nach passiver Erwärmung oder in Phasen akuter emotionaler Belastung, zum Auftreten stecknadelkopfgroßer Quaddeln. Es wird vermutet, dass ein transientes Ansteigen der Körperkerntemperatur für dieses Reaktionsmuster verantwortlich ist (6).

## **2.4 Epidemiologie der Urtikaria**

Trotz hoher Inzidenz und Prävalenz der Urtikaria liegen bislang nur wenige epidemiologische Daten aus der Allgemeinbevölkerung vor. Im Rahmen eines Übersichtartikels (1) haben wir kürzlich eine ausführliche Literaturrecherche zu diesem Thema vorgenommen.

Erste Daten zur Prävalenz der Urtikaria wurden bereits vor über 60 Jahren in den USA veröffentlicht. Sie zeigen, dass etwa jeder Fünfte einmal in seinem Leben von einer Episode der Erkrankung betroffen ist (8, 9). Eine 2004 von spanischen Autoren veröffentlichte Arbeit erbrachte ähnliche Daten (10), wobei andere in Europa durchgeführte Untersuchungen mit 8-10% eine etwas niedrigere Lebenszeitprävalenz fanden (11-13). Während sich diese Daten auf die Lebenszeitprävalenz aller Urtikariaformen beziehen, sind die Zahlen für die csU deutlich geringer. Studien zur Punktprävalenz erbrachten, dass zwischen 0,1% und 0,8% der Allgemeinbevölkerung an einer csU leidet, wobei die jüngeren Untersuchungen Werte über 0,5% fanden (10, 13). Ob dies auf eine Zunahme der csU hindeutet oder daran liegt, dass sich die Untersuchungen hinsichtlich Methodik und Zielpopulation voneinander unterscheiden, ist unklar.

Viele csU-Patienten leiden zusätzlich zur Quaddelbildung an rezidivierenden Angioödemen. Die dazu verfügbaren Zahlen aus epidemiologischen Studien schwanken erheblich und zeigen, dass ein bis zwei Drittel betroffen sind (13-18). Viele csU-Patienten weisen zudem parallel zu ihren spontan auftretenden Beschwerden auch induzierbare Urtikariaformen auf (1).

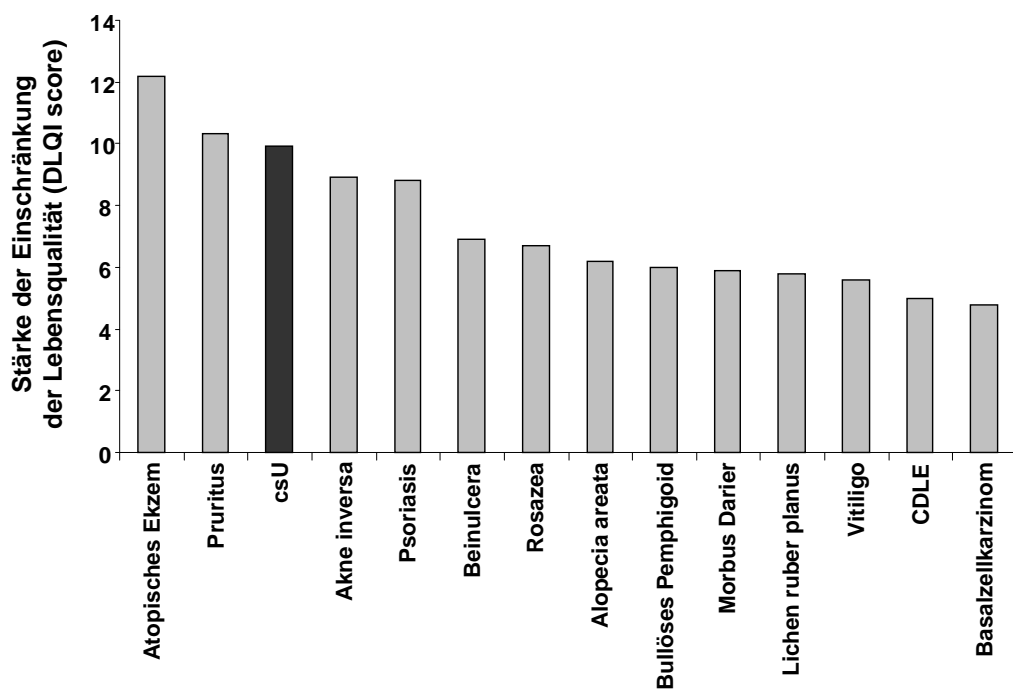
Frauen sind etwa doppelt so häufig von einer Urtikaria betroffen wie Männer (10-12). Ein hormoneller Einfluss auf die csU wurde entsprechend wiederholt vermutet. Bis heute konnte ein solcher jedoch nicht wissenschaftlich belegt werden.

Prinzipiell können alle Altersgruppen erkranken, allerdings finden die meisten Untersuchungen einen Erkrankungsgipfel im dritten und vierten Lebensjahrzehnt (1). Die Dauer der csU kann erhebliche Variationen aufweisen. Unklar ist, warum die Beschwerden bei einigen Patienten nur für wenige Wochen anhalten und es bei anderen zu einer Chronifizierung kommt. Viele Patienten sind länger als ein Jahr betroffen und nicht selten dauert die Erkrankung auch wesentlich länger. So erbrachten Untersuchungen in unterschiedlichen csU-Kollektiven, dass zwischen 10 und 50% länger als 5 Jahre unter der Krankheit leiden (10, 15, 19, 20). Prognostisch negativ scheinen sich eine hohe Krankheitsaktivität, das zusätzliche Auftreten von Angioödemen, parallel bestehende physikalische Urtikariaformen und Positivität im autologen Serumtest (Nachweis einer autoreaktiven csU) auszuwirken (1).



## 2.5 Lebensqualität bei chronischer spontaner Urtikaria

Die csU führt zu einer starken Belastung der Betroffenen. Eine wegweisende Studie von O'Donnel und Mitarbeitern (21) konnte demonstrieren, dass die Lebensqualität von csU-Patienten vergleichbar stark vermindert ist, wie jene von Patienten mit einer ausgeprägten koronaren Herzkrankheit. Angesprochen auf die schlimmsten Aspekte der Erkrankung gaben csU-Patienten Angioödeme, Juckreiz, Müdigkeit, das Gefühl eines Kontrollverlustes über das eigenen Leben, die Unvorhersagbarkeit der Urtikariaschübe, soziale Einschränkungen, Schamgefühl, Fehlzeiten im Berufsleben aber auch therapiebedingte Nebenwirkungen an. Andere Autoren konnten diese Ergebnisse unter Einsatz verschiedener Lebensqualitätsinstrumente bestätigen (22-25). Zudem konnte gezeigt werden, dass die chronische Urtikaria innerhalb der Dermatosen zu jenen Erkrankungen gehört, die mit einer besonders hohen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen (Abbildung 5) (26).



**Abbildung 5** – Einschränkung der Lebensqualität im Vergleich (nach (26))

Im Vergleich der Hauterkrankungen fällt auf, dass mit Juckreiz einhergehende Dermatosen wie das Atopische Ekzem, Chronischer Pruritus und die csU einen besonders starken Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen haben. Die

Lebensqualitätsminderung hängt aber nicht nur von der Aktivität der Erkrankung und der Symptomintensität ab. Auch parallel bestehende psychiatrische Krankheitsbilder können einen starken Einfluss entfalten (25). Psychiatrische Komorbiditäten sind bei Patienten mit csU überdurchschnittlich häufig (25, 27, 28), vor allem Angststörungen, Depression und somatoforme Störungen, und die Ausprägung der psychiatrischen Erkrankungen ist mit dem Ausmaß der Lebensqualitätseinschränkung korreliert (25, 29). Entsprechend sollte bei Patienten mit csU auf psychiatrische Begleiterkrankungen geachtet werden. Wahrscheinlich kann sich eine erfolgreiche psychiatrische Behandlung positiv auf die Lebensqualitätseinschränkung auswirken. Allerdings ist bis heute nicht abschließend geklärt, ob die psychiatrischen Erkrankungen Folge, Ursache oder unabhängig von der csU sind.

## **2.6 Diagnose der chronischen spontanen Urtikaria**

Die Diagnose einer csU wird in Zusammenschau aus Klinik und Anamnese gestellt. Bei Erstvorstellung sollte immer mit einer ausführlichen Anamnese begonnen werden. Dabei geht es vor allem darum, Erkrankungsdauer, Auslösefaktoren, Verlauf und Schwere der Symptomatik zu erfassen. Anschließend erfolgt eine körperliche Untersuchung.

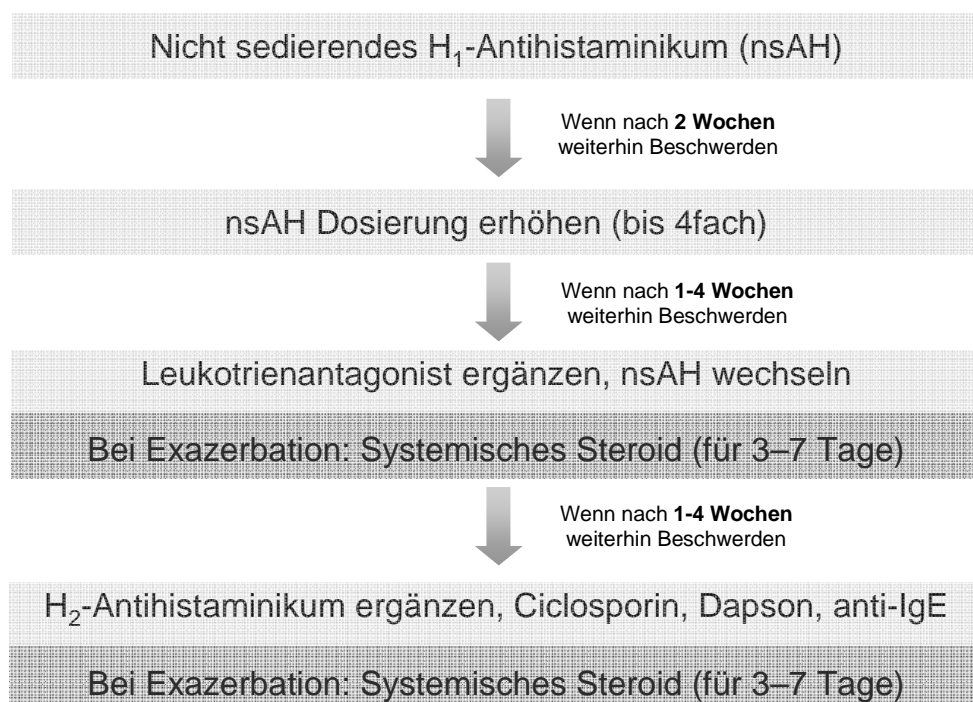
Kann die Diagnose einer csU gestellt werden, sollten weitere Maßnahmen angeschlossen werden. Als Basisuntersuchungen empfiehlt die aktuelle Leitlinie (4) die Anfertigung eines Differentialblutbildes sowie die Bestimmung von Entzündungswerten wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit oder des CRP-Wertes. Ein darüber hinaus gehendes diagnostisches Programm sollte abhängig vom vermuteten Auslöser der Beschwerden erfolgen. Hierzu gehören eine Fokussuche, der Nachweis von Typ-I-Sensibilisierungen, die Bestimmung funktioneller Autoantikörper und der Tryptase sowie die Untersuchung der Schilddrüsenhormone einschließlich der Schilddrüsen-autoantikörper. Darüber hinaus sollten ein autologer Serumtest und ein Ausschluss physikalischer Urtikariaformen erfolgen. Zudem kann eine pseudoallergenarme Kost empfohlen werden sowie eine läsionale Biopsie zum Ausschluss einer Urtikariavaskulitis.

Anhand der Diagnostik kann eine Unterteilung der csU in verschiedene Subgruppen erfolgen. Hierzu gehören die infekassozierte csU, die intoleranzbedingte csU, die auoreaktive csU und andere, seltener vorkommende Formen (25).

## 2.7 Therapie der chronischen spontanen Urtikaria

Bei der csU muss eine kausale von einer symptomatischen Therapie unterschieden werden. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Identifikation von Ursachen und, falls möglich, deren Elimination (30). So sollte bei Nachweis eines Infektfokus dessen Sanierung angestrebt werden. Im Falle einer durch Intoleranz getriggerten csU wird eine Auslasskost, wie z.B. die Meidung pseudoallergenreicher oder histaminreicher Nahrungsmittel, empfohlen. Auch sollte über unspezifische Triggerfaktoren der csU aufgeklärt werden und diese nach Möglichkeit gemieden bzw. behandelt werden. Dazu gehören unter anderem Stress, alkoholische Getränke, die Einnahme von ASS und anderer nichtsteroidaler Antirheumatika sowie grippale Infekte.

Parallel bzw. alternativ sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen. Hier geben die Leitlinien (30) ein Stufenschema vor (Abbildung 6).



**Abbildung 6** – Behandlungsalgorithmus chronische spontane Urtikaria (nach (30))

Therapie der ersten Wahl und gleichzeitig auch einzige zugelassene Behandlung ist der Einsatz von nicht-sedierenden H<sub>1</sub>-Antihistaminika (nsAH). Im Falle eines nicht

ausreichenden Ansprechens wird empfohlen die Behandlung nach 2 Wochen auf das bis zu vierfache der zugelassenen Tagesdosierung zu erhöhen. Sollte auch dieses nicht zu einem ausreichenden Erfolg führen, kann ein Leukotrienantagonist ergänzt oder das nsAH gewechselt werden. Die vierte Stufe der Therapie umfasst die Ergänzung eines H<sub>2</sub>-Antihistaminikums oder den Einsatz von Dapson, Ciclosporin oder Omalizumab.

## **2.8 Soziökonomische Auswirkungen der chronischen spontanen Urtikaria**

Viele Patienten benötigen eine kontinuierliche symptomatische Therapie um ihre Beschwerden kontrollieren zu können. Darüber hinaus müssen sich viele Betroffenen immer wieder in Notfallambulanzen vorstellen (31). Dieses betrifft vor allem jene Patienten, die zusätzlich zu den Quaddeln auch Angioödeme entwickeln. Hinzu kommen krankheitsbedingte Abwesenheiten in Schule, Studium und Beruf sowie eine nicht leicht zu quantifizierende Leistungsminderung.

Grundsätzlich können direkte von indirekten Kosten unterschieden werden. Zu den direkten Kosten zählen z.B. Aufwendungen für Arztbesuche, Laboruntersuchungen und Medikamente. Indirekte Kosten entstehen unter anderem durch Fehlzeiten oder verminderte Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz.

Bislang gibt es zwei Untersuchungen, welche versucht haben die Kosten der csU zu beziffern. Laut einer amerikanischen Studie ist für konventionell mit nsAH behandelbare csU-Patienten mit durchschnittlichen jährlichen Kosten von über 2000 US-Dollar zu rechnen (32). Eine europäische Untersuchung aus dem Jahre 2002 kommt mit 2128 Euro pro Jahr pro Patient auf vergleichbare Zahlen (33).

Obwohl die sozioökonomischen Auswirkungen einer Erkrankung durch derartige Kostenstudien nur begrenzt erfasst werden können wird deutlich, dass die Auswirkungen der csU nicht nur für den Einzelnen sondern auch für die Sozialgemeinschaft erheblich sind.

## **3. Eigene Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext**

### **3.1 Lebensqualität bei chronischer spontaner Urtikaria**

Die csU zeichnet sich durch eine große Variabilität ihrer Symptomatik aus. Auf Tage vollständiger Symptombefreiheit können Tage stärkster Quaddelbildung und Juckreizes folgen. Bei vielen Patienten treten zudem immer wieder Angioödeme auf, welche lebensbedrohliche Ausmaße annehmen können (6). Charakteristisch für die csU ist die Unvorhersehbarkeit der Beschwerdeschübe. Dies gilt nicht nur für das in der Regel rasche Aufschießen der Symptome an sich, sondern auch für deren Ausprägung. Die Patienten wissen nicht wann und in welcher Ausprägung Symptome auftreten und können ihren Alltag kaum auf die Erkrankung abstimmen.

Die Sichtbarkeit der Beschwerden, der oft ausgeprägte Juckreiz, aber auch wiederholt notwendige Notfallvorstellungen sind eine große Belastung für die Betroffenen und ihre Angehörigen. Krankheitsschübe können zu unvorhergesehenen Fehlzeiten in Schule, Studium und Beruf führen. Nicht selten kommen die Betroffenen in den Ruf der Unzuverlässigkeit mit der Folge geringerer Entwicklungschancen im Berufsleben. Aber auch soziale Kontakte, Freundschaften und Partnerschaften können durch die Erkrankung stark belastet werden. Manche Patienten haben gar Schwierigkeiten ihren normalen Alltag zu meistern.

Ein wichtiger Aspekt sind durch den Juckreiz bedingte Schlafstörungen. Quaddelschübe treten aus bislang ungeklärten Gründen häufig nachts auf und können die Schlafqualität erheblich beeinträchtigen. Dieses wiederum kann zu Tagesmüdigkeit und verminderter Konzentrations- und Leistungsfähigkeit führen.

Aus diesen Überlegungen heraus wird deutlich, dass eine reine Erfassung der Symptome Quaddeln und Juckreiz, wie es zum Beispiel mit dem Urticaria Activity Score (34) möglich ist, zu kurz greifen würde, wenn man die gesamte Krankheitslast für den einzelnen Patienten erfassen möchte (1). Die Erfassung der Lebensqualität ermöglicht es dagegen nicht nur die quantifizierbaren Symptome von Patienten zu messen, sondern die Auswirkung der Erkrankung auf das Leben und Wohlbefinden der Patienten insgesamt zu erfassen.

Für die Messung der krankheitsbezogenen Lebensqualitätseinschränkung stehen unterschiedliche, patientenzentrierte Fragebögen, sogenannte Patient Reported Outcome (PRO) Instrumente zur Verfügung. Generische Instrumente erfassen die Lebensqualität nicht krankheitsspezifisch. Beispiele sind der SF-36 (Short Form 36 Gesundheitsfragebogen) (35) oder der NHP (Nottingham Health Profile) (36). Ihr Einsatz ermöglicht den fachübergreifenden Vergleich unterschiedlicher Patientenkollektive. Ihr Hauptproblem ist, dass Sie sich durch eine relativ geringe Sensitivität und Spezifität auszeichnen. Aufgrund ihres übergreifenden Ansatzes sind ihre Fragen für die jeweils betrachteten Erkrankungen oft nicht fokussiert genug oder es werden relevante Bereiche der Lebensqualität nicht abgedeckt. Aus diesem Grunde wurden fachspezifische Instrumente entwickelt. Hierzu gehören für die Dermatologie der DLQI (Dermatology Life Quality Index) (37) und der Skindex-29 (38). Mit diesen lassen sich unterschiedliche Dermatosen besser miteinander vergleichen. Die Problematik der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität ist aber auch bei ihnen vorhanden, wenn auch weniger ausgeprägt.

Um das Ausmaß als auch das Muster der Lebensqualitätseinschränkung möglichst exakt abbilden zu können sind krankheitsspezifische Instrumente erforderlich. Diese haben darüber hinaus den Vorteil, dass sie für Veränderungen der Lebensqualität empfindlicher sind, z.B. im Rahmen von Therapien. Entsprechend können Sie als Entscheidungshilfen bezüglich der Fortführung oder Änderung von Behandlungen herangezogen werden. Ein Nachteil besteht allerdings in der mangelnden Vergleichbarkeit der gewonnenen Ergebnisse mit anderen Krankheitsgruppen.

Für die Urtikaria hat eine italienische Arbeitsgruppe vor kurzem das erste krankheitsspezifische Lebensqualitätsinstrument vorgestellt, den CU-Q<sub>2</sub>oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire) (39). Dieser besteht aus 23 Fragen, die 6 verschiedenen Dimensionen bzw. Skalen zugeordnet werden können.

Eine Problematik der PRO-Instrumente liegt darin, dass Sie nicht ohne weiteres in andere Sprachen übersetzt werden können, sondern eine sprachliche und kulturelle Anpassung an das jeweilige Zielland mit anschließender Validierung erforderlich ist (40). Für den deutschen Sprachraum erfolgte diese Validierung des CU-Q<sub>2</sub>oL durch Mlynek und Mitarbeiter (24). Sie konnten zeigen, dass die Zuordnung der 23 Fragen zu 6 Dimensionen in der deutschen Version etwas anders vorgenommen werden muss als in

der originalen italienischen Version. Nicht Teil Ihrer Arbeit war hingegen eine Erfassung der Responsivität. Wir konnten nun zeigen, dass die deutsche Version des CU-Q<sub>2</sub>oL Änderungen der Krankheitsaktivität und damit einhergehende Veränderungen der Lebensqualität erfassen kann (**P1**) (41).

Um die Verbreitung und damit die Einsatzmöglichkeiten des CU-Q<sub>2</sub>oL zu verbessern haben wir in den vergangenen Jahren intensiv mit polnischen und türkischen Partnern daran gearbeitet, dass das Instrument auch für diese Länder verfügbar wird. Hierzu wurde das italienische Originalinstrument jeweils in die Zielsprache übersetzt, die Fragen kulturell adaptiert und im Rahmen einer Rückübersetzung mit dem Original abgeglichen. Anschließend erfolgten Validierungsstudien mit einer Faktoranalyse zur Überprüfung bzw. Entwicklung der Dimensionierung. Inzwischen konnten die Validierungen für beide Sprachräume publiziert werden (42, 43). Sowohl für die polnische Version (**P2**) als auch für die türkische CU-Q<sub>2</sub>oL Version (**P3**) konnten alle 23 Fragen beibehalten werden und jeweils 6 Dimensionen der Lebensqualität identifiziert werden. Im Falle der polnischen Version weicht allerdings die mittels explorativer Faktoranalyse vorgenommene Zuordnung der Fragen zu den Dimensionen vom italienischen Original und weniger auch von der deutschen Version ab. Dieses ist prinzipiell zu erwarten, wenn ein Instrument auf andere Sprach- und Kulturräume übertragen und validiert wird. Insgesamt zeigte die polnische Version eine gute interne Konsistenz und Konvergenzvalidität. Gleiches gilt für die Test-Retest-Reliabilität und die Responsivität des Instruments. Bei der Auswertung der türkischen Validierungsstudie wurde der methodische Schwerpunkt auf eine konfirmatorische Faktoranalyse gelegt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Struktur des italienischen CU-Q<sub>2</sub>oL in der türkischen Version beibehalten werden kann. Insgesamt konnte demonstriert werden, dass die türkische Version ein valides, reliables und sensibles Instrument zur Erfassung der urtikariabedingten Einschränkung der Lebensqualität darstellt.

**P1 Weller, K.**, Church, M.K., Kalogeromitros, D., Krause, K., Magerl, M., Metz, M., Pisarevskaja, D., Siebenhaar, F., Maurer, M. Chronic spontaneous urticaria: how to assess quality of life in patients receiving treatment. Arch Dermatol. 2011; 147(10): 1221-1223.

**P2** Brzoza, Z., Badura-Brzoza, K., Młynek, A., Magerl, M., Baiardini, I., Canonica, G.W., **Weller, K.**, Kocatürk, E., Kalogeromitros, D., Zalewska-Janowska, A., Zuberbier, T., Maurer, M. Adaptation and initial results of the Polish version of the GA<sup>2</sup>LEN chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q<sub>2</sub>oL). *J Dermatol Sci.* 2011; 62(1): 36-41.

**P3** Kocatürk, E., **Weller, K.**, Martus, P., Aktas, S., Kavala, M., Sarigul, S., Baiardini, I., Canonica, G.W., Brzoza, Z., Kalogeromitros, D., Maurer, M. Turkish Version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire: Cultural Adaptation, Assessment of Reliability and Validity. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92(4): 419-425.



Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Church, M.K., Kalogeromitros, D., Krause, K., Magerl, M., Metz, M., Pisarevskaja, D., Siebenhaar, F., Maurer, M. Chronic spontaneous urticaria: how to assess quality of life in patients receiving treatment. Arch Dermatol. 2011; 147(10): 1221-1223.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Church, M.K., Kalogeromitros, D., Krause, K., Magerl, M., Metz, M., Pisarevskaja, D., Siebenhaar, F., Maurer, M. Chronic spontaneous urticaria: how to assess quality of life in patients receiving treatment. Arch Dermatol. 2011; 147(10): 1221-1223.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Church, M.K., Kalogeromitros, D., Krause, K., Magerl, M., Metz, M., Pisarevskaja, D., Siebenhaar, F., Maurer, M. Chronic spontaneous urticaria: how to assess quality of life in patients receiving treatment. Arch Dermatol. 2011; 147(10): 1221-1223.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

Brzoza, Z., Badura-Brzoza, K., Młynek, A., Magerl, M., Baiardini, I., Canonica, G.W., **Weller, K.**, Kocatürk, E., Kalogeromitros, D., Zalewska-Janowska, A., Zuberbier, T., Maurer, M. Adaptation and initial results of the Polish version of the GA<sup>2</sup>LEN chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q<sub>2o</sub>L). J Dermatol Sci. 2011; 62(1): 36-41.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

Brzoza, Z., Badura-Brzoza, K., Młynek, A., Magerl, M., Baiardini, I., Canonica, G.W., **Weller, K.**, Kocatürk, E., Kalogeromitros, D., Zalewska-Janowska, A., Zuberbier, T., Maurer, M. Adaptation and initial results of the Polish version of the GA<sup>2</sup>LEN chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q<sub>2o</sub>L). J Dermatol Sci. 2011; 62(1): 36-41.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

Brzoza, Z., Badura-Brzoza, K., Młynek, A., Magerl, M., Baiardini, I., Canonica, G.W., **Weller, K.**, Kocatürk, E., Kalogeromitros, D., Zalewska-Janowska, A., Zuberbier, T., Maurer, M. Adaptation and initial results of the Polish version of the GA<sup>2</sup>LEN chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q<sub>2</sub>oL). J Dermatol Sci. 2011; 62(1): 36-41.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

Brzoza, Z., Badura-Brzoza, K., Młynek, A., Magerl, M., Baiardini, I., Canonica, G.W., **Weller, K.**, Kocatürk, E., Kalogeromitros, D., Zalewska-Janowska, A., Zuberbier, T., Maurer, M. Adaptation and initial results of the Polish version of the GA<sup>2</sup>LEN chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q<sub>2o</sub>L). J Dermatol Sci. 2011; 62(1): 36-41.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

Brzoza, Z., Badura-Brzoza, K., Młynek, A., Magerl, M., Baiardini, I., Canonica, G.W., **Weller, K.**, Kocatürk, E., Kalogeromitros, D., Zalewska-Janowska, A., Zuberbier, T., Maurer, M. Adaptation and initial results of the Polish version of the GA<sup>2</sup>LEN chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q<sub>2o</sub>L). J Dermatol Sci. 2011; 62(1): 36-41.



Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

Brzoza, Z., Badura-Brzoza, K., Młynek, A., Magerl, M., Baiardini, I., Canonica, G.W., **Weller, K.**, Kocatürk, E., Kalogeromitros, D., Zalewska-Janowska, A., Zuberbier, T., Maurer, M. Adaptation and initial results of the Polish version of the GA<sup>2</sup>LEN chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q<sub>2o</sub>L). J Dermatol Sci. 2011; 62(1): 36-41.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

Kocatürk, E., **Weller, K.**, Martus, P., Aktas, S., Kavala, M., Sarigul, S., Baiardini, I., Canonica, G.W., Brzoza, Z., Kalogeromitros, D., Maurer, M. Turkish Version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire: Cultural Adaptation, Assessment of Reliability and Validity. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92(4): 419-425.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

Kocatürk, E., **Weller, K.**, Martus, P., Aktas, S., Kavala, M., Sarigul, S., Baiardini, I., Canonica, G.W., Brzoza, Z., Kalogeromitros, D., Maurer, M. Turkish Version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire: Cultural Adaptation, Assessment of Reliability and Validity. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92(4): 419-425.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

Kocatürk, E., **Weller, K.**, Martus, P., Aktas, S., Kavala, M., Sarigul, S., Baiardini, I., Canonica, G.W., Brzoza, Z., Kalogeromitros, D., Maurer, M. Turkish Version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire: Cultural Adaptation, Assessment of Reliability and Validity. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92(4): 419-425.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

Kocatürk, E., **Weller, K.**, Martus, P., Aktas, S., Kavala, M., Sarigul, S., Baiardini, I., Canonica, G.W., Brzoza, Z., Kalogeromitros, D., Maurer, M. Turkish Version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire: Cultural Adaptation, Assessment of Reliability and Validity. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92(4): 419-425.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

Kocatürk, E., **Weller, K.**, Martus, P., Aktas, S., Kavala, M., Sarigul, S., Baiardini, I., Canonica, G.W., Brzoza, Z., Kalogeromitros, D., Maurer, M. Turkish Version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire: Cultural Adaptation, Assessment of Reliability and Validity. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92(4): 419-425.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

Kocatürk, E., **Weller, K.**, Martus, P., Aktas, S., Kavala, M., Sarigul, S., Baiardini, I., Canonica, G.W., Brzoza, Z., Kalogeromitros, D., Maurer, M. Turkish Version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire: Cultural Adaptation, Assessment of Reliability and Validity. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92(4): 419-425.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

Kocatürk, E., **Weller, K.**, Martus, P., Aktas, S., Kavala, M., Sarigul, S., Baiardini, I., Canonica, G.W., Brzoza, Z., Kalogeromitros, D., Maurer, M. Turkish Version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire: Cultural Adaptation, Assessment of Reliability and Validity. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92(4): 419-425.



### 3.2 Versorgungssituation der chronischen spontanen Urtikaria

Die internationalen EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Leitlinien zur Definition, Klassifikation, Diagnose und Therapie der Urtikaria werden regelmäßig überarbeitet. Die letzten Versionen datieren aus dem Jahr 2009 (4, 30). Sie empfehlen eine Identifikation von Ursachen und deren Elimination bei Urtikariapatienten anzustreben. Oft gelingt dieses jedoch nicht und es kommt zu Frustrationen auf Seiten der Patienten aber auch auf Seiten der behandelnden Ärzte. Ist eine kausale Therapie nicht möglich steht die symptomatische Therapie im Vordergrund. Hier geben die Leitlinien einen Algorithmus vor, der eine stufenweise Intensivierung der Therapie bei nicht ausreichendem Ansprechen vorsieht.

Die Urtikarialeitlinien stellen einen evidenzbasierten, weltweiten Konsens dar und sollten idealerweise von allen Ärzten, die in die Behandlung von Urtikariapatienten involviert sind, berücksichtigt werden. Um die tatsächliche Implementation der Leitlinien zu untersuchen wurde eine Erhebung bezüglich des aktuellen diagnostischen und therapeutischen Vorgehens bei csU Patienten in der primären und sekundären Versorgung durchgeführt. Insgesamt wurden 776 niedergelassene deutsche Dermatologen, Kinderärzte und Allgemeinmediziner befragt (44). Dabei interessierte auch die Frage, ob das Kennen der Leitlinien zu einer Verbesserung der Patientenversorgung führt (**P4**).

Die Ergebnisse zeigen, dass die meisten Ärzte der untersuchten Fachgruppen eine Ursachenforschung betreiben, allerdings nur selten erfolgreich sind. Dabei fiel auf, dass das Muster der angesetzten Untersuchungen nicht ideal auf bekannte Auslöser der csU abgestimmt ist. Bei der Therapie werden entgegen den Leitlinienempfehlungen noch immer von etwa einem Viertel der Ärzte sedierende H<sub>1</sub>-Antihistaminika eingesetzt. Auch systemische Kortikosteroide befinden sich in breiter Anwendung, obwohl diese allenfalls für eine kurzfristige Gabe zum Abfangen akuter Exazerbationen empfohlen werden. Insgesamt war weniger als ein Drittel der Befragten mit den aktuellen Leitlinien vertraut. Jene Ärzte, die die Leitlinien kannten, betrieben häufiger eine Ursachensuche und zeigten eine insgesamt bessere therapeutische Herangehensweise. So setzten sie zum Beispiel seltener Therapien ein von deren Anwendung die aktuellen Leitlinien abraten.

Trotz der hohen Anzahl an Betroffenen mit csU existierten bislang kaum aussagekräftige Untersuchungen zur Dauer und Schwere der Erkrankung. Darüber hinaus war nur wenig über die Frequenz der Arztbesuche, den Betreuungsaufwand und die Motivation der behandelnden Ärzte in der realen Situation des Praxisalltages bekannt. Diese Informationen sind aber von hoher Wichtigkeit, um frühzeitig auf mögliche Fehlentwicklungen aufmerksam zu werden und eine hohe Qualität der Patientenversorgung zu sichern. Entsprechend wurden die oben genannten Aspekte im Bereich der Primär- und Sekundärversorger untersucht **(P5)** (45). Dabei wurde auf das gleiche Kollektiv der 776 niedergelassenen Dermatologen, Kinderärzte und Allgemeinmediziner zurückgegriffen wie in P4.

Die Auswertung zeigt eine hohe Anzahl an Vorstellungen aufgrund von csU. Die Ärzte gaben an, dass die meisten Betroffenen an einer moderaten bis schweren Ausprägung der Erkrankung leiden und deutlich über ein Jahr betroffen sind. Der Zeitaufwand und die Kosten, die für eine Betreuung von csU-Patienten aufgewendet werden müssen, wurden von der Mehrheit als überdurchschnittlich hoch bewertet. Auch die Wiedervorstellungsfrequenz wurde als überdurchschnittlich berichtet. Die csU Patienten selbst wurden von den behandelnden Ärzten als Gruppe mit hoher emotionaler Belastung und hohen Erwartungen beschrieben, die schwer zufrieden zu stellen und schwierig zu führen seien. Nur eine Minderheit der befragten Ärzte berichtete von einer hohen Patientenzufriedenheit im Bezug auf aktuelle Behandlungsoptionen und Behandlungserfolge. Ein weiteres interessantes Ergebnis dieser Untersuchung ist, dass über 10% aller Teilnehmer bereits mit Regressforderungen der Krankenkassen aufgrund ihres therapeutischen Vorgehens bei csU Patienten konfrontiert waren. Die Mehrheit der Ärzte gab an, dass dieses Einfluss auf ihr Therapieverhalten habe und zu einer Verschlechterung der Versorgungsqualität führe.

Ein wichtiges Ergebnis der vorgenannten Untersuchung bestand darin, dass etwa ein Drittel aller csU Patienten an Kliniken oder ambulante Spezialzentren überwiesen werden. Um erfolgreich auf eine Verbesserung der Therapie von csU Patienten hinwirken zu können ist es wichtig, die Versorgung auf allen Ebenen ausreichend zu verstehen. Aus diesem Grund haben wir ebenfalls eine Untersuchung im Bereich der Tertiärversorgung durchgeführt **(P6)** (46). Insgesamt wurden dabei 20 Vertreter aus

universitären und 21 Vertreter aus nicht-universitären Hautkliniken befragt. Hierbei ging es vor allem darum zu untersuchen, welche Urtikariapatienten in der Tertiärversorgung vorstellig werden, wie oft und welche Ursachen bei csU Patienten gefunden werden und ob eine Abklärung auf Klinikebene erfolgreicher ist als im niedergelassenen Bereich. Darüber hinaus wurde auch das therapeutische Vorgehen beleuchtet und nach dem zeitlichen und monetären Aufwand der csU Patientenversorgung gefragt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Hautkliniken im Schnitt 25 csU Patienten im Monat betreuten. Alle befragten Häuser betrieben eine Ursachenforschung und berichteten bei etwas der Hälfte aller Patienten eine Ursache identifizieren zu können. Das therapeutische Vorgehen orientierte sich weitgehend an den aktuellen Leitlinienempfehlungen. Im Gegensatz zu den niedergelassenen Ärzten bestand in der Tertiärversorgung mehr Erfahrung mit alternativen Behandlungen bei Patienten, die nicht ausreichend auf die Therapie der ersten und zweiten Wahl mit H<sub>1</sub>-Antihistaminika ansprechen. Der Zeitbedarf für die Betreuung der Patienten, als auch die Kosten für die erforderlichen Laboruntersuchungen wurden als überdurchschnittlich bewertet.

**P4 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.* 2011 Dec 8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04370.x. (Epub ahead of print)

**P5 Weller, K.**, Viehmann, K., Bräutigam, M., Krause, K., Siebenhaar, F., Zuberbier, T., Maurer, M. Cost-intensive, time-consuming, problematical? How physicians in private practice experience the care of urticaria patients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012 May; 10(5): 341-7.

**P6 Weller, K.**, Schoepke, N., Krause, K., Ardelean, E., Bräutigam, M., Maurer, M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres - results of an expert survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Dec 17. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04387.x. (Epub ahead of print)

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**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.* 2011 Dec 8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04370.x. (Epub ahead of print)

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**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.* 2011 Dec 8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04370.x. (Epub ahead of print)

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**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.* 2011 Dec 8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04370.x. (Epub ahead of print)

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**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.* 2011 Dec 8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04370.x. (Epub ahead of print)

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**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.* 2011 Dec 8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04370.x. (Epub ahead of print)



Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**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.* 2011 Dec 8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04370.x. (Epub ahead of print)

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**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.* 2011 Dec 8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04370.x. (Epub ahead of print)

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**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.* 2011 Dec 8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04370.x. (Epub ahead of print)

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Viehmann, K., Bräutigam, M., Krause, K., Siebenhaar, F., Zuberbier, T., Maurer, M. Cost-intensive, time-consuming, problematical? How physicians in private practice experience the care of urticaria patients.  
J Dtsch Dermatol Ges. 2012 May; 10(5): 341-7.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Viehmann, K., Bräutigam, M., Krause, K., Siebenhaar, F., Zuberbier, T., Maurer, M. Cost-intensive, time-consuming, problematical? How physicians in private practice experience the care of urticaria patients.  
J Dtsch Dermatol Ges. 2012 May; 10(5): 341-7.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Viehmann, K., Bräutigam, M., Krause, K., Siebenhaar, F., Zuberbier, T., Maurer, M. Cost-intensive, time-consuming, problematical? How physicians in private practice experience the care of urticaria patients.  
J Dtsch Dermatol Ges. 2012 May; 10(5): 341-7.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Viehmann, K., Bräutigam, M., Krause, K., Siebenhaar, F., Zuberbier, T., Maurer, M. Cost-intensive, time-consuming, problematical? How physicians in private practice experience the care of urticaria patients.  
J Dtsch Dermatol Ges. 2012 May; 10(5): 341-7.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Viehmann, K., Bräutigam, M., Krause, K., Siebenhaar, F., Zuberbier, T., Maurer, M. Cost-intensive, time-consuming, problematical? How physicians in private practice experience the care of urticaria patients.  
J Dtsch Dermatol Ges. 2012 May; 10(5): 341-7.



Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Viehmann, K., Bräutigam, M., Krause, K., Siebenhaar, F., Zuberbier, T., Maurer, M. Cost-intensive, time-consuming, problematical? How physicians in private practice experience the care of urticaria patients.  
J Dtsch Dermatol Ges. 2012 May; 10(5): 341-7.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Viehmann, K., Bräutigam, M., Krause, K., Siebenhaar, F., Zuberbier, T., Maurer, M. Cost-intensive, time-consuming, problematical? How physicians in private practice experience the care of urticaria patients.  
J Dtsch Dermatol Ges. 2012 May; 10(5): 341-7.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Viehmann, K., Bräutigam, M., Krause, K., Siebenhaar, F., Zuberbier, T., Maurer, M. Cost-intensive, time-consuming, problematical? How physicians in private practice experience the care of urticaria patients.  
J Dtsch Dermatol Ges. 2012 May; 10(5): 341-7.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Viehmann, K., Bräutigam, M., Krause, K., Siebenhaar, F., Zuberbier, T., Maurer, M. Cost-intensive, time-consuming, problematical? How physicians in private practice experience the care of urticaria patients.  
J Dtsch Dermatol Ges. 2012 May; 10(5): 341-7.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Schoepke, N., Krause, K., Ardelean, E., Bräutigam, M., Maurer, M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres - results of an expert survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Dec 17. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04387.x. (Epub ahead of print)

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Schoepke, N., Krause, K., Ardelean, E., Bräutigam, M., Maurer, M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres - results of an expert survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Dec 17. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04387.x. (Epub ahead of print)

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Schoepke, N., Krause, K., Ardelean, E., Bräutigam, M., Maurer, M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres - results of an expert survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Dec 17. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04387.x. (Epub ahead of print)

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Schoepke, N., Krause, K., Ardelean, E., Bräutigam, M., Maurer, M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres - results of an expert survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Dec 17. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04387.x. (Epub ahead of print)



Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Schoepke, N., Krause, K., Ardelean, E., Bräutigam, M., Maurer, M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres - results of an expert survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Dec 17. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04387.x. (Epub ahead of print)

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Schoepke, N., Krause, K., Ardelean, E., Bräutigam, M., Maurer, M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres - results of an expert survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Dec 17. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04387.x. (Epub ahead of print)

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Schoepke, N., Krause, K., Ardelean, E., Bräutigam, M., Maurer, M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres - results of an expert survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Dec 17. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04387.x. (Epub ahead of print)

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Schoepke, N., Krause, K., Ardelean, E., Bräutigam, M., Maurer, M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres - results of an expert survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Dec 17. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04387.x. (Epub ahead of print)

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Schoepke, N., Krause, K., Ardelean, E., Bräutigam, M., Maurer, M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres - results of an expert survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Dec 17. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04387.x. (Epub ahead of print)

### 3.3 Therapieansprechen der chronischen spontanen Urtikaria

H<sub>1</sub>-Antihistaminika sind Medikamente der ersten Wahl bei csU. Es müssen Präparate der ersten von Präparaten der zweiten Generation unterschieden werden. Da die Substanzen der ersten Generation mit deutlichen zentralnervösen Nebenwirkungen behaftet sind und oft eine ausgeprägte Müdigkeit der Patienten und Konzentrationsstörungen induzieren, wurde für sie auch der Begriff sedierende H<sub>1</sub>-Antihistaminika eingeführt. Im Gegensatz dazu weisen die Präparate der zweiten Generation keine oder kaum noch sedierende Eigenschaften auf und werden daher als nicht-sedierende H<sub>1</sub>-Antihistaminika (nsAH) bezeichnet. Gründe für die insgesamt deutlich niedrigere Nebenwirkungsrate der nsAH liegen darin, dass sie deutlich spezifischer an den H<sub>1</sub>-Rezeptor binden, keine oder kaum noch anticholinergische Wirkungen aufweisen und aufgrund ihrer Lipophobie schlechter in das zentrale Nervensystem penetrieren können (47, 48). Die zusätzliche Abtrennung einer dritten Generation, wird derzeit nicht mehr als angemessen betrachtet (48, 49).

Für die Behandlung der csU wird ausschließlich der Einsatz von nsAH empfohlen (30). Sollte die zugelassene Dosierung nicht ausreichen, wird als Behandlung der zweiten Wahl zunächst eine Aufdosierung der nsAH auf das bis zu Vierfache der zugelassenen Tagesdosis empfohlen. Letzteres ist hingegen kaum durch Evidenz gedeckt und basiert vor allem auf der Erfahrung der behandelnden Ärzte. Im Rahmen einer Fragebogenbasierten Erhebung haben wir daher über 300 csU-Patienten rekrutiert und befragt (**P7**) (50). Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Wirksamkeit standarddosierter nsAH im Vergleich zu den sedierenden H<sub>1</sub>-Antihistaminika der ersten Generation höher eingeschätzt wird. Zudem wird eine geringere Nebenwirkungsrate durch nsAH berichtet. Drei Viertel aller Patienten hatten bereits Erfahrung mit einer Aufdosierung von H<sub>1</sub>-Antihistaminika über das zugelassene Maß hinaus. Im Bezug auf die Wirksamkeit wurde mit steigender Dosierung ein verbessertes Ansprechen berichtet, während die Anzahl der Berichte über Nebenwirkungen nicht signifikant zunahm.

In klinische Studien zur Wirksamkeit von nsAH bei csU wird in aller Regel ein täglicher, kontinuierlicher Einnahmemodus gewählt. Das bedeutet, dass die Patienten auch dann ihre Medikation einnehmen sollen wenn aktuell (noch) keine erkennbaren Symptome

bestehen. Die Rationale dieses Vorgehens liegt darin, dass der H<sub>1</sub>-Rezeptor bereits vor der Freisetzung von Histamin blockiert werden soll. In der klinischen Realität sieht das Einnahmeverhalten der Patienten jedoch oft anders aus. So werden nsAH nicht selten erst dann eingenommen, wenn Quaddeln und Juckreiz schon in der Entstehung sind oder sogar schon in voller Ausprägung vorliegen. Ein wesentlicher Grund für dieses Einnahmeverhalten liegt vermutlich in der von Tag zu Tag schwankenden Urtikariasymptomatik und dem Wunsch der Patienten insgesamt möglichst wenig Medikament verbrauchen zu müssen.

Um die Datenlage bezüglich des besten Einnahmemodus von nsAH bei der csU zu verbessern, haben wir eine Studie mit Desloratadin, einem modernen nsAH, durchgeführt (**P8**) (51). Konkret stellten sich dabei Studienteilnehmer mit csU immer dann in unserer Klinik vor, wenn bei ihnen Quaddeln auftraten. Daraufhin erhielten die Patienten entweder die zugelassene Dosierung von 5 mg oder die vierfach erhöhte Dosis von 20 mg Desloratadin und ihre Symptomatik wurde mit Hilfe moderner, objektiver Verfahren (Thermographie, Volumetrie und digitale Verlaufsphotographie) über einen Zeitraum von 5 Stunden verfolgt. Zudem erfolgte eine ebenfalls 5 stündige Monitorierung ihrer Symptome an einem anderen Tag ohne Einfluss von nsAH. Das Design war randomisiert und doppelblind.

Die Ergebnisse zeigen, dass der Effekt von Desloratadin auf bereits bestehende Quaddeln allenfalls gering ist. Zudem scheint eine Aufdosierung im Setting der bedarfsgesteuerten Medikation keinen zusätzlichen Nutzen zu erbringen.

**P7 Weller, K.**, Ziege, C., Staubach, P., Brockow, K., Siebenhaar, F., Krause, K., Altrichter, S., Church, M.K., 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.

**P8 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. 2012 (in press).

Aus Urheberrechtsgründen finden sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Ziege, C., Staubach, P., Brockow, K., Siebenhaar, F., Krause, K., Altrichter, S., Church, M.K., 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.



Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Ziege, C., Staubach, P., Brockow, K., Siebenhaar, F., Krause, K., Altrichter, S., Church, M.K., 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.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Ziege, C., Staubach, P., Brockow, K., Siebenhaar, F., Krause, K., Altrichter, S., Church, M.K., 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.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Ziege, C., Staubach, P., Brockow, K., Siebenhaar, F., Krause, K., Altrichter, S., Church, M.K., 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.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Ziege, C., Staubach, P., Brockow, K., Siebenhaar, F., Krause, K., Altrichter, S., Church, M.K., 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.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**Weller, K.**, Ziege, C., Staubach, P., Brockow, K., Siebenhaar, F., Krause, K., Altrichter, S., Church, M.K., 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.

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**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.* 2012 (in press).

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**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.* 2012 (in press).

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**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.* 2012 (in press).



Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**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.* 2012 (in press).

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**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.* 2012 (in press).

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**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.* 2012 (in press).

Aus Urheberrechtsgründen findet sich in dieser Version der Habilitationsschrift an dieser Stelle nur ein Platzhalter für die Originalarbeit:

**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.* 2012 (in press).

## 4. Diskussion

Etwa 0,5 bis 1% der Allgemeinbevölkerung leiden an einer csU, wobei Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer (1). Der Erkrankungsgipfel liegt im dritten und vierten Lebensjahrzehnt und damit in einer wichtigen Lebensphase beruflicher Orientierung und Schaffenskraft (1). Die wiederkehrenden und unvorhersagbaren Symptome sind eine große Belastung für die Betroffenen und Studien der vergangenen Jahre konnten eindrucksvoll belegen, dass die Symptome der Urtikaria zu einer ausgeprägten Minderung der Lebensqualität führen (21-23, 25).

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat sich als Konzept in den vergangenen Jahren in der Medizin etabliert. Besonders bei Erkrankungen mit unvorhersehbaren Schwankungen und Attacken, wie Asthma, Epilepsie aber auch csU, hat sich die Erfassung der Lebensqualität bewährt. Hier ist die tägliche Symptomstärke alleine kein gutes Maß für die tatsächliche Krankheitslast der Betroffenen. Entsprechend empfehlen die leitenden Zulassungsbehörden in Europa und den USA ausdrücklich in klinischen Studien Patient Reported Outcomes, wie die Messung der Lebensqualität, einzusetzen um Verbesserungen unter Therapie erkennen zu können (52, 53).

Voraussetzung für eine aussagekräftige Erfassung der Lebensqualität ist die Verfügbarkeit geeigneter Instrumente. Vor wenigen Jahren konnte das erste krankheitsspezifische Lebensqualitätsinstrument für die csU vorgestellt werden (39), der CU-Q<sub>20</sub>L. Kurz darauf wurde dieses Instrument für den deutschen Sprachraum übersetzt und validiert (24). Allerdings fehlte dieser Validierungsstudie der Nachweis, dass Veränderungen im Krankheitsverlauf adäquat abgebildet werden können. Im Rahmen eines Einsatzes des CU-Q<sub>20</sub>L im Routinebetrieb unserer Urtikariasprechstunde ist es uns gelungen diese Lücke zu schließen. Wir konnten erstmals demonstrieren, dass die deutsche Version Veränderungen der Lebensqualität bei sich ändernder Krankheitsaktivität erfassen kann. Zudem konnten wir zeigen, dass die Veränderung der Lebensqualität besser und stabiler mit dem CU-Q<sub>20</sub>L möglich ist, als mit dem weniger spezifischen DLQI (P1, Weller et al., 2011) (41).

Um die Auswirkung der csU auf die Lebensqualität der Menschen in unterschiedlichen Ländern und Kulturräumen zu untersuchen aber auch um die Lebensqualität in multizentrischen, multinationalen Studien erfassen zu können, ist eine Verfügbarkeit für möglichst viele Sprachen erforderlich. Entsprechend wurden bereits CU-Q<sub>2oL</sub>-Versionen für Spanisch und Portugiesisch validiert und publiziert (54, 55). Auch wir haben zu einer weiteren Verbreitung des Instrumentes beigetragen. So ist es uns gemeinsam mit unseren Partnern gelungen eine polnische (**P2, Brzoza et al., 2011**) (42) und eine türkische CU-Q<sub>2oL</sub>-Version (**P3, Kocatürk et al., 2011**) (43) zu entwickeln und zu validieren. Damit wurde ein wesentlicher Grundstein für zukünftige internationale Studien zur Einschränkung und Beeinflussbarkeit der Lebensqualität gelegt. Derzeit laufen bereits Planungen für internationale klinische Studien, in denen diese Instrumente als Zielkriterien eingesetzt werden sollen. Zudem arbeiten wir derzeit im Rahmen weiterer Kooperationen an der Erstellung einer englischsprachigen und einer chinesischen Version.

Die EAACI/GA2LEN/WAO/EDF Leitlinien zur Versorgung von Urtikariapatienten (4, 30) werden alle 4 Jahre durch ein Gremium internationaler Experten anhand der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz erarbeitet bzw. aktualisiert. Leitlinien sollen dazu dienen eine möglichst hohe Behandlungsqualität zu etablieren. Um dieses zu erreichen, ist eine breite Umsetzung erforderlich. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Übertragung von Leitlinien in den klinischen Alltag der Ärzte eine anspruchsvolle Aufgabe ist und oft nur schleppend oder unvollständig erfolgt (56). Manche Autoren sprechen gar von „Papiertigern“ (57). Neben der rein „passiven“ Veröffentlichung von Leitlinien sollten daher weitere Maßnahmen, wie z.B. die Integration der Inhalte in interaktiv gestaltete Weiterbildungsmaßnahmen, erfolgen, um deren Implementierung zu fördern (58, 59).

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen geben erstmals wichtige Einblicke in die reale Welt der Urtikariaversorgung in Deutschland beim niedergelassenen Dermatologen, Kinderarzt und Allgemeinmediziner unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinienempfehlungen (**P4, Weller et al., 2012**) (44). Sie zeigen, dass das diagnostische und therapeutische Vorgehen der niedergelassenen Ärzte nur teilweise mit den Leitlinienempfehlungen übereinstimmt und die Wahrnehmung der Leitlinien

insgesamt gering ist. Auf der anderen Seite demonstrieren sie aber auch, dass ein Kennen der Leitlinien zu einer besseren Umsetzung und damit zu einer höheren Versorgungsqualität von csU Patienten führt. So ist zum Beispiel der Einsatz der obsoleten sedierenden H<sub>1</sub>-Antihistaminika unter jenen Ärzten die die Leitlinien kennen deutlich weniger verbreitet. Sedierende H<sub>1</sub>-Antihistaminika werden fälschlicherweise immer noch verbreitet als sichere Medikamente angesehen. Church und Mitarbeiter haben in einem kürzlich veröffentlichten Artikel jedoch die Risiken und Nebenwirkungen der Behandlung noch einmal zusammengetragen (47). Sedierende H<sub>1</sub>-Antihistaminika führen nicht nur zu einer Störung des natürlichen Schlafmusters, verminderter Lern- und Konzentrationsfähigkeit sondern werden auch immer wieder mit schweren Verkehrsunfällen in Verbindung gebracht. Im Falle einer Höherdosierung droht zudem das Auftreten einer Kardiotoxizität.

Interessanterweise fanden Ferrer und Mitarbeiter den unseren vergleichbare Daten. Sie konnten zeigen, dass bei spanischen Urtikariapatienten ebenfalls sedierende H<sub>1</sub>-Antihistaminika breit eingesetzt werden und die Behandlungsleitlinien nur unvollständig in den ärztlichen Alltag integriert wurden (60).

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, dass größere Anstrengungen unternommen werden müssen, um eine breitere Wahrnehmung und Umsetzung der Urtikarialeitlinien zu erreichen. Sind diese erfolgreich, kann eine höhere Behandlungsqualität für die Patienten erwartet werden.

Trotz der nachweislich hohen Anzahl an Betroffenen mit csU (10, 13) existierten bislang kaum belastbare Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung und die Bedeutung der csU in der Realität der Primär- und Sekundärversorgung. Unsere Untersuchungen belegen, dass die csU im Praxisalltag der niedergelassenen Dermatologen, Kinderärzte und Allgemeinmediziner eine bedeutende Rolle spielt (**P5, Weller et al., 2012**) (45). Die meisten der behandelten Patienten leiden unter einer moderaten bis schweren Ausprägung und sind lange von der Erkrankung betroffen. Von besonderem Interesse war in diesem Zusammenhang der Vergleich der verschiedenen Arztgruppen. So ist zwar bekannt, dass auch Kinder nicht selten unter einer csU leiden (61), gute Daten zur Epidemiologie fehlten jedoch weitgehend. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass Kinderärzte in Deutschland im Schnitt 2-3 Kinder mit csU im Monat sehen. Im

Gegensatz dazu ist die akute spontane Urtikaria ein deutlich häufigerer Vorstellungsgrund (etwa 10 Kinder pro Monat). Das Verhältnis beider Erkrankungen in den betreuten Populationen der Dermatologen und Allgemeinmediziner scheint hingegen ausgewogen zu sein, was darauf hindeuten könnte, dass eine akute Urtikaria im Kindesalter seltener chronifiziert. Auch die Erkrankungsdauer der csU im Kindesalter scheint kürzer zu sein als bei Erwachsenen. Gestützt werden unserer Beobachtungen aus kleineren Untersuchungen in selektierten Kinderpopulationen (62, 63). Auch hier zeigte sich bei Kindern eine höhere Erkrankungsrate für die akute Urtikaria im Vergleich zur chronischen Verlaufsform.

Neben diesen Erkenntnissen zur Epidemiologie konnten wir erstmals belegen, dass die Behandlung von csU Patienten mit einem vergleichsweise hohen zeitlichen und monetären Aufwand verbunden ist und die betroffenen Patienten mehrheitlich als schwierig zu betreuendes Kollektiv empfunden wird. Das mag unter anderem daran liegen, dass die Zufriedenheit der Patienten mit den aktuellen Behandlungsoptionen und erzielbaren Behandlungserfolgen eher gering zu sein scheint. Erstmals kann auch demonstriert werden, dass die Krankenkassen über Regressforderungen von extern einen großen Einfluss auf die Therapie der Patienten ausüben und sich dieses aus Sicht der Ärzte negativ auf die Versorgungsqualität der Patienten auswirkt.

In Zusammenschau demonstrieren unsere Daten, dass die csU im Praxisalltag der Dermatologen, Kinderärzte und Allgemeinmediziner eine signifikante Rolle spielt und Probleme auf unterschiedlichen Ebenen der Versorgung bestehen. Insgesamt wird eine Adressierung dieser Probleme von entscheidender Bedeutung sein, um langfristig auf eine Verbesserung der Patientenversorgung hinwirken zu können. Bedenklich ist, dass die Mehrheit der Ärzte angab, dass die Versorgung von csU Patienten aus ökonomischer Sicht ihrer Praxis unterdurchschnittlich interessant sei.

Viele csU Patienten werden von ihren niedergelassenen Ärzten zur Ursachensuche und therapeutischen Einstellung an Kliniken bzw. spezialisierte Zentren überwiesen. Um die Versorgung auch in diesem Bereich besser zu charakterisieren und zu prüfen, ob eine Überweisung an Tertiärzentren wirklich sinnvoll ist, haben wir 20 Vertreter aus universitären und 21 Vertreter aus nicht-universitären Hautkliniken standardisiert befragt (**P6, Weller et al., 2012**) (46). Die Ergebnisse zeigen erstmals, dass alle Kliniken bei



csU-Patienten Programme zur Ursachenforschung betreiben und bei etwa der Hälfte der Betroffenen auch Ursachen identifiziert werden können. Damit sind die Ärzte in den Kliniken deutlich erfolgreicher als ihre niedergelassenen Kollegen, die nur bei knapp einem Viertel aller csU-Patienten Ursachen finden können (44). Als häufigste Ursache wurden von den Teilnehmern Infektionen genannt, gefolgt von Intoleranzen und Autoreaktivität.

Die Rolle von Infektionen bei der csU wird kontrovers diskutiert. Während einige Autoren Infektionen als starke Triggerfaktoren der csU ansehen (64) zeigte ein strukturiertes Review zu diesem Thema ein inkonsistentes Bild (65). Jüngere Untersuchungen von Staubach et al. unterstützen jedoch die Ergebnisse unserer Studie (25). Sie konnten im Rahmen einer standardisierten Untersuchung von 100 csU Patienten bei 30% eine Infektion als wahrscheinliche Ursache ausmachen.

Der berichtete Anteil an Patienten mit csU aufgrund einer Intoleranz und Autoreaktivität war ähnlich oder niedriger als in anderen Publikationen berichtet (66-69). Prinzipiell bestätigen unsere Ergebnisse jedoch weitere Arbeiten aus unserem eigenen Zentrum und anderer Autoren (67, 69, 70). Auch diese konnten eine hohe Relevanz von Nahrungsmittelintoleranzen für die csU demonstrieren.

In der Untergruppe der Patienten mit autoreaktiver csU wird ein zirkulierender, endogener Serumfaktor für die Beschwerden verantwortlich gemacht. Eine Autoreaktivität wird mittels Positivität im autologen Serumtest diagnostiziert. Generell wird ein positiver autologer Serumtest bei einem Drittel bis zu der Hälfte aller csU Patienten gefunden (66, 68). Im Vergleich dazu ist die berichtete Frequenz der autoreaktiven csU in unserer Untersuchung niedrig. Das könnte daran liegen, dass nicht bei allen csU-Patienten in allen Kliniken ein autologer Serumtest durchgeführt wird. Alternativ könnten aber auch Unterschiede in der Ablesung und Interpretation des Tests in den verschiedenen Zentren Ursache der Abweichung sein.

Neben der Diagnostik wurden die Experten nach ihren Erfahrungen mit den aktuell möglichen Therapieansätzen gefragt. Dabei zeigte sich, dass etwa ein Drittel ihres csU Patientengutes selbst mit nsAH in erhöhter Dosierung nicht ausreichend eingestellt werden kann. Diese Betroffenen sind auf alternative Behandlungen angewiesen. Unsere Daten zeigen erstmals, dass die Erfahrungen mit über nsAH herausgehende Therapien in den Tertiärzentren deutlich größer ist, als bei den niedergelassenen Ärzten.

Es kann geschlussfolgert werden, dass vor allem jene csU Patienten mit unbekannter Ursache ihrer Beschwerden und jene, die nur unzureichend auf nsAH ansprechen, von einer Überweisung in Tertiärversorgungszentren profitieren können. Diese Betroffenen sollten auch weiterhin zur weiteren Abklärung und therapeutischen Einstellung an spezialisierte Einheiten überwiesen werden.

Nicht-sedierende H<sub>1</sub>-Antihistaminika (nsAH) sind die bislang einzige zugelassene Therapieoption für Patienten mit csU. Ihre Wirksamkeit konnte in einer Vielzahl randomisierter, placebokontrollierter, doppelblinder, klinischer Studien nachgewiesen werden (48). Ziel der csU Behandlung sollte dabei eine vollständige Beschwerdefreiheit der Patienten sein (30).

Trotz der insgesamt relativ guten Evidenzlage für die zugelassene Dosierung waren verschiedene Aspekte der nsAH-Therapie bei csU nur unzureichend untersucht: 1. Bei wie vielen Patienten lassen sich die Symptome unter Standarddosis tatsächlich vollständig unterdrücken? 2. Wie ist die Erfahrung der Patienten im Bezug auf die unterschiedlichen Generationen der H<sub>1</sub>-Antihistaminika? 3. Als wie wirksam und verträglich wird eine Aufdosierung der nsAH eingeschätzt? 4. Was ist das optimale Einnahmeschema von nsAH - sollte eine täglich feste Einnahme oder sollte eine Therapie nur bei Bedarf, also bei bereits eingetretenen Beschwerden, erfolgen? Mit allen Fragestellungen haben wir uns intensiv beschäftigt.

Im Rahmen einer strukturierten Auswertung publizierter Studien zum Einsatz von nsAH bei csU ist es uns gelungen zu zeigen, dass nur knapp die Hälfte aller Betroffenen, in manchen Untersuchungen auch deutlich weniger, eine vollständige Symptomkontrolle unter einer Therapie mit nsAH in zugelassener Dosierung erleben (1). Bei jedem zweiten bis dritten Patienten war zudem kein deutliches Ansprechen zu verzeichnen. Diese Ergebnisse sind von hoher klinischer Relevanz, da sie zeigen, dass bei der Hälfte aller csU Patienten eine "in-label"-Behandlung nicht möglich ist. Eine Therapie über zugelassene Dosierungen hinaus verunsichert viele Patienten. Das zeigen die Ergebnisse unserer Patientenbefragung (**P7, Weller et al., 2011**) (50). Etwa ein Viertel aller csU Patienten berichtete, sich vor der Aufdosierung der nsAH Sorgen hinsichtlich Nebenwirkungen und langfristiger Schädigungen gemacht zu haben. Diese Bedenken

sollten von den behandelnden Ärzten ernst genommen werden und im Gespräch mit den Betroffenen thematisiert werden.

In der gleichen Studie haben wir csU Patienten zu ihren tatsächlichen Erfahrungen mit H<sub>1</sub>-Antihistaminika befragt. Die Ergebnisse zeigen erstmals, dass nsAH in der Routineversorgung aus Patientenperspektive als wirksamer und verträglicher eingeschätzt werden, als die sedierenden H<sub>1</sub>-Antihistaminika der ersten Generation.

Die aktuelle Leitlinie zur Therapie der Urtikaria spricht sich aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils eindeutig gegen den Einsatz von sedierenden Antihistaminika bei der csU aus (30). Trotzdem ist der Einsatz dieser Substanzen weiterhin stark in der Dermatologie verbreitet. Ein Grund hierfür mag darin liegen, dass ein sedierender Effekt bei manchen, besonders mit nächtlich ausgeprägtem Juckreiz einhergehenden, Hauterkrankungen durchaus gewünscht ist. So findet sich zum Beispiel in der aktuellen deutschen Leitlinie zur Atopischen Dermatitis die Einschätzung, dass die Nebenwirkung Sedierung therapeutisch genutzt werden kann (71). Auch in einem europäischen Positionspapier zur Atopischen Dermatitis finden sich sedierende H<sub>1</sub>-Antihistaminika nach wie vor in der Stufe 3 der Therapie (72). Derartige Empfehlungen müssen aufgrund des heutigen Wissensstandes bezüglich ihres Nebenwirkungsprofils und potentieller Risiken kritisch gesehen werden (73).

Ein weiteres wichtiges Ergebnis unserer Studie (**P7, Weller et al., 2011**) (50) ist, dass die Patienten mit steigender Dosierung der nsAH ein verbessertes Ansprechen empfanden, gleichzeitig die Anzahl der Berichte über Nebenwirkungen aber nicht signifikant zunahm. Damit unterstützt unsere Untersuchung die Empfehlung der Leitlinien, dass nsAH als Medikamente der ersten Wahl eingesetzt werden sollen und dass im Fall eines unzureichenden Ansprechens eine Aufdosierung bis zum Vierfachen der zugelassenen Dosierung sinnvoll ist. Die Rationale für eine Höherdosierung von nsAH beruhte bis vor wenigen Jahren praktisch ausschließlich auf Erfahrungswerten der behandelnden Ärzte und nicht auf einer guten Evidenzlage. Inzwischen gibt es aber einige klinische Studien, die eine Aufdosierung von nsAH bei Urtikariapatienten untersucht haben. Die Ergebnisse sind dabei inkonsistent. Während zwei Studien für die csU zeigen, dass manche Patienten von einer Hochdosierung profitieren können (74, 75), gibt es auch Untersuchungen, die keine Überlegenheit höherer Dosen zeigen konnten (76). Der Grund für die gegensätzlichen Ergebnisse ist unklar. Mögliche

Erklärungen könnten im unterschiedlichen Studiendesign und Unterschieden in den eingeschlossenen Populationen liegen. Hinzu kommt, dass jeweils unterschiedliche Präparate untersucht worden sind.

Im Unterschied zu den oben genannten kontrollierten, klinischen Studien haben wir keine hochselektionierte Population betrachtet, sondern csU Patienten aus der Routineversorgung befragt. Es ist bekannt, dass sich Patienten aus klinischen Studien von Patienten der Routineversorgung deutlich unterscheiden können (77, 78). Entsprechend erweitern unsere Ergebnisse die bereits vorhandene Evidenz zum nsAH "Updosing" auf die reale Versorgungssituation.

Viele Patienten mit csU neigen dazu, ihre Medikation mit nsAH nur bei Bedarf einzunehmen. Obwohl eine täglich feste Einnahme von nsAH bei der csU aus theoretischen Überlegungen heraus sinnvoller scheint als ein rein bedarfsgesteuerter Einnahmemodus, gibt es bislang kaum Untersuchungen, die beide Therapiestrategien miteinander verglichen haben. In einer einzigen kontrollierten, klinischen Studie von Grob und Mitarbeitern (79) wurden knapp über 100 Patienten mit dem nsAH Desloratadin in zwei Studienarmen behandelt. Als primäres Zielkriterium wurde die Verbesserung der Lebensqualität gewählt. In der Gruppe der kontinuierlich behandelten zeigte sich nach 4 und 8 Wochen eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu jenen, die das Medikament nur bei Bedarf einnahmen.

Im Rahmen unserer klinischen Studie zur Wirksamkeit einer bedarfsgesteuerten H<sub>1</sub>-Antihistaminikatherapie haben wir ebenfalls Desloratadin eingesetzt (**P8, Weller et al., 2012**) (51). Allerdings wurde im Unterschied zur Untersuchung von Grob et al. der Schwerpunkt auf objektive Zielkriterien gelegt. Unsere Ergebnisse bestätigen, dass der Effekt von Desloratadin im Modus der Bedarfsmedikation allenfalls gering ist. Zudem kann erstmals demonstriert werden, dass eine Aufdosierung in diesem Setting keinen zusätzlichen Nutzen bringt. Entsprechend sollte csU Patienten ein kontinuierliches nsAH Einnahmeschema nahegelegt werden um eine Wirksamkeit ihrer Behandlung zu gewährleisten. Damit unterstützen unsere Ergebnisse auch Studien im zweiten großen Indikationsfeld der nsAH, der allergischen Rhinitis. Hier konnten die verfügbaren Untersuchungen mehrheitlich (80-83) eine Überlegenheit der täglichen kontinuierlichen Therapie gegenüber einer bedarfsgesteuerten Einnahme zeigen.

## 5. Zusammenfassung

Das Konzept der Lebensqualität hat sich in den vergangenen Jahren in der Medizin etabliert. Im Gegensatz zur reinen Erfassung klinischer Kardinalbeschwerden, die oft nur ein schlechtes Maß für die tatsächliche Krankheitslast sind, bietet sie die Möglichkeit ganzheitlich zu erfassen, was Erkrankungen für die Patienten bedeuten und wie es ihnen mit ihrer Erkrankung geht. Für die chronische spontane Urtikaria (csU) wurde vor wenigen Jahren mit dem CU-Q<sub>20</sub>L das erste krankheitsspezifische Lebensqualitätsinstrument vorgestellt. Wir konnten mit unseren Arbeiten nicht nur Lücken in der Validierung der deutschen Version schließen sondern auch dazu beitragen, dass der CU-Q<sub>20</sub>L für weitere Länder zur Verfügung steht. Damit wurde ein wesentlicher Grundstein für die Durchführung zukünftiger, internationaler Studien gelegt und weitere Voraussetzungen für eine verbesserte, patientenzentrierte Versorgung geschaffen.

Die aktuellen Leitlinien zur Versorgung von Urtikariapatienten sollen dazu dienen eine möglichst hohe Behandlungsqualität zu etablieren. Um dieses zu erreichen, ist eine breite Implementierung erforderlich. Wir konnten erstmals zeigen, dass das diagnostische und therapeutische Vorgehen der niedergelassenen Dermatologen, Hautärzte und Allgemeinmediziner in Deutschland nur teilweise mit den aktuellen Empfehlungen übereinstimmt und die Wahrnehmung der Leitlinien gering ist. Größere Anstrengungen sind in Zukunft notwendig, um eine breitere Umsetzung zu erreichen. Dies ist auch deshalb wichtig, weil die csU im Praxisalltag der niedergelassenen Ärzte eine bedeutende Rolle spielt und viele Betroffenen sehr lange an der Erkrankung leiden.

Über die tatsächliche Versorgungssituation der csU-Patienten in der Realität der Primär- und Sekundärversorger war bislang wenig bekannt. Unsere Untersuchungen zeigen, dass die csU-Behandlung mit einem vergleichsweise hohen zeitlichen und monetären Aufwand verbunden ist und die betroffenen Patienten mehrheitlich als schwierig zu betreuendes Kollektiv empfunden werden. Darüber hinaus konnten wir erstmalig zeigen, dass die Krankenkassen über Regressforderungen einen Einfluss auf die Therapie der csU-Patienten ausüben, welcher sich aus Sicht der Ärzte negativ auf die Versorgungsqualität auswirkt. Dieses mögen einige Gründe dafür sein, dass viele csU-

Patienten von ihren niedergelassenen Ärzten zur Ursachensuche und therapeutischen Einstellung an dermatologische Fachkliniken überwiesen werden. Bislang war der Nutzen dieses Vorgehens weitgehend unklar. Wir konnten erstmals belegen, dass eine Weiterleitung vor allem jener csU-Patienten sinnvoll ist, bei denen keine Ursache im niedergelassenen Bereich gefunden werden kann und/oder bei denen die Standardtherapie mit nicht-sedierenden H<sub>1</sub>-Antihistaminika (nsAH) kein ausreichendes Ansprechen zeigt.

NsAH sind die bislang einzige zugelassene Therapieoption für die csU. Allerdings zeigt mehr als die Hälfte aller csU-Patienten kein vollständiges Ansprechen. Für diesen Fall wird eine Aufdosierung bis zum Vierfachen empfohlen. Die Patientenperspektive auf dieses therapeutische „off-label“-Vorgehen war bislang unzureichend charakterisiert. Unsere Arbeit zeigt, dass eine Therapie mit nsAH über zugelassene Dosierungen hinaus viele csU-Patienten verunsichert und Sorgen hinsichtlich Nebenwirkungen und langfristiger Schädigungen bestehen. Diese Bedenken sollten von den behandelnden Ärzten ernst genommen und im Patientengespräch thematisiert werden. Unsere Ergebnisse zeigen aber auch, dass die Patienten mit steigender nsAH-Dosierung ein verbessertes Ansprechen berichten, ohne dass parallel die Nebenwirkungsrate ansteigt.

In der Realität der Patientenversorgung neigen viele csU-Patienten dazu, ihre nsAH Medikation nur bei Bedarf einzunehmen. Unsere Ergebnisse belegen für das nsAH Desloratadin, dass kein wesentlicher Effekt von einer bedarfsgesteuerten Therapie zu erwarten ist. Auch eine Aufdosierung auf das Vierfache der zugelassenen Tagesdosierung bringt in diesem Setting keinen Nutzen. Dieses hat eine klare klinische Relevanz: csU-Patienten sollte ein kontinuierliches Einnahmeschema empfohlen werden. Zudem sollten jene Patienten, bei denen nsAH keine Wirkung zu haben scheinen, nach ihrem Einnahmemodus befragt werden. Bei ungünstigem Einnahmeverhalten, könnte dieses im Gespräch einfach korrigiert werden und dem Patienten potentiell nebenwirkungsreichere Behandlungen wie z.B. Dapson oder Ciclosporin erspart werden.

## 6. Literaturangaben

1. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011;66(3):317-330.
2. Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E, (eds.). Urticaria - clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Springer-Verlag* 1998;ISBN 3-540-62973-4.
3. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87(3):196-205.
4. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1417-1426.
5. Fox RW. Chronic urticaria and/or angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23(2):143-145.
6. Wedi B. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6(4):306-317.
7. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase - a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* 2011;6(4):e14794.
8. Swinny B. The atopic factor in urticaria. *South Med J* 1941;34:855-858.
9. Sheldon J, Mathews K, Lovell R. The vexing urticaria problem: present concepts of etiology and management. *J Allergy* 1954;25:525-560.
10. Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, Caballero MT, Dominguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14(3):214-220.
11. Bakke P, Gulsvik A, Eide GE. Hay fever, eczema and urticaria in southwest Norway. Lifetime prevalences and association with sex, age, smoking habits, occupational airborne exposures and respiratory symptoms. *Allergy* 1990;45(7):515-522.
12. Herrmann-Kunz E. Häufigkeit allergischer Krankheiten in Ost- und Westdeutschland. *Gesundheitswesen* 1999;61:100-105.
13. 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):869-873.
14. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81(8):588-597.
15. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;104(4):369-381.
16. 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):387-391.
17. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007;34(5):294-301.
18. Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S. Chronic urticaria. Evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. *Int J Dermatol* 1991;30(6):381-386.

19. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004;59(8):869-873.
20. van der Valk PG, Moret G, Kiemeneij LA. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol* 2002;146(1):110-113.
21. 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.
22. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003;58(7):621-623.
23. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol* 2005;152(2):289-295.
24. Mlynek A, Magerl M, Hanna M, Lhachimi S, Baiardini I, Canonica GW, et al. The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy* 2009;64(6):927-936.
25. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 2006;154(2):294-298.
26. Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9(2):169-180.
27. Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol* 2000;143(5):983-991.
28. Uguz F, Engin B, Yilmaz E. Axis I and Axis II diagnoses in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Psychosom Res* 2008;64(2):225-229.
29. Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Ozdemir M, Mevlitoglu I. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(1):36-40.
30. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1427-1443.
31. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergologica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19 Suppl 2:21-26.
32. 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):35-39.
33. Kapp A, Demarteau N. Cost effectiveness of levocetirizine in chronic idiopathic urticaria : a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Clin Drug Investig* 2006;26(1):1-11.
34. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63(6):777-780.
35. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Soc Sci Med* 1995;41(10):1359-1366.



36. Kohlmann T, Bullinger M, Kirchberger-Blumstein I. German version of the Nottingham Health Profile (NHP): translation and psychometric validation. *Soz Präventivmed* 1997;42(3):175-185.
37. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210-216.
38. Augustin M, Wenninger K, Amon U, Schroth MJ, Kuster W, Chren M, et al. German adaptation of the Skindex-29 questionnaire on quality of life in dermatology: validation and clinical results. *Dermatology* 2004;209(1):14-20.
39. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005;60(8):1073-1078.
40. Baiardini I, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, Compalati E, Fiocchi A, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in clinical trials on allergy: a GA(2)LEN taskforce position paper. *Allergy* 2010;65(3):290-295.
41. Weller K, Church MK, Kalogeromitros D, Krause K, Magerl M, Metz M, et al. Chronic spontaneous urticaria: how to assess quality of life in patients receiving treatment. *Arch Dermatol* 2011;147(10):1221-1223.
42. Brzoza Z, Badura-Brzoza K, Mlynek A, Magerl M, Baiardini I, Canonica GW, et al. Adaptation and initial results of the Polish version of the GA(2)LEN chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q(2)oL). *J Dermatol Sci* 2011;62(1):36-41.
43. Kocaturk E, Weller K, Martus P, Aktas S, Kavala M, Sarigul S, et al. Turkish Version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire: Cultural Adaptation, Assessment of Reliability and Validity. *Acta Derm Venereol* 2012;92(4):419-425.
44. Weller K, Viehmann K, Brautigam M, Krause K, Siebenhaar F, Zuberbier T, et al. 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* 2011 Dec 8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04370.x. (Epub ahead of print).
45. Weller K, Viehmann K, Brautigam M, Krause K, Siebenhaar F, Zuberbier T, et al. Cost-intensive, time-consuming, problematical? How physicians in private practice experience the care of urticaria patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(5):341-347.
46. Weller K, Schoepke N, Krause K, Ardelean E, Brautigam M, Maurer M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres - results of an expert survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 Dec 17. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04387.x. (Epub ahead of print).
47. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010;65(4):459-466.
48. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351(21):2203-2217.
49. Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, Taglialatela M, Tharp M, Timmerman H, et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy* 2003;33(9):1305-1324.
50. Weller K, Ziege C, Staubach P, Brockow K, Siebenhaar F, Krause K, et al. 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.
51. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Mazrre M. Can on demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single dose study. *Acta Derm Venereol* 2012 (*in press*).
  52. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:79.
  53. European Medicines Agency (EMA). Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-Related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000366.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec4&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000366.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec4&jsenabled=true) Last accessed 2012.
  54. Dias GA, Pires GV, Valle SO, Franca AT, Papi JA, Dortas SD, Jr., et al. Cross-cultural adaptation of the Brazilian-Portuguese version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire - CU-Q2oL. *Allergy* 2011;66(11):1487-1493.
  55. Valero A, Herdman M, Bartra J, Ferrer M, Jauregui I, Davila I, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(6):426-432.
  56. Lomas J, Anderson GM, Domnick-Pierre K, Vayda E, Enkin MW, Hannah WJ. Do practice guidelines guide practice? The effect of a consensus statement on the practice of physicians. *N Engl J Med* 1989;321(19):1306-1311.
  57. Meyer J. Leitlinien - Oftmals Papiertiger. *Dtsch Arztebl* 2004;101:A2145.
  58. Gerlach FM, Beyer M, Szecsenyi J, Fischer GC. Leitlinien in Klinik und Praxis. *Dtsch Arztebl* 1998;95:A1014-1021.
  59. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003;362(9391):1225-1230.
  60. Ferrer M, Jauregui I, Bartra J, Davila I, del Cuvillo A, Montoro J, et al. Chronic urticaria: do urticaria nonexperts implement treatment guidelines? A survey of adherence to published guidelines by nonexperts. *Br J Dermatol* 2009;160(4):823-827.
  61. Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000;55(4):309-320.
  62. Legrain V, Taieb A, Sage T, Maleville J. Urticaria in infants: a study of forty patients. *Pediatr Dermatol* 1990;7(2):101-107.
  63. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21(2):102-108.
  64. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5(1):10.
  65. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(3):409-416.
  66. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64(9):1256-1268.
  67. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010;65(1):78-83.

68. Metz M, Gimenez-Arnau A, Borzova E, Grattan CE, Magerl M, Maurer M. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(3):705-706.
69. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995;75(6):484-487.
70. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Martinelli N, Esposito-Pellitteri M, Lo Bianco C, et al. Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138(3):235-242.
71. Werfel T, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Folster-Holst R, Friedrichs F, et al. Atopic dermatitis: S2 guidelines. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7 Suppl 1:S1-46.
72. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(3):317-328.
73. Weller K, Soost S, Worm M, Maurer M, Zuberbier T. Atopic dermatitis and allergic rhinitis--do co-effects in therapy exist? *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(4):221-236.
74. Gimenez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo- controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(9):1088-1091.
75. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. 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):676-682.
76. 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* 2007;32(1):34-38.
77. Herland K, Akselsen JP, Skjonsberg OH, Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respir Med* 2005;99(1):11-19.
78. Walker MC, Sander JW. Difficulties in extrapolating from clinical trial data to clinical practice: the case of antiepileptic drugs. *Neurology* 1997;49(2):333-337.
79. 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):605-612.
80. Canonica GW, Fumagalli F, Guerra L, Baiardini I, Compalati E, Rogkakou A, et al. Levocetirizine in persistent allergic rhinitis: continuous or on-demand use? A pilot study. *Curr Med Res Opin* 2008;24(10):2829-2839.
81. Ciprandi G, Passalacqua G, Mincarini M, Ricca V, Canonica GW. Continuous versus on demand treatment with cetirizine for allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79(6):507-511.
82. Ciprandi G, Tosca M, Passalacqua G, Canonica GW. Long-term cetirizine treatment reduces allergic symptoms and drug prescriptions in children with mite allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(3):222-226.
83. Dizdar EA, Sekerel BE, Keskin O, Kalayci O, Adalioglu G, Dogan C, et al. The effect of regular versus on-demand desloratadine treatment in children with allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71(6):843-849.

## 7. Danksagung

Es war im Jahr 1999 als ich zum ersten Mal Tuchfühlung mit der Wissenschaft aufnahm. Meine Suche nach einem Dissertationsthema führte mich zu einem jungen Assistenzarzt an der Mainzer Universitätshautklinik. Sein Name war Marcus Maurer. Er war gerade von einem mehrjährigen Forschungsaufenthalt in den USA nach Deutschland zurückgekehrt und dabei seine eigene Arbeitsgruppe aufzubauen. Ich musste nicht lange überlegen und begann meine Doktorarbeit über die Rolle von Mastzellen in der kutanen Wundheilung. Seine Begeisterung für die Forschung, seine Vorstellungen von Zusammenarbeit, seine Wertschätzung gegenüber anderen Ideen und seine Offenheit und Klarheit waren bemerkenswert und ansteckend. Sie sind es bis heute.

Seit dem ersten Tag ist Marcus Maurer nun Förderer, Mentor, Motivator, Kollege, Chef und unermüdlicher Antreiber meiner Arbeit. Deswegen gilt mein erster Dank **Prof. Dr. Marcus Maurer**. Ohne seine große Unterstützung wären all die Arbeiten, die nun auch in diese Habilitationsschrift eingegangen sind, nicht möglich gewesen.

Darüber hinaus möchte ich der ganzen **Arbeitsgruppe Maurer** danken, stellvertretend dabei den langen Weggefährten **Dr. Frank Siebenhaar** und **Dr. Sabine Altrichter**. Besonders herausheben möchte ich **Prof. Dr. Martin Metz** und **Prof. Dr. Markus Magerl**, die mich mit ihrem stets offenen Ohr, ihrer großen Ruhe und Geduld sowie vielen Gesprächen auch über fachliche Themen hinaus seit den Mainzer Zeiten begleitet haben.

Ganz besonderer Dank gilt auch meiner Kollegin und „Büromitbewohnerin“ **Dr. Karoline Krause**, für die vielen hilfreichen Diskussionen, ihren kritischen Geist und die immer freundschaftliche Zusammenarbeit.

Frau **Prof. Dr. Eva-Bettina Broecker** und allen klinisch tätigen Kollegen der Würzburger Universitätshautklinik danke ich für die wichtigen ersten Ausbildungsjahre auf dem Weg zum Dermatologen. Ich denke immer wieder gerne an diese prägende Zeit zurück.

Herrn **Prof. Dr. Torsten Zuberbier** und Herrn **Prof. Dr. Wolfram Sterry** möchte ich für die Ausbildung in der Hautklinik der Charité bzw. im Allergie-Centrum sowie für ihre persönliche Unterstützung danken.

Bei **meinen Eltern** bedanke ich mich von ganzem Herzen für ihre unumstößliche und selbstlose Unterstützung meines privaten und beruflichen Werdeganges, ihr Vertrauen, ihre Geduld und so vieles mehr, was man nicht in Worte fassen kann.

Mein letzter und ganz besonderer Dank gilt meiner lieben Freundin und langjährigen Lebenspartnerin **Svenja Linn** ohne deren grenzenloses Verständnis, bedingungslose Unterstützung und Liebe diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

## 8. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum

Unterschrift