

Aus der Hautklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

**Untersuchung der Auswirkung einer Therapie mit Omalizumab
auf die Lebensqualität der Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria
im klinischen Alltag- eine unizentrische Erhebung
an einem UCARE- Zentrum**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Zuhra Afghanyar

aus Kabul

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand: (gelöscht)

1. Gutachter: (gelöscht)

2. Gutachter: (gelöscht)

Tag der Promotion: 12.Juli. 2022

Widmung

(gelöscht)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Urtikaria – Ein Krankheitsbild mit vielen Gesichtern	1
1.2 Ziel der Dissertation	3
2 Literaturdiskussion	4
2.1 Definition	4
2.2 Historisch.....	4
2.3 Epidemiologie	4
2.4 Differentialdiagnosen	5
2.5 Erscheinungsbild	5
2.6 Klinisches Bild der Urtikaria	6
2.7 Klassifikation.....	7
2.7.1 Urtikaria- Subtypen.....	8
2.8 Ätiologie.....	12
2.8.1 Autoreaktive und Autoimmunurtikaria	13
2.8.2 Infekt-Urtikaria	13
2.8.3 Intoleranz-Urtikaria	14
2.8.4 CU anderer Genese.....	15
2.9 Pathogenese.....	17
2.10 Diagnostik der CSU	20
2.11 Therapie der CSU	26
2.12 Omalizumab.....	29
2.13 Lebensqualität	30
3 Material und Methoden	32
3.1 Softwaretools und Datenbanken	32
3.2 Untersuchungsdesign	32
3.3 Patientenkollektiv.....	33
3.4 Patientenfragebogen	33
3.4.1 <i>Einbestellung</i>	33
3.4.2 <i>Vorscreening T0</i>	33
3.4.3 <i>Ablauf der Sprechstunden T1-T4</i>	34
3.5 Fragebögen und Scores	40
3.5.1 <i>Urtikaria-Kalender zur Beschwerdedokumentation</i>	41
3.5.2 <i>Urtikaria-Aktivitäts-Score (UAS)</i>	42
3.5.3 <i>Urtikaria-Kontrolle-Test (UCT)</i>	45
3.5.4 Lebensqualität	47
3.5.5 <i>Angioödem-Aktivitäts-Score (AAS)</i>	52

3.5.6	Fragebogen über Lebensqualität bei Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria und wiederkehrenden Schwellungen (Angioödemen) AE-QoL	55
3.5.7	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	58
3.6	Statistik	60
4	Ergebnisse	61
4.1	Population	61
4.2	Soziodemographische Daten	61
4.3	Die Dauer der CSU	65
4.4	Die unterschiedlichen Formen der Urtikaria	67
4.5	Die unterschiedlichen Formen der Urtikaria plus CIndU	68
4.5.1	Die unterschiedlichen Formen der Urtikaria aufgesplittet nach Geschlecht	70
4.6	Angioödemattacken:	72
4.7	CSU plus CIndU: Klassifizierung der chronischen Urtikaria	73
4.8	Therapiemanagement der CSU	74
4.9	Fragebögen und Scores	75
4.9.1	Urtikaria-Aktivitäts-Score über 7 Tage (UAS7)	76
4.9.2	Urtikaria-Kontroll-Test (UCT)	86
4.9.3	CU-Q2oI Fragebogen zur krankheitsspezifischen Lebensqualität	90
4.9.4	Fragebogen über Lebensqualität bei dermatologischen Erkrankungen (DLQI)	94
4.9.5	Angioödem-Aktivitäts-Score (AAS) von Patienten mit Quaddeln und wiederkehrenden Schwellungen (Angioödemen)	100
4.9.6	(AE-QoL) Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit Quaddeln und wiederkehrenden Schwellungen (Angioödemen)	104
4.9.7	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	108
5	Ergebnisdiskussion	121
5.1	Soziodemographische Daten	121
5.2	Krankheitsdauer	122
5.3	Angioödem- Attacken	122
5.4	Die unterschiedlichen Formen der Urtikaria	123
5.5	CSU und CSU plus CIndU: Klassifizierung der chronischen Urtikaria	123
5.6	Therapiemanagement der CSU	124
	Fragebögen und Scores	125
5.7	Urtikaria-Aktivitäts-Score über 7 Tage (UAS7)	125
5.8	Spezifischer UAS7	126
5.9	UAS7 und CU-QoI2	127
5.10	Urtikaria-Aktivitäts-Score über 7 Tage (UAS7) nach CSU und CSU plus CIndU	128
5.11	Urtikaria-Kontroll-Test (UCT)	129
	Lebensqualität	130
5.12	Fragebogen über die Lebensqualität (Cu-Q2oI)	130
5.13	Fragebogen über Lebensqualität bei CSU (CU-Q2oL) gesplittet nach Geschlecht (w/m)	131

5.14	Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index (DLQI).....	131
5.15	Vergleich der Fragebögen DLQI und CU-Q2oL.....	132
	<i>Angioödeme</i>	133
5.16	AAS- Angioödem-Aktivitäts-Score über 7 Tage (AAS7).....	133
5.17	AE-QoL-Fragebogen über Lebensqualität mit wiederkehrenden Schwellungen (Angioödemem)	134
5.18	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).....	135
5.19	Hospital Anxiety Scale (HADS-Angst)	136
5.20	Hospital Depression Scale (HADS- Depression)	137
5.21	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) gesplittet nach Geschlecht	137
5.22	Hospital Anxiety (HADS-Angst) gesplittet nach Angioödemem.....	138
5.23	Hospital Depression Scale (HADS-Depression) gesplittet nach Angioödemem.	138
6	Zusammenfassung	139
6.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE:.....	139
6.2	ZUSAMMENFASSUNG	144
7	Literaturverzeichnis	147
8	<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	153
9	Danksagung	154
10	Tabellarischer Lebenslauf - <i>Curriculum Vitae</i>	155

Abkürzungsverzeichnis

chronische Form (CU)

chronische spontane Urtikaria (CSU)

chronische induziert Urtikaria (CIndU)

akute Urtikaria (AU)

autoreaktiven Urtikaria (ArU)

Autoantikörper (AAK)

Autoimmunurtikaria (AiU)

Mastzellen (MZ)

Hypersensitivität (HS)

Urtikariaaktivitätsscore (UAS)

Angioödemaktivitätsscore (AAS)

Urtikaria-Kontrolltest (UCT)

Angioödem-Kontroll-Test (AeCT)

Chronic Urticaria Questionnaire for the Quality-of-Life (CU-Q2oL)

Angioedema Quality-of-Life (AE-QoL)

dermatologische Lebensqualitätsindex (DLQI)

nicht sedierenden H1-Antihistaminikums (nsAH)

C-reaktivem Protein (CRP)

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 1./2. Quaddeln bei spontaner Urtikaria; 3. Quaddeln mit Reflexerythem (20, 21)	6
Abbildung 2: 1./2. Angioödem bei chronischer Urtikaria (22), 3. Angioödem an der Lippe eines Schulkinds (23), 4. Lidödem bei einem Kleinkind (23)	7
Abbildung 3: symptomatischer Dermographismus	10
Abbildung 4: Autoreaktive Urtikaria (29)	13
Abbildung 5: Infekt-Urtikaria (29)	14
Abbildung 6: Intoleranz-Urtikaria (29)	15
Abbildung 7: Allergie-Urtikaria (29)	16
Abbildung 8: Ätiologie der Urtikaria(30)	16
Abbildung 9: Mastzelldegranulation (21)	17
Abbildung 10: Mögliche Mechanismen der Mastzell-Aktivierung bei CU (25)	18
Abbildung 11: Diagnostischer Algorithmus für chronische Urtikaria (6)	24
Abbildung 12: neuer Therapeutischer Algorithmus für CU (36, 37)	28
Abbildung 13: Bestimmung des Urtikaria-Aktivitäts-Score (UAS) (59)	41
Abbildung 14: Urtikaria-Kalender (63)	43
Abbildung 15: Fragebogen über krankheitsspezifische Lebensqualität (CU-Q2ol) (66)	49
Abbildung 16: Dermatology Life Quality Index (DLQI) (69)	51
Abbildung 17: Angioödem-Aktivitäts-Score (AAS) (71)	54
Abbildung 18: Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)	57
Abbildung 19: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) (77)	59
Abbildung 20: Altersverteilung der 57 Patienten mit CSU im Histogramm	64
Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung der 57 Patienten mit CSU aufgesplittet nach Geschlecht (w:34/m:23)	64
Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung der Krankheitsdauer von 57 Patienten mit CSU vor Omalizumab Therapie	66
Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung der Formen der CSU von 57 Patienten	67
Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung der CSU-Form plus CINDU von 18 Patienten	68
Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung der CSU-Formen plus CIndU von 39 Patienten	69
Abbildung 26: Häufigkeitsverteilung der Formen der CSU bei 34 Frauen	70
Abbildung 27: Häufigkeitsverteilung der Formen der CSU bei 23 Männern	71
Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Angioödemattacken bei 39 Patienten mit CSU	72
Abbildung 29: Häufigkeitsverteilung der 27 Patienten mit CSU plus CIndU nach Subtypen	73
Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Vortherapien bei 57 Patienten	74
Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf des UAS7 von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)	77
Abbildung 32: Zeitlicher Verlauf des UAS7 von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23)	78
Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf des spezifischen 2 x täglich erhobenen UAS7 von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie - Vergleich Morgen- und Abendeintrag T1 zu T2 (T1: vor Therapie, T2 vor nächster Injektion)	80
Abbildung 34: Zeitlicher Verlauf des spezifischen 2 x täglich erhobenen UAS7 von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie- Vergleich Morgen- und Abendeintrag T1 zu T2 (T1: vor Therapie, T2: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23)	82
Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf des UAS7 von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) unterteilt in CSU und CSU plus CIndU	84
Abbildung 36: Zeitlicher Verlauf des UCT von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)	87
Abbildung 37: Zeitlicher Verlauf des UCT von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23)	88

Abbildung 38: Zeitlicher Verlauf des CU-Q2oL von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)	91
Abbildung 39: Zeitlicher Verlauf des CU-Q2oL von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23).....	92
Abbildung 40: Zeitlicher Verlauf des DLQI von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T2 (T1: vor Therapie, T2- 1. Injektion).....	95
Abbildung 41: Zeitlicher Verlauf des DLQI von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T2 (T1: vor Therapie, T2- 1. Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23)	96
Abbildung 42: Vergleich von DLQI/CU-QoL2 von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1 und T2 (T1: vor Therapie, T2: vor nächster Injektion)	98
Abbildung 43: Zeitlicher Verlauf des AAS7 von 39 Patienten mit Quaddeln und Angioödemem unter Omalizumab Therapie T1-T3 (T1: vor Therapie,T2-T3: vor nächster Injektion).....	101
Abbildung 44: Zeitlicher Verlauf des AAS7 von 39 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T3 (T1: vor Therapie;T2-T3: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=22;m=17)	102
Abbildung 45: Zeitlicher Verlauf des AE-QoL von 39 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie;T2-T4: vor nächster Injektion)	105
Abbildung 46: Zeitlicher Verlauf des AE-QoL von 39 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=22;m=17).....	106
Abbildung 47: Zeitlicher Verlauf des HADS;HADS-Angst und HADS-Depression von 52 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4(T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)	112
Abbildung 48: Zeitlicher Verlauf des HADS; HADS-Angst und HADS-Depression von 30 weiblichen Patienten (58%) unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie,T2-T4: vor nächster Injektion)	113
Abbildung 49: Zeitlicher Verlauf des HADS; HADS-Angst und HADS-Depression von 22 männlichen Patienten (42%) unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie,T2-T4: vor nächster Injektion)	115
Abbildung 50: Zeitlicher Verlauf des HADS-Angst von 52 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4(T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach 37 Patienten (71%) mit CSU plus Angioödeme und 15 Patienten (29%) mit CSU ohne Angioödeme ...	117
Abbildung 51: Zeitlicher Verlauf des HADS-Depression von 52 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4(T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach 37 Patienten (71%) mit CSU plus Angioödeme und 15 Patienten (29%) mit CSU ohne Angioödeme ...	119

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Urtikaria (16, 18, 25, 26).....	11
Tabelle 2: Diagnostische Verfahren bei Urtikaria-Subtypen (6).....	23
Tabelle 3: Diagnostische Messinstrumente (25) (PROMs).....	25
Tabelle 4: T-Test von 57 Patienten zum Vergleich der Altersverteilung zwischen den Geschlechtern (w:34/m:23)	62
Tabelle 5: Soziodemografische Daten von 57 Patienten mit CSU.....	63
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Krankheitsdauer der CSU von 57 Patienten vor Omalizumab Therapie	65
Tabelle 7: Kreuztabelle mit P-werten des T-Tests für abhängige Stichproben vom UAS7 bei 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion).....	76
Tabelle 8: UAS7 von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)	77
Tabelle 9: UAS7 von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23)...	79
Tabelle 10: Spezifischer 2 x täglich erhobener spezifischer UAS7 von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie – Vergleich Morgen- und Abendeintrag T1 zu T2 (T1: vor Therapie, T2: vor nächster Injektion)	81
Tabelle 11: Spezifischer 2 x täglich erhobener UAS7 von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie- Vergleich Morgen- und Abendeintrag T1 zu T2 (T1: vor Therapie, T2: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23)	83
Tabelle 12: UAS7 von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) unterteilt in CSU und CSU plus CInU	85
Tabelle 13: Kreuztabelle mit P-werten des T-Test vom UCT bei 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)	86
Tabelle 14: UCT von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion).....	87
Tabelle 15: UCT von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23)....	89
Tabelle 16: Kreuztabelle mit P-werten des T-Test vom CU-Q2oL bei 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)	90
Tabelle 17: CU-Q2oL von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)	91
Tabelle 18: CU-Q2oL von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23)...	93
Tabelle 19: Kreuztabelle mit P-werten des T-Test vom DLQI bei 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T2 (T1: vor Therapie, T2: vor nächster Injektion)....	94
Tabelle 20: DLQI von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T2 (T1: vor Therapie, T2- 1. Injektion)	95
Tabelle 21: DLQI von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1 zu T2 gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23).....	97
Tabelle 22: Vergleich von DLQI und CU-QoL2 von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1 und T2 (T1: vor Therapie, T2: vor nächster Injektion)	99
Tabelle 23: Kreuztabelle mit P-werten des T-Test vom AAS7 bei 39 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T3 (T1: vor Therapie; T2-T3: vor nächster Injektion)	100
Tabelle 24: AAS7 im zeitlichen Verlauf von 39 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T3 (T1: vor Therapie, T2-T3: vor nächster Injektion).....	101
Tabelle 25: AAS7 von 39 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1- T3 (T1: vor Therapie; T2-T3: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=22;m=17).103	

Tabelle 26: Kreuztabelle mit P-werten des T-Test vom AE-QoL bei 39 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie,T2-T4: vor nächster Injektion)	104
Tabelle 27: AE-QoL von 39 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie;T2-T4: vor nächster Injektion)	105
Tabelle 28: AE-QoL von 39 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie (T1: vor Therapie,T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=22;m=17).	107
Tabelle 29: Kreuztabelle mit P-werten des T-Test vom HADS bei 52 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie,T2-T4: vor nächster Injektion)	108
Tabelle 30: HADS von 52 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie,T2-T4: vor nächster Injektion)	108
Tabelle 31: Kreuztabelle mit P-werten des T-Test vom HADS-Angst bei 52 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4	109
Tabelle 32: HADS-Angst von 52 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)	109
Tabelle 33: Kreuztabelle mit P-werten des T-Test von der HADS-Depression bei 52 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie,T2-T4: vor nächster Injektion)	110
Tabelle 34: HADS-D-Depression von 52 Patienten im zeitlichen Verlauf von T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)	111
Tabelle 35: HADS; HADS-Angst und HADS-Depression im zeitlichen Verlauf von 30 weiblichen Patienten (58%) unter Omalizumab Therapie (T1: vor Therapie,T2-T4: vor nächster Injektion)	114
Tabelle 36: HADS;HADS-Angst und HADS-Depression von 22 männlichen Patienten (42%) im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie (T1: vor Therapie,T2-T4: vor nächster Injektion)	116
Tabelle 37: HADS-Angst im zeitlichen Verlauf von 52 Patienten unter Omalizumab Therapie (T1: vor Therapie,T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach 37 Patienten (71%) mit CSU plus Angioödeme und 15 Patienten (29%) mit CSU ohne Angioödeme	118
Tabelle 38: HADS-Depression im zeitlichen Verlauf von 52 Patienten unter Omalizumab Therapie (T1: vor Therapie,T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach 37 Patienten (71%) mit CSU plus Angioödeme und 15 Patienten (29%) mit CSU ohne Angioödeme	120

1 Einleitung

1.1 Urtikaria – Ein Krankheitsbild mit vielen Gesichtern

Schon zu Zeiten von *Hippokrates* (460-316 v.Chr.) war das Krankheitsbild Urtikaria bereits bekannt. Die Griechen leiteten ihren Namen „Knidosis“ vom griechischen Wort „knido“ ab, was übersetzt Nesseln bedeutet.(1) Im Laufe der Zeit veränderte sich das Verständnis für die Urtikaria und somit auch ihre Definition. Der Name Urtikaria leitet sich von der Brennnessel (lat. *Urticaria dioica* oder *Urticaria urens*, urere = brennen) ab, weil die Haut bei einer Nesselsucht so aussieht, als habe man sich an Brennnesseln "verbrannt".(2-4) Synonyme für die Urtikaria sind Nesselsucht, Quaddelsucht oder Nesselfieber. Urtikaria ist eine der häufigsten Hauterkrankungen weltweit. Ihre Lebenszeitprävalenz liegt bei nahezu 20%.(2-4) Aktuell leiden 0,5-1% der Bevölkerung an der Krankheit (Punktprävalenz). Obwohl alle Altersgruppen betroffen sein können, liegt die höchste Inzidenz zwischen 20 und 40 Jahren, wobei überwiegend Frauen betroffen sind.(2-4) Ungefähr jeder vierte Mensch erkrankt im Laufe seines Lebens an einer Urtikaria.(2-4) Das Krankheitsverständnis bzw. die Pathophysiologie der Urtikaria basiert auf drei Komponenten: Der Entdeckung der Mastzelle durch *Paul Ehrlich* im Jahre 1879, der Entdeckung des Histamins durch *Dale und Wardlaw* 1920 und der Entdeckung des IgE durch *Ishizaka* 1966.(5) Die Urtikaria ist definiert als das Auftreten von Quaddeln und / oder Angioödemen, begleitet von immensem Juckreiz. Sie ist eine Erkrankung der oberen Hautschicht, der Dermis. Angioödeme sind tief dermale und subkutane Schwellungen, die in der Regel deutlich länger als Quaddeln persistieren. Man unterteilt die Urtikaria in eine akute Form, die weniger als sechs Wochen andauert und in eine chronische Form (CU). Die meisten Episoden dauern nur wenige Tage oder Wochen und sind unproblematisch. Die chronische Urtikaria kann spontan (CSU) oder induziert (CIndU), das heißt nach bestimmten Reizen (z.B. Kälte, Druck oder Sonnenlicht) auftreten. Patienten mit CU haben eine hohe Krankheitslast, da neben der Krankheitsaktivität wie Quaddeln, Angioödeme und Juckreiz auch die verminderte Lebensqualität mit Beeinträchtigungen in allen Alltagssituation inklusive Schul- und Berufsleben eine Rolle spielt.(2-4) Durch ihre Kardinalsymptome bedingt ist die Lebensqualität der Patienten massiv beeinträchtigt. Komorbiditäten wie Angststörungen und Depressionen treten bei Patienten mit CSU überdurchschnittlich häufig auf.(3, 4, 6) Grundsätzlich ist das Therapieziel Beschwerdefreiheit. Im Vordergrund der Therapie steht die Untersuchung einer möglichen Ursache und deren Behandlung wie auch die Vermeidung von Triggerfaktoren. Wichtig ist diesbezüglich auch die Abklärung von Infekten. Ansonsten liegt der Fokus in erster Linie auf einer symptomatischen Therapie.

Je nach Krankheitslast empfiehlt sich eine weitere Abklärung, wobei die neuen Leitlinien darauf hinweisen, dass nur wenn die Symptomatik sehr ausgeprägt oder nicht therapeutisch beherrschbar ist, eine umfangreiche Diagnostik schon früh erforderlich ist. Nach den Leitlinien beginnt der Behandlungsalgorithmus bei Stufe 1 mit nicht sedierenden H1-Antihistaminika wie z.B. *Cetirizin*, *Loratadin*, *Bilastin*, *Desloratadin*, *Ebastin*, *Fexofenadin*, *Levocetirizin* oder *Rupatadin* einmal täglich in der Standarddosis. Führt die Standarddosis innerhalb von zwei bis vier Wochen nicht zum Erfolg, so empfehlen die Leitlinien die Dosis bis auf das 4-fache der empfohlenen Tagesdosis zu erhöhen. Sind Patienten weiterhin nicht beschwerdefrei, wird im aktuellen Leitlinien-Behandlungsalgorithmus auf der 3. Stufe Omalizumab (*Xolair®*), ein monoklonaler Anti-IgE-Antikörper, empfohlen.(2-4) Omalizumab ist seit 2014 in Deutschland bei Erwachsenen für die CSU zugelassen (7) und wird in den neuen Leitlinien als Zweitlinientherapie empfohlen.

Die Therapieeffektivität mit dem seit 2014 für die CSU zugelassenen Medikament Omalizumab, die Auswirkungen der Erkrankungen auf die Krankheitslast der Patienten sowie das frühzeitige Screenen von Komorbiditäten wie Angst und Depressionen sollen in dieser Doktorarbeit untersucht und diskutiert werden.

1.2 Ziel der Dissertation

Bei der vorliegenden Arbeit erfolgt eine Erhebung der Auswirkungen von CSU auf die Lebensqualität der Patienten sowie eine Analyse der Therapieeffektivität von Omalizumab bei Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria. Ziel ist neben der Erfassung des Leidensdrucks und der Einschränkung der Lebensqualität die Darstellung der Fortschritte der Therapieziele.

Folgende Ziele:

- Darstellung und Erfassung soziodemographischer Daten unseres Patientenkollektivs
- Wie ist der Therapienutzen aus der Sicht des Patienten? Untersuchung der Therapieeffektivität mit zwei validierten Testinstrumenten (Urtikaria-Aktivitäts-Score und Urtikaria-Kontroll-Test) sowie Angioödem-Aktivitäts-Score (AAS)
- Ist die deutsche Urtikaria Leitlinie für das Patientenmanagement hilfreich?
- Wie sehr ist die Lebensqualität bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria eingeschränkt? (*Quality Of Life Scale (CU-Q2ol)* und der *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*) sowie der *Angioedema Quality of Life (AE-QoL)*.
- Screening von Komorbiditäten wie Angst oder Depressionen mit Hilfe des *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)*

2 Literaturdiskussion

2.1 Definition

Die Urtikaria, im Volksmund auch Nesselsucht genannt, ist eine heterogene Gruppe von Hauterkrankungen, die durch die Entwicklung von Quaddeln (Urticae), Angioödemem oder beidem gekennzeichnet ist. (3, 4, 8-10)

2.2 Historisch

Bereits im Altertum von Hippokrates als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben und erkannt, (11, 12) erhielt diese Erkrankung im Laufe der Jahre unterschiedliche Bezeichnungen, die alle von ihrem charakteristischen Hautreaktionsmuster und typischen klinischen Erscheinungsbild abgeleitet wurden. Dazu gehörte z.B. Knidosis (abgeleitet vom alten griechischen Wort "knide" für Brennessel) (11). Der Begriff Urticatio stammt ebenfalls vom lateinischen urere (brennen) ab und wurde im 18. Jahrhundert eingeführt (11). Im Laufe der Zeit setzte sich dann aber der Begriff Urtikaria durch.

2.3 Epidemiologie

Die Urtikaria ist eine der weltweit häufigsten Hautkrankheiten (13, 14). Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens eine akute Urtikaria zu entwickeln, beträgt zwischen 10 % und 25 %.(10) Somit stellt die Urtikaria mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 20 % eine der am häufigsten vorkommenden Hauterkrankungen dar. (9, 14-18) Die Angaben zur Prävalenz der CU variieren stark. Moderate Schätzungen aus dem deutschen Sprachraum liegen bei 1 bis 2 Prozent. Dies entspricht einer Zahl von knapp über einer Million Patienten mit CU in Deutschland. (10) Die Punktprävalenz (15) entspricht ca. 0,5 %–1 % der Bevölkerung. Daten von Sheldon und Swinny zeigten, dass etwa jeder vierte bis fünfte Mensch (18) einmal in seinem Leben eine urtikarielle Episode durchlebt (kumulative Prävalenz). (15) Diese Zahlen konnten durch eine aktuelle Untersuchung aus Spanien bestätigt werden. Hier zeigte sich eine kumulative Prävalenz von 22% in der Allgemeinbevölkerung.(15) Die einzige Untersuchung, die die Prävalenz der CU in der Allgemeinbevölkerung untersucht hat, ist eine kürzlich veröffentlichte Berliner Studie. Sie fand eine 1-Jahres-Prävalenz von 0,8% .(15)

Eine CSU kann in jedem Lebensalter auftreten. Die höchste Inzidenz liegt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr und betrifft das weibliche Geschlecht häufiger; etwa doppelt so häufig als das männliche.(15)

Bei einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von vier Jahren variiert die individuelle Dauer der Erkrankung zwischen 0 bis 40 Jahren. Anderen Quellen zufolge sind zehn Jahre nach Diagnosestellung noch über 50 Prozent der Patienten von CU betroffen.(10) Das Verhältnis der Häufigkeit von chronischer Urtikaria zu akuter Urtikaria beträgt etwa 1 : 10–100. (10) Das Verhältnis der Häufigkeit der induzierbaren Urtikaria Formen zur spontanen Urtikaria wird auf 1 : 2–3 geschätzt.(10) Ungefähr zwei Drittel aller Urtikaria-Patienten leiden an einer spontanen Urtikaria.(12)

2.4 Differentialdiagnosen

Differenzialdiagnostisch sind Krankheitsbilder wie z. B. die akute Anaphylaxie (3, 4, 8), allergische Reaktionen, Urtikaria pigmentosa (auch als kutane Mastozytose bezeichnet), Urtikaria Vaskulitis, autoinflammatorische Erkrankungen (wie z.B. familiäre Kälteurtikaria) sowie die Gruppe der nicht Histamin vermittelten Angioödeme (z. B. HAE Typ I/II) zu unterscheiden.(14) Zwar treten bei den Differentialdiagnosen meist auch Quaddeln als Symptom auf, trotzdem liegen ihnen andere Pathomechanismen zu Grunde, weshalb sie als eigenständige Erkrankungen und nicht als Subtypen der Urtikaria zu betrachten sind.(3, 4, 19, 20)

2.5 Erscheinungsbild

Alle Formen und Unterformen der Urtikaria haben ein charakteristisches Hautreaktionsmuster:

- Wiederkehrende, stark juckende, erhabene, erythematöse Plaques: *Quaddeln* (oberflächliche Hautschwellungen)
- und/oder Angioödeme (tiefe muko-kutanen Schwellungen). (3, 4, 8, 9, 21)

Das Erscheinungsbild der Urtikaria besteht aus drei typischen Merkmalen

- 1) zentrale Schwellung unterschiedlicher Größe
- 2) umgebendes Reflexerythem
- 3) und damit verbundene Symptome von Juckreiz oder Brennen (3, 4, 8, 9, 21)

Die Quaddeln verschwinden in der Regel innerhalb von 24 Stunden.(3, 4, 8, 9, 21)
Die Schleimhäute sind häufiger durch das Auftreten von Angioödemem betroffen, die bis zu 72 Stunden dauern können. (3, 4, 8, 9, 21) Angioödeme sind vor allem im Gesichts- und Kopfbereich sowie an den distalen Extremitäten und im Genitalbereich manifestiert. Lippen-, Augen-, Zungenschwellungen und laryngeale Ödeme sind möglich und können zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. (3, 4, 8, 9, 21)

2.6 Klinisches Bild der Urtikaria

- Quaddeln: wiederkehrende, meist stark juckende, erhabene, erythematöse Plaques



(1)



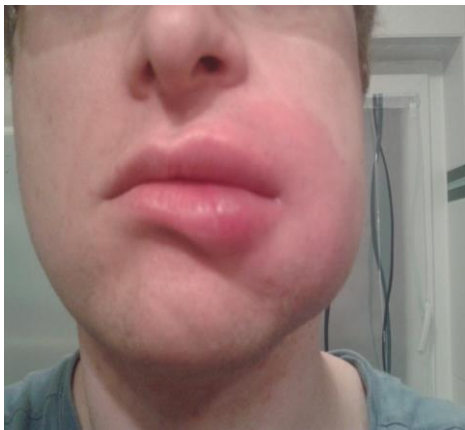
(2)



(3)

Abbildung 1: 1./2. Quaddeln bei spontaner Urtikaria; 3. Quaddeln mit Reflexerythem (22, 23)

- Angioödem: tiefe Schwellungen, vor allem im Gesichts- und Kopfbereich



(1)



(2)



(3)



(4)

Abbildung 2: 1./2 Angioödem bei chronischer Urtikaria (24), 3.Angioödem an der Lippe eines Schulkindes (25), 4. Lidödem bei einem Kleinkind (25)

2.7 Klassifikation

Die Einteilung der Nesselsucht kann nach verschiedenen Gesichtspunkten verlaufen. Sie erfolgt zunächst zeitlich nach Krankheitsdauer.(10) Diese zeitliche Einteilung unterteilt die Urtikaria in eine akute (< 6 Wochen) und eine chronische (> 6 Wochen) Form. (3, 4, 8, 10, 19, 22) Die akute Urtikaria (AU) klingt in über 90 % der Fälle binnen zwei bis drei Wochen nach Symptombeginn spontan ab, da die Ursache in ca. 50% aller Fälle identifiziert wird. (10) Oft wird auch keine Ursache gefunden, weshalb eine eingehende Diagnostik nicht grundsätzlich indiziert und eine symptomatische Therapie mit Nachbeobachtung meist ausreichend ist. (10, 14, 15, 26) Meistens tritt eine akute Urtikaria einmalig auf und geht nicht in eine chronische Urtikaria über. Allerdings schwanken die Angaben in der Literatur erheblich (von weniger als 1 Prozent bis 30 Prozent). (10)

Die chronisch spontane Urtikaria CSU ist eine chronische Krankheit, deren Dauer auf durchschnittlich 1 bis 5 Jahre geschätzt wird.(14) Die Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens eine akute Urtikaria zu entwickeln beträgt zwischen 10% und 25%. Sie ist damit eine der häufigsten Erkrankungen überhaupt.(22)

Aktuelle Klassifikationen berücksichtigen sowohl Dauer als auch Ursachen/Auslöser der Urtikaria. Somit beschreibt die Urtikaria eine „heterogene Gruppe von Erkrankungen“ (3, 4, 19) mit verschiedenen Subtypen.

Die Einteilung in eine exogene (d.h. durch Umweltfaktoren verursachte) und in eine endogene (d.h. von innen heraus entstandene) Ursache der Nesselsucht nach Herkunft des Auslösers ist, wie auch die Einteilung in eine immunologische und nicht-immunologische Urtikaria veraltet. Hierzu zählt ebenso die reine Klassifikation der Urtikaria in „spontane“ Urtikaria, physikalische Urtikaria und andere Urtikaria Formen.(22)

2.7.1 Urtikaria- Subtypen

Die derzeitige Klassifikation in den Leitlinien erfolgt nach zunächst nach der Dauer in akut und chronisch und dann nach dem Verlauf in **chronisch spontane Urtikaria (CSU)** und **induzierbare Urtikaria (CIndU)**. (3, 4, 19, 20)

Die **CSU** wird in zwei verschiedene Formen unterteilt:

- CSU mit unbekannter Ursache → Spontane Quaddeln und/oder Angioödeme > 6 Wochen ohne eruierbare Ursache
- CSU mit bekannter Ursache → Spontane Quaddeln und/oder Angioödeme bei z.B. Autoantikörpern gegen Mastzellen.

Für die **CIndU** lässt sich immer ein eindeutiger Auslöser identifizieren. Zu den Physikalischen CIndU gehören (3, 4, 19, 20)

- die Urtikaria factitia/ symptomatischer urtikarieller Dermographismus,
- die Kälteurtikaria,
- die verzögerte Druckurtikaria,
- die Wärmekontakturtikaria,
- die Licht- bzw. Röntgenurtikaria,
- das Vibratorische Angioödem

Nicht Physikalische CIndU/ Sonderformen:

- die Aquagene Urtikaria
- die Cholinergische Urtikaria
- die Kontakturtikaria.

Der häufigste Subtyp ist eine Form der physikalischen Urtikaria, der sog. **symptomatische Dermographismus** (auch Urticaria factitia genannt), mit einer geschätzten Prävalenz von 5 % in der Allgemeinbevölkerung (9), welcher in Form von massivem Juckreiz und streifigen Quaddeln wenige Minuten nach Reiben der Haut auftritt. Normalerweise verschwinden die Quaddeln innerhalb von Minuten nach Beendigung des verursachenden Reizes.

Die erworbene **Kälteurtikaria**, die zweithäufigste Form der physikalischen Urtikaria, bei der, der Kontakt mit Temperaturen unterhalb der Hauttemperatur zu einer lokalen Quaddelbildung führt, kann lebensbedrohlich sein und zum Tod führen.

Etwas seltener tritt die verzögerte **Druckurtikaria** auf und präsentiert sich mit angioödemartigen, tiefen und erythematösen Schwellungen etwa 6-8 Stunden nach Druckeinwirkung auf der Haut. Klassische Quaddeln treten hier nicht auf. Auslöser sind z.B. das Tragen von Rucksäcken oder engen Schuhen. Sie tritt häufig zusammen mit der chronisch spontanen Urtikaria oder anderen Arten physikalischer Urtikaria auf und sollte vom symptomatischen Dermographismus unterschieden werden.

Bei der **Wärme-Urtikaria**, einer sehr seltenen Variante der physikalischen Urtikaria, entsteht unmittelbar nach lokaler Hitzeeinwirkung bei Temperaturen über 40°C eine umschriebene Quaddel- und Flammenreaktion.

Der Auslöser der **Lichturtikaria** ist ein UV-A Licht, durch das Patienten an lichtexponierten Hautstellen juckende Quaddeln entwickeln, während die Provokation durch sichtbares oder UV-B-Licht seltener ist. Die Lichturtikaria ist selten: etwa 0,08 % der Urtikaria-Patienten sind von ihr betroffen. (9)

Bei der **cholinergischen Urtikaria** führt eine Erhöhung der Körperkerntemperatur (z.B. bei körperlicher Anstrengung oder Aufregung) zum Auftreten von stecknadelkopfgroßen Quaddeln am gesamten Körper.

Das **vibrierende Angioödem** ist eine seltene Variante der physikalischen Urtikaria und präsentiert sich typischerweise mit einem Angioödem, welches unmittelbar nach lokaler Vibration auftritt.

Sofort nach Kontakt mit Substanzen manifestiert sich die **Kontakturtikaria** mit Quaddeln, die schnell wieder verschwinden.

Die **aquagene Urtikaria** ist eine seltene Variante der ClndU. Die Patienten zeigen Quaddeln nach Hautkontakt mit Wasser, Schweiß oder Tränen. Die kurzlebigen Quaddeln treten meist an Rumpf und Oberarmen auf. Die aquagene Urtikaria hat einen hohen Einfluss auf die Lebensqualität.(9)

Sowohl die CSU als auch eine CIndU können sowohl allein als auch in Kombination mit einer anderen Urtikaria Erkrankung auftreten.

Die Heterogenität der Urtikaria und ihrer Subtypen setzt eine routinemäßige Basisuntersuchung mit einer ausführlichen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung und dem Ausschluss relevanter Systemerkrankungen voraus.



Abbildung 3: symptomatischer Dermographismus

Bilder mit freundlicher Genehmigung von (gelöscht) Universitätsmedizin Mainz

Formen	Unterformen	Definition
Chronisch spontane Urtikaria	CSU mit unbekannter Ursache	Spontane Quaddeln und/oder Angioödeme > 6 Wochen, ohne eruierbare Ursache
Chronisch induzierbare Urtikaria (CIndU)	Kältekontakturtikaria	Trigger: Kälte
	Verzögerte Druckurtikaria	Trigger: statischer Druck (Quaddeln treten mit 3-12h Latenz auf)
	Wärmekontakturtikaria	Trigger: Wärme
	Licht- bzw. Röntgenurtikaria	Trigger: elektromagnetische Wellen
	Urtikaria factitia/ symptomatischer urtikarieller Dermographismus	Trigger: Scherkräfte (Quaddeln treten nach 1–5 Minuten auf)
	Vibratorische Urtikaria / Angioödem	Trigger: Vibrationen, z.B. Presslufthammer
	Aquagene Urtikaria	Trigger: Wasser
	Cholinergische Urtikaria	Trigger: Erhöhung der Körperkerntemperatur, verursacht z.B. durch Anstrengung oder scharfe Speisen
	Kontakturtikaria	Trigger: Kontakt mit bestimmten Substanzen

Tabelle 1: Klassifikation der Urtikaria (3, 4, 18, 20, 27, 28)

2.8 Ätiologie

Mehrere neuere Berichte haben dazu beigetragen, zwei Endtypen der CSU besser zu charakterisieren: die autoimmune (oder autoallergische) CSU des Typs I, die durch IgE gegen Autoallergene ausgelöst wird und die autoimmune CSU des Typs IIb, die auf Mastzell-(MC)-Autoantikörper zurückzuführen ist.(29)

Eine geeignete Therapie setzt eine erfolgreiche Identifikation der zugrunde liegenden Ursache voraus. Diese sind vielfältig und wurden bislang in den bisherigen Leitlinien vier großen Gruppen zugeordnet: (10)

- Autoreaktive CU - Unverträglichkeit von körpereigenen Stoffen
- Infekt-CU
- Intoleranz- CU: Pseudoallergien - Überempfindlichkeit gegen Nahrungsmittelzusätze (z.B. Farb-, Aroma- oder Konservierungsstoffe) oder Medikamente
- CU anderer Ursache (einschließlich Allergien)

Bei gründlicher Ursachensuche kann bei bis zu 80 Prozent der Patienten eine autoreaktive, Infekt- oder Intoleranz-CU diagnostiziert werden; die drei Ursachen sind ungefähr gleich häufig verteilt.(10)

Die häufigsten Ursachen der akuten Urtikaria im Erwachsenenalter sind akute Infekte (etwa 40 Prozent) und Unverträglichkeiten gegen Medikamente (etwa 10 Prozent). Nur im Kindesalter sind neben Infekten (bis zu 80 Prozent) auch Allergien gegen Nahrungsmittel, beispielsweise Kuhmilch, zahlenmäßig bedeutsamer.(10)

2.8.1 Autoreaktive und Autoimmunurtikaria

Der Form der autoreaktiven Urtikaria (ArU) liegt eine autoantikörpervermittelte Aktivierung kutaner Mastzellen als Pathomechanismus zugrunde. Bei einem Teil der ArU-Patienten sind funktionelle Autoantikörper (AAK) gegen Immunglobulin E (IgE) oder dessen Rezeptor FcεRI und damit eine Autoimmunurtikaria (AiU) nachweisbar.(10)Der Verdacht auf eine autoreaktive CU lässt sich mithilfe des autologen Serumtests (ASST) einfach beweisen. (3, 4, 8)

ArU- und AiU-Patienten weisen – verglichen mit anderen Formen der CU – oft eine höhere und längere Krankheitsaktivität und damit Krankheitslast auf.(30)

Dennoch sind die Symptome mit einer ausreichend dosierten symptomatischen Behandlung in der Regel gut zu kontrollieren. (30)

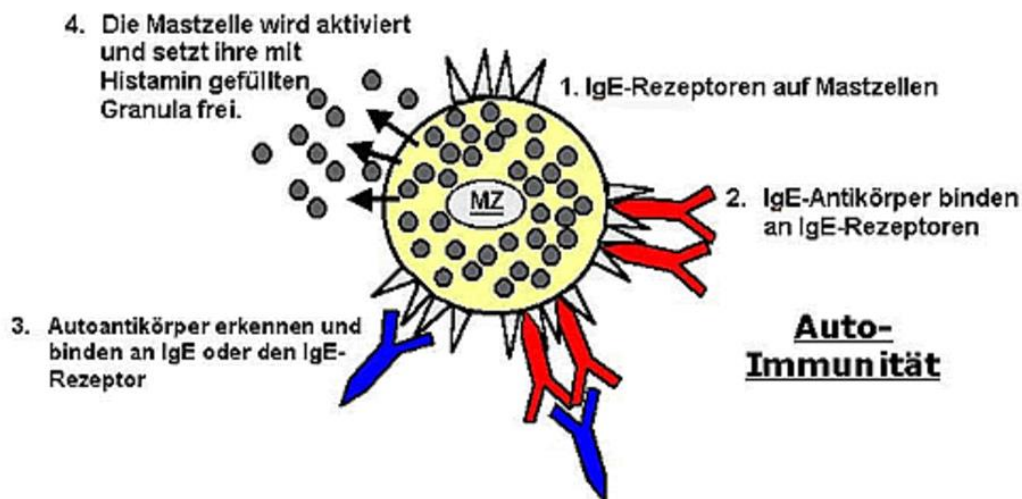


Abbildung 4: Autoreaktive Urtikaria (31)

2.8.2 Infekt-Urtikaria

Eine weitere Ursache für die CU können Entzündungsreaktionen oder akute/chronische Infektionen (z. B. durch Bakterien, Viren etc.) sein. Häufig befindet sich der Fokus der bakteriellen Entzündung in der Nasopharynx (z. B. Tonsillitiden durch Streptokokken, Sinusitiden) oder durch Helicobacter pylori (HP) oder Yersinien im Gastrointestinaltrakt induziert. Auch entzündliche Prozesse im Zahnwurzelbereich sind als potenzielle Foci anzusehen. Intestinale Candidosen wurden in der Vergangenheit als Ursache diskutiert, aktuell spielen sie jedoch keine große Rolle mehr.

Die Diagnose „Infekt-CU“ sollte erst dann gestellt werden, wenn sich nach Sanierung/Eradikation/Beseitigung eines solchen Infektherdes zeitnah eine Remission oder Besserung der CU aufweist.(10)

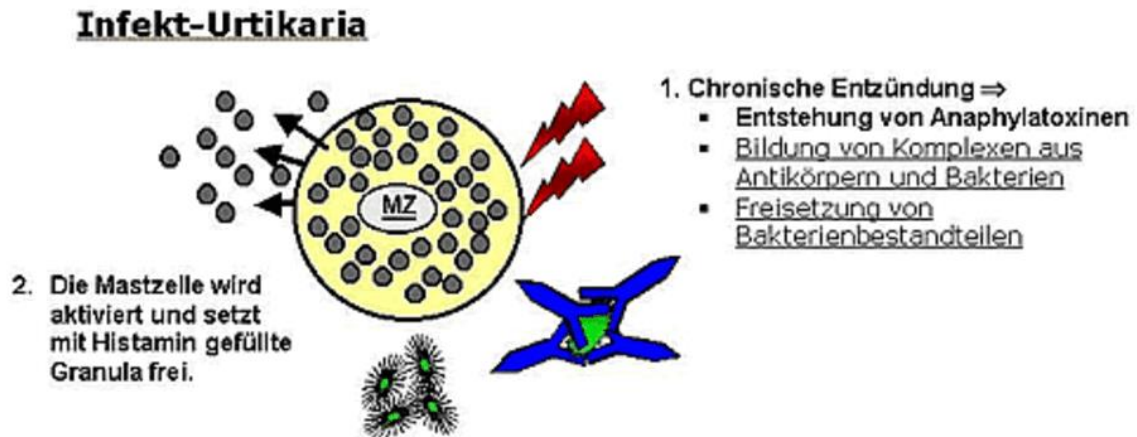


Abbildung 5: Infekt -Urtikaria (31)

2.8.3 Intoleranz-Urtikaria

CU-Patienten haben häufig selbst den Verdacht, dass ihre urtikariellen Beschwerden mit der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel in Verbindung stehen.

Dies kann auf eine Intoleranz-CU hinweisen. Ein weiterer Hauptgrund für die Entstehung, Aufrechterhaltung und Verschlimmerung der CSU ist eine nicht IgE-vermittelte Hypersensitivitätsreaktionen, die sogenannte Pseudoallergie.

Solche Reaktionen auf z.B. Medikamente, Farb-, Konservierungs- oder Aromastoffe treten sowohl dosisabhängig als auch meist zeitverzögert (4-12 Stunden) auf und das Erscheinungsbild ist vergleichbar mit dem von allergischen Reaktionen.

Die Diagnose der Intoleranz-CU sollte erst gestellt werden, wenn nach einer mindestens dreiwöchigen konsequent durchgeführten pseudoallergenarmen Diät die urtikariellen Beschwerden, dokumentiert in einem Urtikaria-Tagebuch, sich um mindestens die Hälfte verbessert haben und der Provokationstest mit Nahrungsmittelzusatzstoffen (per pseudoallergenreicher Kost für 2 bis 4 Tage) eine Zunahme der Beschwerden aufweist. (10)

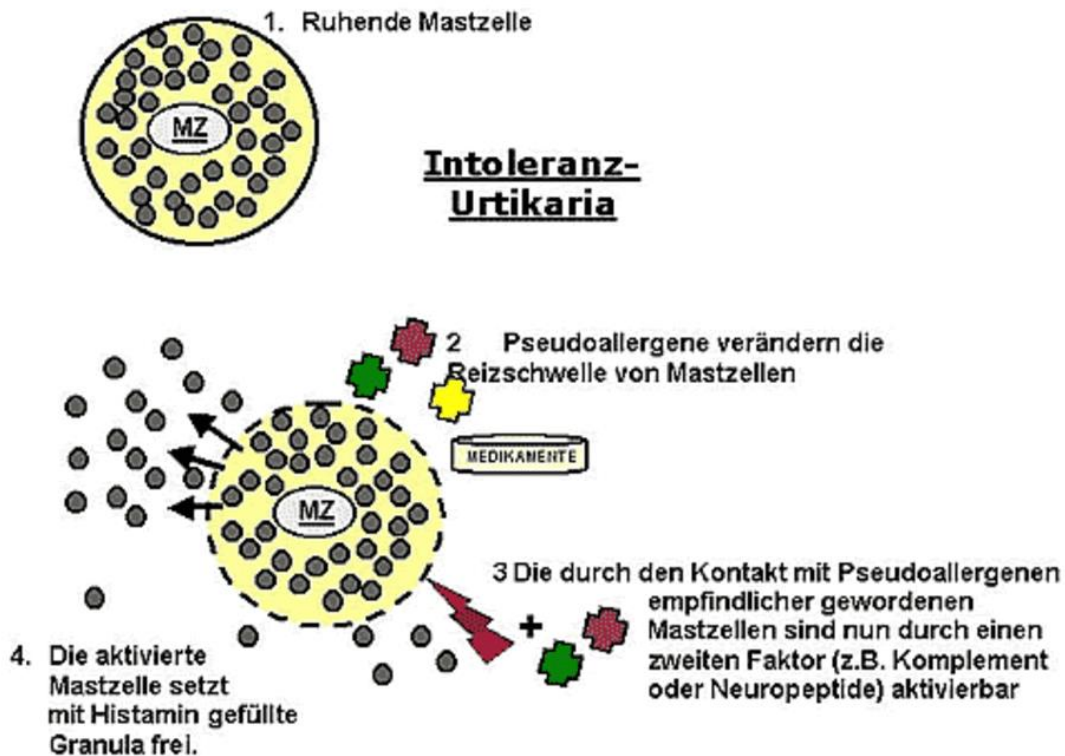


Abbildung 6: Intoleranz- Urtikaria (31)

2.8.4 CU anderer Genese

Neben den drei häufigsten Gründen für eine Chronische Urtikaria existiert eine große Anzahl seltener Ursachen. Bei zehn Prozent der Patienten liegen andere, seltenere Ursachen vor,(10) von denen die Allergie am bekanntesten sein dürfte. Die Allergie-Urtikaria macht weniger als 1% aller Fälle der Chronischen Urtikaria aus.(31) Es gibt die Urtikaria auch als Ausschlussdiagnose bei einer Minderheit der Patienten, dies sind in Urtikariaspezialzentren weniger als zehn Prozent.(10) Man spricht dann von einer CU unbekannter Ursache. Urtikarielle Beschwerden können auch durch eine Vielzahl von unspezifischen Faktoren wie Stress oder Alkoholkonsum auftreten.(10)

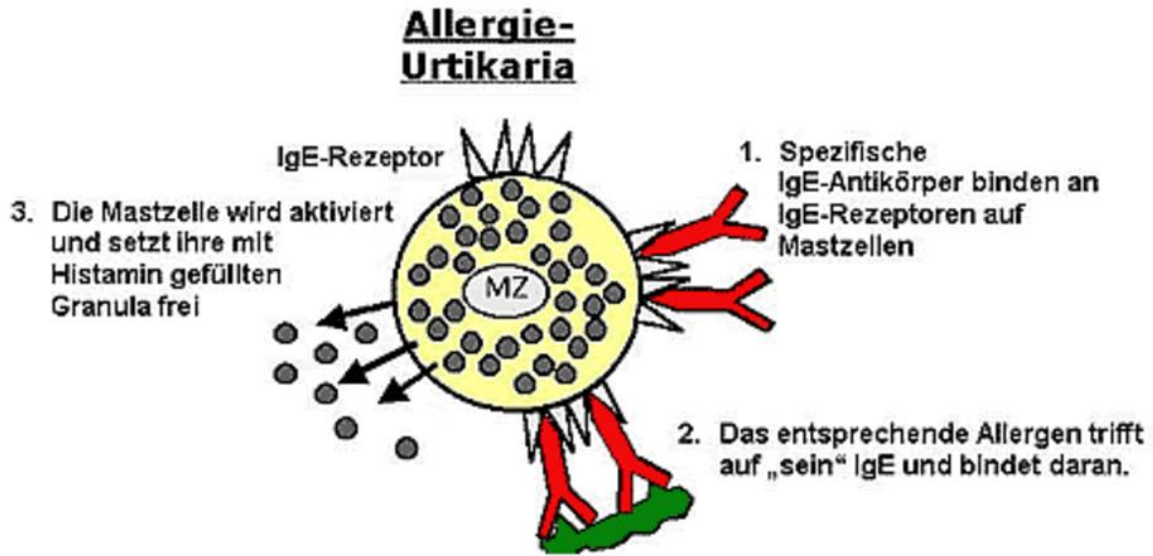


Abbildung 7: Allergie-Urtikaria (31)

Die neuen Erkenntnisse präsentieren die Einteilung der Ätiologie nur noch nach Ursachen und Triggerfaktoren.

Als Ursache wird nur noch die Autoimmunität gesehen und Infekte ,Medikamente, Stress und Nahrungsmittel werden zu Triggerfaktoren zusammengefasst.

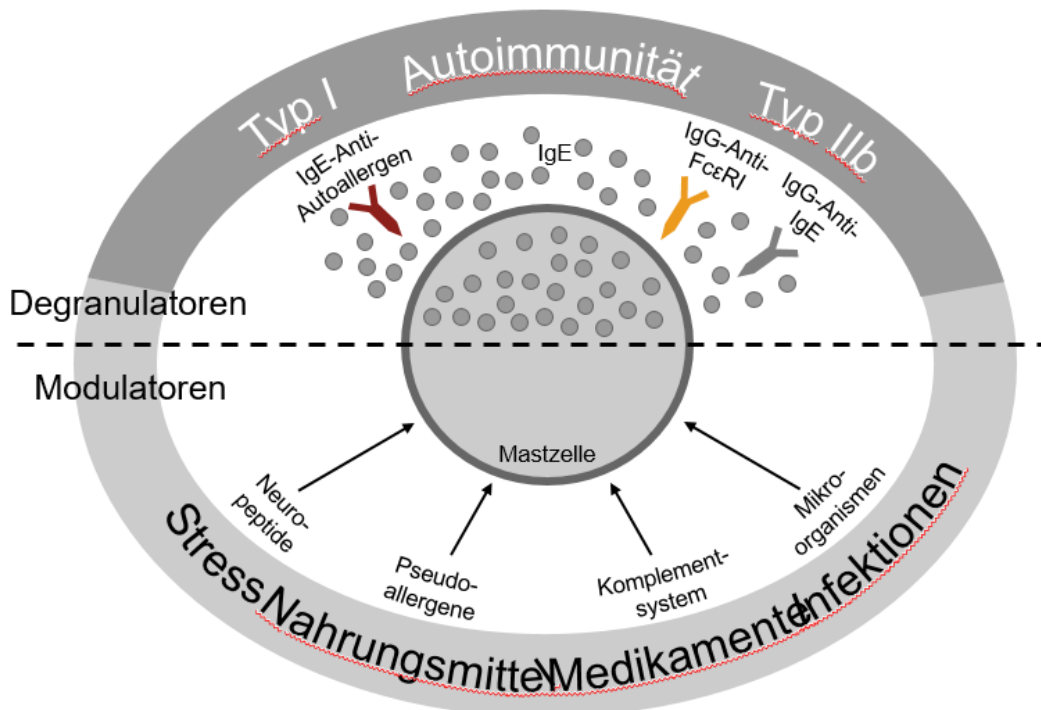


Abbildung 8: Ätiologie der Urtikaria(32)

2.9 Pathogenese

Die Urtikaria ist eine durch Mastzellen (MZ) und Basophilen vermittelte Erkrankung.

Durch die Aktivierung von subepidermal oder dermal gelegenen MZ/Basophilen kommt es zur Freisetzung von Mediatoren, welche zu einer lokalen Vasodilatation und einer Erhöhung der Kapillarpermeabilität führt. Hierdurch kommt es zu einem intrakutanem oder subkutanem (s.c.) Ödem, (27) welches dem klinischen Bild einer Quaddel entspricht. Beim Angioödem treten ähnliche Veränderungen vor allem in der unteren Dermis und der Subkutis auf.(33, 34)

Das klinische Spektrum und das Muster der Läsionen deuten jedoch darauf hin, dass andere Moleküle, einschließlich Prostaglandine, Leukotriene, Zytokine und Chemokine, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Aktivierung der Mastzellen produziert werden, zum Polymorphismus dieses Symptoms und der variablen Entwicklung dieser Erkrankung beitragen.(33, 34)

Weiterhin werden sensorische Nerven durch Neuropeptide (z. B. Substanz P) aktiviert, was sowohl zu Juckreiz als auch zu einem neuronalen Reflexerythem führt. (27)

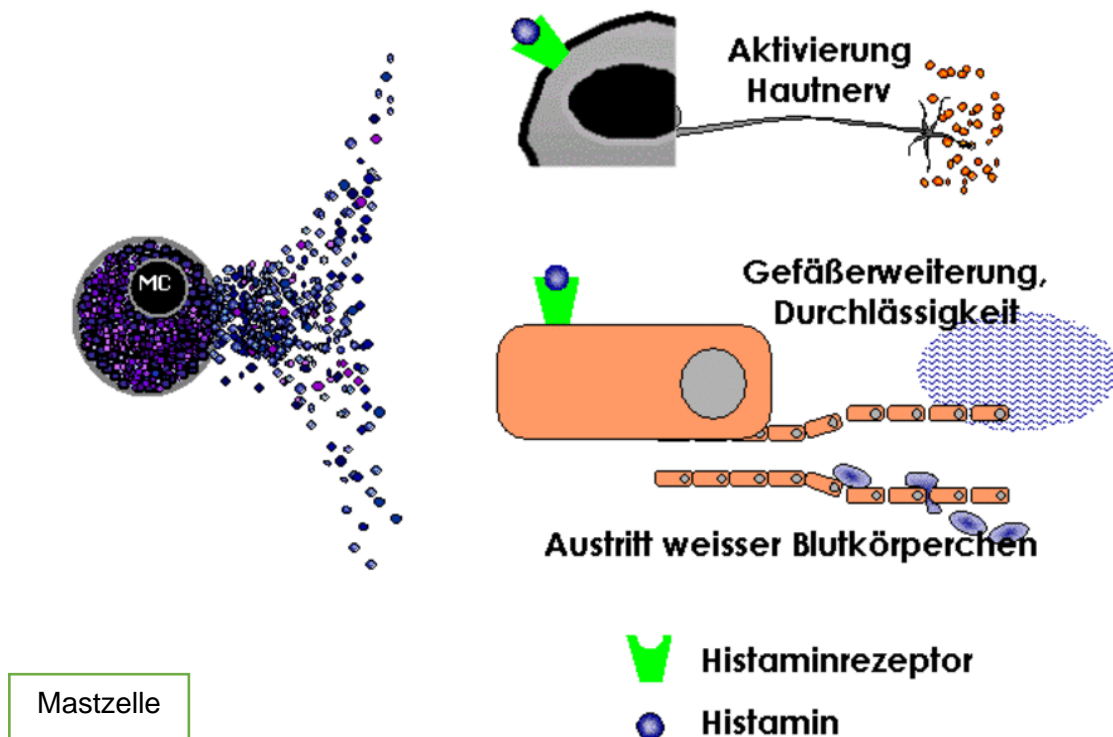


Abbildung 9: Mastzelldegranulation (23)

Die Aktivierung der Mastzelle/Basophilen kann durch verschiedene Mechanismen erfolgen. Grundsätzlich gibt es drei Möglichkeiten (27) der Aktivierung:

- die klassische allergische Typ I Reaktion mit einer Aktivierung durch ein exogenes Allergen in einem auf das Allergen sensibilisierten Patienten
- eine autoallergische Typ I Reaktion, bei der körpereigene Substanzen als Autoallergen fungieren
- eine autoallergische Typ IIb Reaktion, bei der IgG-Autoantikörper (AAK) gegen IgE oder gegen FcεRI, dem hochaffinen IgE-Rezeptor auf der Oberfläche von MZ, zu einer Kreuzvernetzung von MZ und dadurch zu deren Aktivierung führt

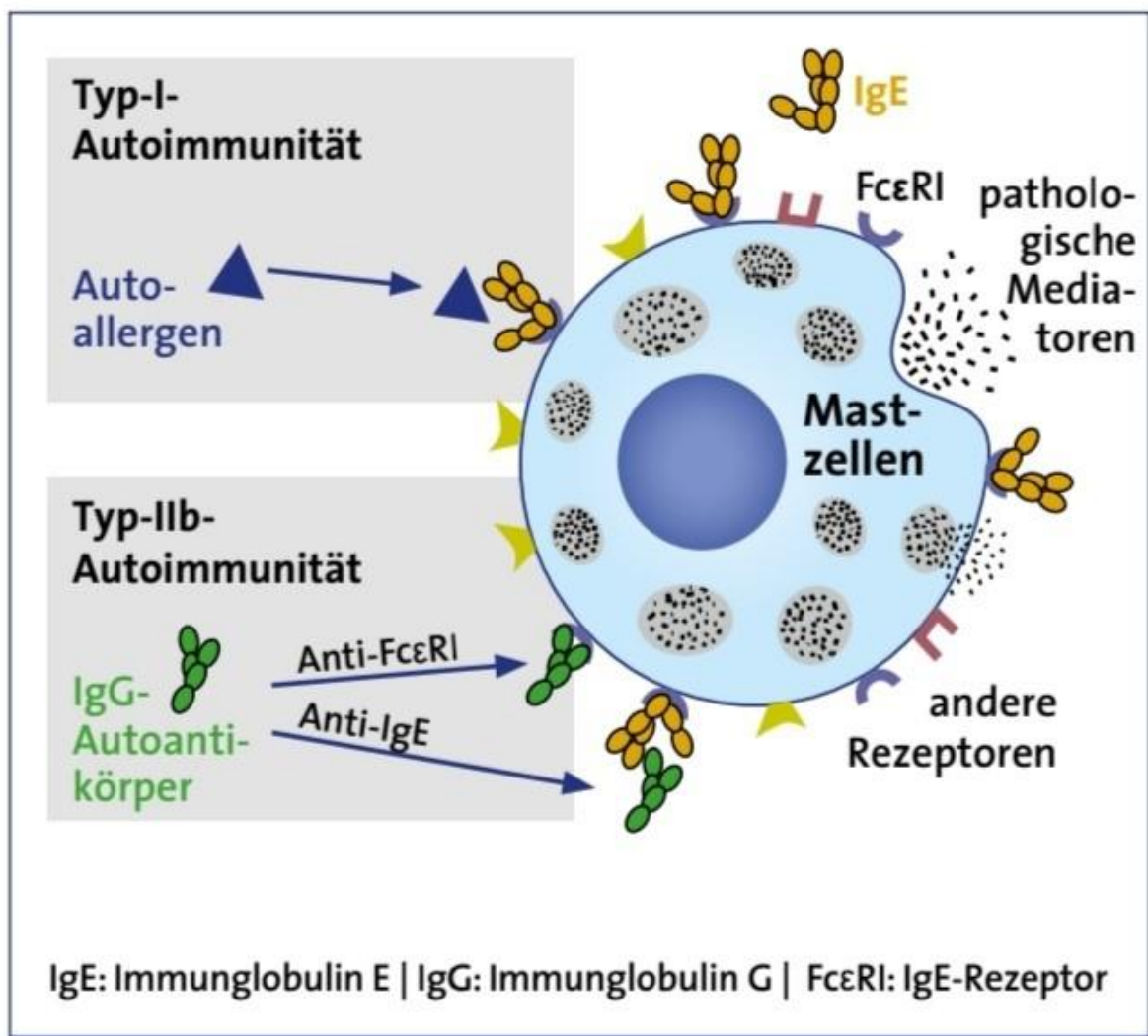


Abbildung 10: Mögliche Mechanismen der Mastzell-Aktivierung bei CU (27)

Lange Zeit wurde die Immunglobulin (Ig)E-vermittelte Typ I-Hypersensitivität (HS), eine klassische Allergie gegen exogene Allergene, als wichtigster immunologischer Weg der Mastzellaktivierung verstanden.

Inzwischen hat sich gezeigt, dass die Urtikaria aus der Bindung von IgG-Autoantikörpern an IgE und/oder an den Rezeptor für IgE-Moleküle auf Mastzellen entstehen kann, was neben dem Typ I einer HS-Reaktion vom Typ IIb entspricht, dem Konzept der Autoallergie. Diese Autoimmun-Urtikaria macht bis zu 50 % der Patienten mit chronischer Urtikaria aus und wird derzeit als wesentlicher zugrundeliegender Pathomechanismus angenommen. (33-35)

Klassisch ist die Unterscheidung zwischen immunologischer und nicht-immunologischer Urtikaria. Die immunologische Urtikaria ist eine durch Antikörper und/oder T-Lymphozyten vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion und die nicht-immunologische Urtikaria resultiert aus der Aktivierung von Mastzellen über Membranrezeptoren durch Triggerfaktoren wie beispielsweise Hormone, bestimmte Medikamente und physikalische Stimuli wie Hitze, Kälte oder Druck. Auch Infektionen können mögliche Auslöser sein.

Ein weiterer Mechanismus, der möglicherweise zur Pathogenese der chronischen Urtikaria beiträgt, ist die Dysregulation intrazellulärer Signalwege, an welchen Syk, SHIP-1 oder SHIP-2 in Basophilen und Mastzellen beteiligt sind.(34)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass trotz dieser Erkenntnisse die Pathogenese der Urtikaria bislang noch nicht vollständig geklärt ist. Es wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen.(27)

Die Urtikaria kann aus verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen resultieren, die die große Heterogenität der klinischen Symptome und das variable Ansprechen auf die Behandlung erklären.

2.10 Diagnostik der CSU

Die aktuellen Leitlinien (3, 4, 8) setzen für die Diagnosestellung eine gründliche und ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung voraus.(36)

Eine genaue Anamnese beinhaltet

- die Beschreibung des Verlaufs der Erkrankung
- den Erkrankungsbeginn
- die Häufigkeit
- die Dauer
- eventuelle Trigger Faktoren (Auslöser)
- Lokalisation und Ausprägung der Hauptsymptome (wie Quaddeln, Angioödeme und Juckreiz)
- Begleitsymptome
- die Familienanamnese
- bestehende Infektionen
- Autoimmun-Erkrankungen
- Allergien
- sowie die Einnahme von Medikamenten.

Prinzipiell beginnt die Diagnosestellung der Urtikaria mit der Festlegung ihrer Form.

Handelt es sich um eine akute Urtikaria, sind in der Regel keine weiteren diagnostischen Maßnahmen erforderlich, da sie selbst limitierend ist.(3, 4, 8) Einzige Ausnahme ist der Verdacht auf eine akute Urtikaria im Rahmen einer Typ-I-Nahrungsmittelallergie oder der anamnestische Hinweis auf Auslösefaktoren wie Medikamente. Hier können Allergietests zur Diagnosesicherung und Aufklärungsgespräche mit den Patienten hilfreich sein, damit eine erneute Exposition vermieden werden kann. (3, 4, 8)

Die Diagnosestellung der CU hat drei Hauptziele: (3, 4, 8, 36)

- Ausschluss von Differenzialdiagnosen, da Quaddeln oder Angioödeme auch bei anderen Erkrankungen auftreten wie z.B. dem Schnitzler-Syndrom
- Ermittlung der Trigger, Auslöser oder der zugrundeliegenden Ursachen
- Erfassung der Krankheitsaktivität (UAS, AAS), Krankheitskontrolle (UCT) und Lebensqualität (CU-Q2oL, AE-QoL)

Da die CU unterschiedliche Ursachen haben kann, empfiehlt die Leitlinie neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung vorerst eine limitierte Diagnostik wie das Differentialblutbild mit C-reaktivem Protein (CRP) und/ oder Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) (3, 4, 8) zur Identifikation der auslösenden Faktoren sowie zum Ausschluss schwerer entzündlicher Grunderkrankungen. (36)

Weitere Untersuchungen sollten nur bei anamnestischen Hinweisen durchgeführt werden. (3, 4, 8) Die erweiterte Labordiagnostik und Probebiopsien der Hautläsionen können hierbei zielführend sein. Eine pseudoallergene- und/oder histaminreduzierte Ernährung kann bei Verdacht einer Intoleranz- Urtikaria für mindestens 3 Wochen angewendet werden. Bei Annahme einer medikamenteninduzierten CU erfolgt ein Auslassversuch des verdächtigen Medikaments. Die Fokussuche oder die Abklärung der Ursache einer Infektion wie bei Helicobacter Pylori sollten im Verlauf der Diagnosestellung bei Verdacht erwogen werden. Zum Ausschluss weiterer infektriggerter Urtikarien sollten zusätzlich Leberwerte (Transaminasen), Hepatitis Serologie, Yersinien Serologie, der Stuhl auf Parasiten und Hefen untersucht, sowie Hals-, Nasen-, Ohrenärztliche und zahnärztliche Untersuchungen zur Fokussuche (besonders auf chronische Angina) durchgeführt werden.(3, 4, 8)

Hauttests wie der **Prick Test** dienen zum Nachweis einer sogenannten Soforttypallergie. Der **Autologe Serumtest (autologes serum skin test, ASST)** wird zur Bestätigung des Vorliegens einer autoreaktiven Urtikaria durchgeführt.

Das **Autoantikörpernachweisverfahren** dient der Diagnosesicherung einer Autoimmun-Urtikaria und die **Zellaktivierungs-Assays** sind analog zum Autoantikörper Nachweisverfahren möglich.

Additiv sollte man neben der Anamnese physikalische Triggerfaktoren (z.B. Druck, Wärme, Kälte) ausschließen.

Meist ist der auslösende Reiz bei den induzierten Formen nach der Anamnese bereits bekannt, sodass die Diagnosesicherung mittels Provokationstestungen erfolgen kann.

Für die Kälteurtikaria und der symptomatische Dermographismus stehen jeweils validierte Provokationstestungen zur Verfügung.(3, 4, 8)

Für den symptomatischen Dermographismus (Urticaria factitia) wird der **FricTest®** und bei der Kälte- bzw. Wärmeurtikaria wird der **TempTest®** angewendet.

Für die verzögerte Druckurtikaria werden Druckbelastungen zur Diagnosesicherung verwendet. Die Lichturtikaria kann durch eine Lichtexposition diagnostiziert werden.

Zur Diagnostik der cholinergischen Urtikaria ist eine Puls-kontrollierte Ergometrie-Untersuchung entwickelt worden.(3, 4, 8)

Aktuell stehen mehrere validierte diagnostische Messinstrumente für die Beurteilung der Krankheitsaktivität, Krankheitskontrolle und der Lebensqualität von Patienten mit CU zu Verfügung. Zu Beginn wie auch im Verlauf der Behandlung sind sie unverzichtbar, um Behandlungsentscheidungen zu lenken und bessere Einblicke in die Krankheitsbelastung der Patienten zu gewähren. Ihre Verwendung ist zur Beurteilung des therapeutischen Ansprechens hilfreich.

Zur Bewertung der Krankheitsaktivität wird der Urtikariaaktivitätsscore (UAS) und bei Patienten mit zusätzlichen Angioödemem der Angioödemaktivitätsscore (AAS) angewendet. Die Krankheitskontrolle wird mit Hilfe des Urtikaria-Kontrolltests (UCT) und bei Patienten mit Angioödemem mit dem Angioödem-Kontroll-Test (AeCT) erfasst.

Für die Einschätzung der Lebensqualität steht der Chronic Urticaria Questionnaire for the Quality-of-Life (CU-Q2oL) Fragebogen und der Angioedema Quality-of-Life (AE-QoL) Fragebogen für Patienten mit Angioödemem als krankheitsspezifische Lebensqualitätsinstrumente bei CSU-Patienten zu Verfügung.

Ein weiteres Messinstrument ist der dermatologische Lebensqualitätsindex (DLQI), mit dessen Hilfe man die Lebensqualität bei Hauterkrankungen generell beurteilen kann.

Die AeCT ist ein neuartiges Instrument zur Quantifizierung der Krankheitskontrolle bei CSU-Patienten mit Angioödem, welches zum Zeitpunkt der Erhebung unserer Daten leider nicht zur Verfügung stand und deswegen nicht in unserer Auswertung auftaucht. Es gibt zwei Versionen, eine mit einem 4-wöchigen und eine mit einem 3-monatigen Rückrufzeitraum. Der AeCT besteht, wie der UCT aus nur vier Fragen und einem Summenscore von 0-16 Punkten, wobei man bei jeder Frage eine Antwortmöglichkeit mit 0-4 Punkten hat. Er ist einfach zu verwalten, auszufüllen und zu bewerten. (29) Der Cut-off-Wert von 10 Punkten hilft, Patienten mit schlecht kontrolliertem rezidivierendem Angioödem von Patienten mit gut kontrollierter Erkrankung zu unterscheiden.(37)

Tab. 6: Empfohlene diagnostische Tests bei häufigen Urtikaria-Subtypen			
Typen	Subtypen	Routine-Diagnostetests (empfohlen)	erweiterte Diagnostika (basierend auf der Anamnese), zur Identifizierung der zugrundeliegenden Ursachen oder Auslöser und zum Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen, falls angezeigt
spontane Urtikaria	akute spontane Urtikaria	keine	keine ^b
	chronisch spontane Urtikaria	Differenzialblutbild BSG und/oder CRP	Vermeidung von vermuteten Auslösern (z. B. Medikamente); Durchführung von diagnostischen Tests für (in keiner bevorzugten Reihenfolge): (i) Infektionskrankheiten (z. B. Helicobacter pylori); (ii) funktionelle Autoantikörper (z. B. autologer Serumtest); (iii) Schilddrüsenerkrankungen (Schilddrüsenhormone und Autoantikörper); (iv) Allergien (Hauttests und/oder Allergenvermeidungstest, z. B. Auslass-Diät); (v) begleitende ClnLU, siehe unten [69]; (vi) schwere systemische Erkrankungen (z.B. Tryptase); (vii) andere (z. B. lässionale Hautbiopsie)
induzierbare Urtikaria	Kälteurtikaria	Kälteprovokation und Schwellenwerttest ^{c,d}	Differenzialblutbild und BSG oder CRP, andere Krankheiten insbesondere Infektionen ausschließen [168]
	verzögerte Druckurtikaria	Drucktest und Grenzwertprüfung ^{c,d}	keine
	Wärmeurtikaria	Wärmeprovokation und Schwellenwerttest ^{c,d}	keine
	solare Urtikaria	UV und sichtbares Licht mit verschiedenen Wellenlängen und Schwellenwerttest ^c	andere lichtinduzierte Dermatosen ausschließen
	symptomatischer Dermografismus	Dermografismus auslösen und Grenzwertprüfung ^{c,d}	Differenzialblutbild, BSG oder CRP
	vibratorisches Angioödem	Test mit Vibration, z. B. Vortex-Mixer ^d	keine
	aquagene Urtikaria	Provokationstestung ^d	keine
	cholinergische Urtikaria	Provokation und Schwellenwertprüfung ^d	keine
	Kontakturtikaria	Provokationstestung ^d	keine

Tabelle 2: Diagnostische Verfahren bei Urtikaria-Subtypen (8)

Diagnostischer Algorithmus für Patient:innen, die sich mit Quaddeln und/oder Angioödemem mit > 6 Wochen Dauer vorstellen

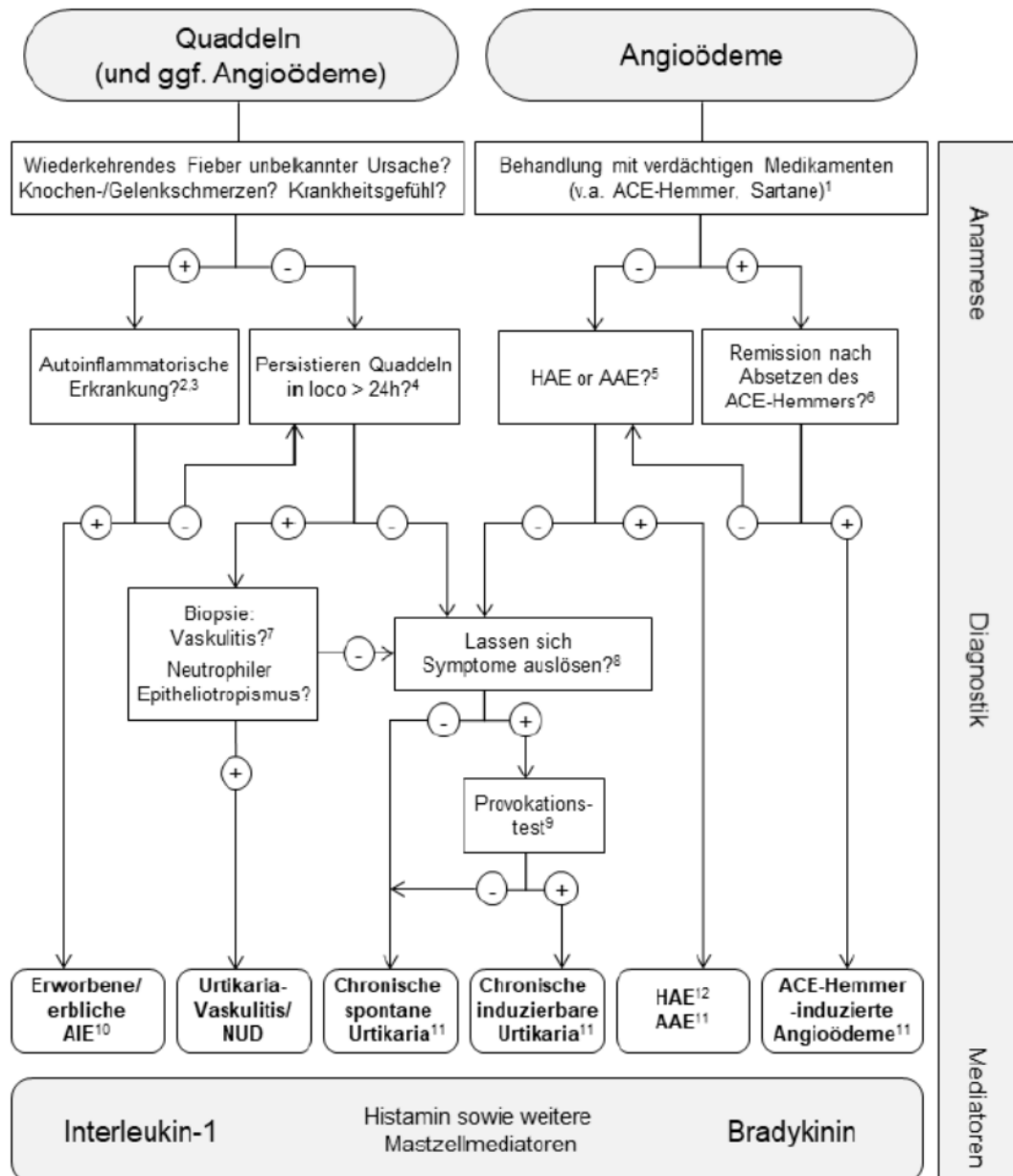


Abbildung 11: Diagnostischer Algorithmus für chronische Urtikaria (8)

	Für Patienten mit Quaddeln	Für Patienten mit Angioödemen	Pro-/ Retrospektiv	Beschreibung
Krankheitsaktivität				
UAS7¹ Urtikaria- Aktivitäts-Score, erfasst über 7 Tage	Ja	Nein	Prospektiv	Tagebuch/Kalender 2 Fragen
AAS² Angioödem- Aktivitäts-Score	Nein	Ja	Prospektiv	Tagebuch/Kalender 5–7 Fragen
Beeinträchtigung der Lebensqualität				
cU-Q₂oL³ Chronischer Urtikaria- Lebensqualitäts- Fragebogen	Ja	Nein	Retrospektiv 14 Tage	23 Fragen Speziell für CSU- Patienten Komplexe Auswertung
AE-QoL⁴ Angioödem- Lebensqualitäts- Fragebogen	Nein	Ja	Retrospektiv 4 Wochen	17 Fragen Speziell für AE- Patienten
DLQI⁵ Dermatologischer Lebensqualitäts- Index	Ja	Ja	Retrospektiv	10 Fragen Generell für dermatologische Erkrankungen
Krankheitskontrolle				
UCT⁶ Urtikaria- Kontrolltest	Ja	Ja	Retrospektiv	4 Fragen Schnell und einfach
AeCT Angioödem- Kontrolltest	Nein	Ja	Retrospektiv	4 Fragen Schnell und einfach

Tabelle 3: Diagnostische Messinstrumente (27) (PROMs)

2.11 Therapie der CSU

Grundlegendes Therapieziel bei der Behandlung der Urtikaria ist das Erlangen völliger Beschwerdefreiheit.(3, 4, 8, 18) Die Behandlung sollte dem Grundprinzip medizinischer Behandlung „So viel wie nötig und so wenig wie möglich.“ unterliegen. Je nach Krankheitsverlauf bedeutet dies eine Anpassung der Behandlung entsprechend den Stufen des Behandlungsalgorithmus.(3, 4, 8, 27, 38)

Der Therapieansatz kann kurativ und kausal oder symptomorientiert und lindernd erfolgen.

In kurativer oder kausaler Absicht ist die Vermeidung auslösender Faktoren oder Trigger von enormer Bedeutung, wie z.B. bei einer Infekt getriggerten Urtikaria, deren Ursache zu behandeln ist, eine Eradikation bei *Helicobacter pylori*, bei induzierten Formen den physikalischen Reiz wie Druck oder Licht zu meiden oder bei Pseudoallergien oder Unverträglichkeiten eine entsprechende Diät einzuleiten.(3, 4, 8, 18, 22, 27, 38)

In allen Fällen ist die Aufklärung des Patienten obligat.

Somit stehen die Identifikation und Elimination der jeweils zugrundeliegenden Ursache im Vordergrund. Neben der Behandlung und Beseitigung einer möglichen Ursache sollte immer parallel nach Leitlinien der symptomatischen First-Line-Therapie durch Gabe eines nicht sedierenden H1-Antihistaminikums (nsAH) der 2. Generation in Standarddosierung eingeleitet werden.(3, 4, 8, 27, 38)

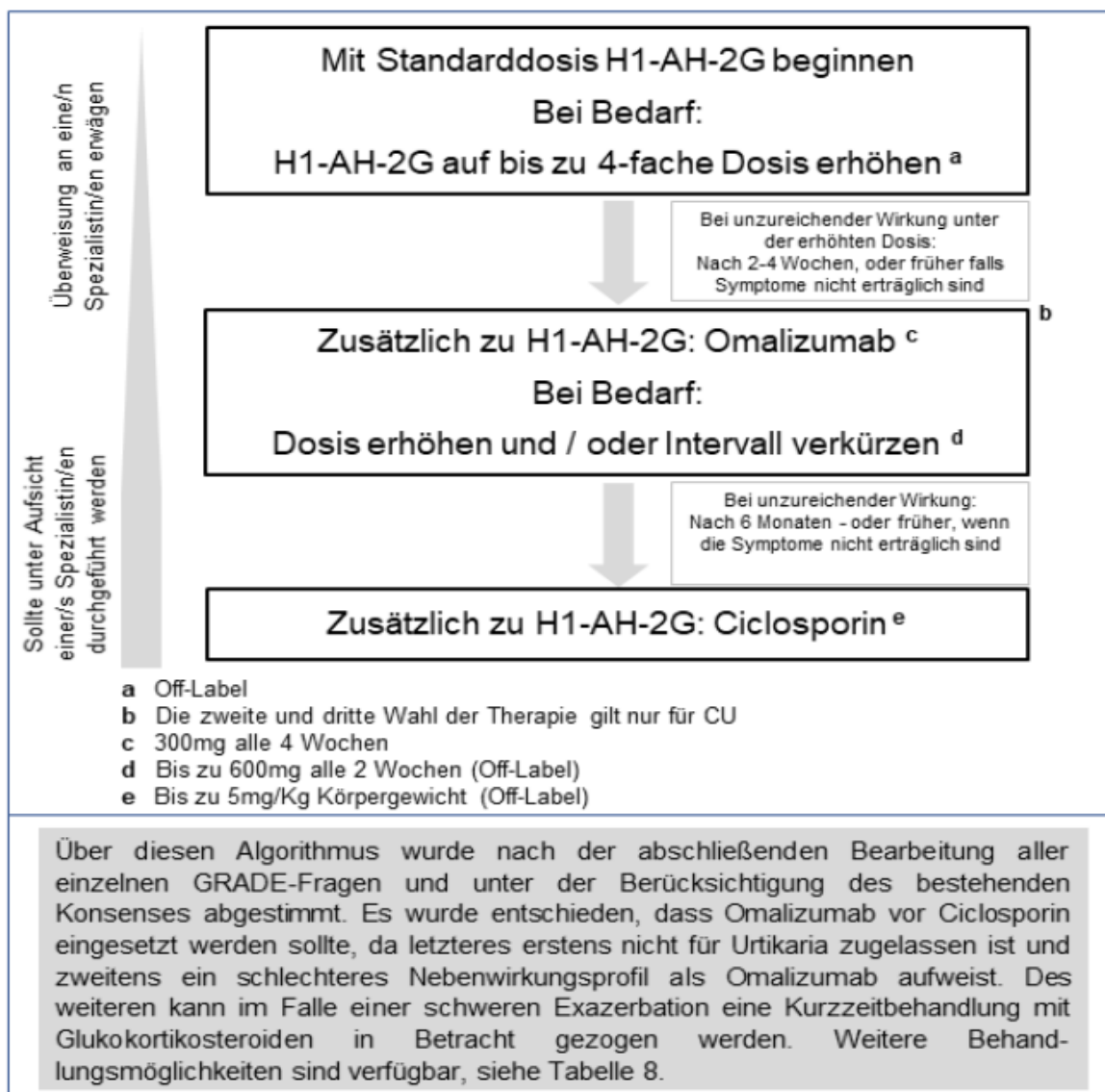
Das entspricht der 1. Stufe des Behandlungsalgorithmus der Leitlinie. Bei schweren Formen der Urtikaria sollte grundsätzlich vor Beginn der Medikation die Krankheitslast mit Hilfe des UAS ermittelt werden, um das Ansprechen der Therapie im Verlauf objektiv zu beurteilen.(18) Erbringt dies keine Besserung, kann gegebenenfalls das Antihistaminikum gewechselt werden.(18) Falls mit der Standarddosis innerhalb von zwei bis vier Wochen keine Beschwerdefreiheit erreicht wird, empfehlen die Urtikaria Leitlinien in der 2. Stufe des Behandlungsalgorithmus eine bis zu 4-fache Dosiserhöhung, unter Berücksichtigung potenzieller Nebenwirkungen.(3, 4, 8, 27, 38)

Bei ausbleibendem Therapieerfolg binnen vier Behandlungswochen soll in der 3. Stufe des Behandlungsalgorithmus der aktuellen internationalen Leitlinien additiv die Therapie mit Omalizumab (Xolair®), einem rekombinanten humanisierten, monoklonalen Anti-IgE-Antikörper, bei CSU erfolgen (300mg/ Monat, subcutan, ab dem 12. Lebensjahr). (3, 4, 8, 27, 38) Die Notwendigkeit weiterer Therapieoptionen kann man immer mit Hilfe validierter Scores wie z.B. dem Urtikaria-Kontroll-Test (UCT) verifizieren.

Besteht eine Therapieresistenz oder erzielt man keine Symptomkontrolle mit der Kombinationstherapie von Antihistaminika und Omalizumab binnen 6 Monaten, stellt Cyclosporin A eine weitere Therapieoption der CSU dar. Dies ist ein Off-Label-Präparat, welches nur für Patienten mit schwerer Urtikaria in der 4. Stufe des Behandlungsalgorithmus der aktuellen Leitlinien empfohlen wird. (3, 4, 8, 27, 38)

Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils sollte Cyclosporin A nicht als Standardmedikament für die Urtikaria eingesetzt werden, dennoch hat es ein weitaus besseres Risiko/Nutzen-Verhältnis im Vergleich zu einem langfristigen Einsatz von Glukokortikoiden. Es bietet deswegen eine bessere Alternative zur Langzeitbehandlung gegenüber Kortikosteroiden. Jedoch kann bei schweren Exazerbationen für wenige Tage (Max.:10 Tage) ein Kortisonstoß von 0,5-1 mg Prednisolonäquivalent erforderlich sein.(3, 4, 8) Sollte es unter diesem Stufenschema zu einer Beschwerdefreiheit kommen, sollte die Therapie zunächst für mehrere Monate weitergeführt werden, um dann zu reevaluieren und ggf. ein Auslassversuch anzuregen.

Empfohlener Behandlungsalgorithmus für Urtikaria



Legende: CU: chronische Urtikaria; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; H1-AH-2G: H1-Antihistaminikum der 2. Generation.

Therapie der ersten Wahl: H1-Antihistaminika der 2. Generation = Hohe Qualität der Evidenz; Geringe Kosten und weltweite Verfügbarkeit (z.B. gibt es moderne H1-Antihistaminika der 2. Generation auch in Entwicklungsländern meist günstiger als alte sedierende Antihistaminika); einmalige Gabe pro Tag möglich, da ihre Halbwertszeit viel länger ist; sehr gutes Sicherheitsprofil; gute Wirksamkeit.

Therapie der zweiten Wahl: Die zusätzliche Gabe von Omalizumab zu den H1-Antihistaminika der 2. Generation = Hochwertige Evidenz; sehr gutes Sicherheitsprofil, sehr gute Wirksamkeit, hohe Kosten.

Therapie der dritten Wahl: Die zusätzliche Gabe von Ciclosporin zu den H1-Antihistaminika der 2. Generation = Hochwertige Evidenz; gute Wirksamkeit; mittlere bis hohe Kosten; mäßiges Sicherheitsprofil. Die Kurzzeitige Behandlung mit Glukokortikosteroiden = Geringe Qualität der Evidenz; Geringe Kosten, weltweite Verfügbarkeit, gutes Sicherheitsprofil (dies gilt aber nur in Bezug auf die Kurzzeittherapie!), gute Wirksamkeit während der Behandlung, aber nicht für eine Langzeittherapie geeignet.

Abbildung 12: neuer Therapeutischer Algorithmus für CU (3, 4, 38, 39)

2.12 Omalizumab

Das Medikament Omalizumab, Handelsname: Xolair®, hergestellt von der Firma Novartis ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E (Anti-IgE).(40)

2003 wurde es erstmals in den USA zur Therapie von mittelschwerem und schwerem Asthma für Erwachsene und Kinder ab dem 12. Lebensjahr zugelassen.(41)

Seit 2005 ist Omalizumab in Deutschland für schweres persistierendes Asthma zugelassen.(41) 2009 wurde in Deutschland die Therapie des Asthma Bronchiale mit dem Medikament auch für sechs bis zwölf Jährige zugelassen. (41, 42)

Seit 2011 wurde Omalizumab als Zusatztherapeutikum zur Therapie der CSU empfohlen.(43)

Seit März 2014 ist die subkutane Injektion von Omalizumab offiziell zur additiven Behandlung der antihistamin-refraktären CSU zugelassen.(7, 40)

In der aktualisierten Leitlinie von 2017 wird Omalizumab bereits neben dem Antihistaminikum als Zusatztherapeutikum vor allen anderen Medikamenten empfohlen.(3, 4, 8)

Omalizumab ist somit das erste Biologikum, das für die Behandlung der CSU zugelassen wurde.(44, 45) Die Zulassung erfolgte aufgrund mehrerer klinischer Studien antihistaminika-resistenter CSU Patienten in drei separaten Phasen III Studien (ASTERIA I und II; GLACIAL).(7, 45, 46) 2007 kam es zur ersten Veröffentlichung über die Anwendung von Omalizumab bei CU Patienten.(47) Ein klinisch relevantes Ansprechen zeigt sich in der Regel bei ca. 70% der Patienten innerhalb ein bis zwei Wochen nach der ersten s.c. Gabe von Omalizumab.(43, 45)

Omalizumab ist ab dem 12. Lebensjahr für CSU-Patienten, die unzureichend auf die Behandlung mit Antihistaminika ansprechen, zugelassen. Die Behandlung erfolgt einheitlich für alle Patienten in einer Dosierung von 300mg s.c. Injektionen, entsprechend zwei Spritzen à 150 mg, alle vier Wochen. Der Therapiebeginn setzt nach den aktuellen Leitlinien eine Therapieresistenz mit Antihistaminika voraus. (42) Die zur Therapie der chronischen spontanen Urtikaria zugelassene Dosis von 300mg ist unabhängig von IgE-Spiegel und Körpergewicht.

Die Behandlung erfolgt bis zur Symptombefreiheit unter begleitender Antihistaminika- Therapie woran für einige Monate eine Stabilisierung anschließt, bevor ein Auslassversuch erwogen werden kann.(48) Kommt es zu einer rezidivierender Symptomatik nach einem Auslassversuch, so kann die Behandlung mit Omalizumab erneut erfolgen.(48)

Zu den absoluten Kontraindikationen gehören Allergien und eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Omalizumab. Die relativen Kontraindikationen umfassen eine Schwangerschaft und die Stillzeit, da Omalizumab plazentagängig ist, sowie eine eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion ist eine Kontraindikation.(42)

Daneben sollte die Therapie mit Omalizumab bei einer Helminthiasis, bei einem Status asthmaticus, einem Hyper-IgE-Syndrom und einer allergischen Aspergillose nicht indiziert werden.(42) Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Schmerzen, Schwellungen, Erythem und Pruritus sowie Kopfschmerzen.(42) Es sind sehr selten anaphylaktische Reaktionen in der Therapie des Asthma bronchiale beschrieben worden.(42)

Omalizumab ist ein künstlich hergestelltes Protein, ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet. Der Wirkstoff, der zur Gruppe der Biologicals zählt, bindet an das IgE und verhindert somit erstens die Bindung von IgE an den hochaffinen FcεRI-Rezeptor, zweitens reduziert es die Menge an freiem IgE. Als Nebeneffekt wird die Bindung von IgE an Effektorzellen, wie z.B. Mastzellen (MZ) oder basophilen Granulozyten (BG) verhindert oder reduziert und die IgE-Rezeptoren auf der Oberfläche der Mastzellen und Basophilen werden downreguliert, sodass weniger freies IgE gebunden werden kann. Ziel ist, somit die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin und Leukotrienen aus den MZ zu hemmen.(49-51)

2.13 Lebensqualität

Die Lebensqualität wird in Anlehnung an die Gesundheit als "das körperliche, psychische und soziale Befinden eines Individuums" (WHO 1949) definiert. Aktuell wird der Lebensqualität in der modernen Medizin immer mehr eine Schlüsselrolle zugewiesen, da sie zur Optimierung und Steigerung der Therapien beiträgt. Ziele medizinischen Handelns bestehen darin, positiv auf die Gesundheit der Patienten einzuwirken und somit ihre Lebensqualität zu verbessern. Aufgrund ökonomisch begrenzter Ressourcen sollten somit neue medizinische Interventionsmöglichkeiten mit Hilfe der Beurteilung der Lebensqualität zu besseren Handlungsmöglichkeiten beitragen.

Da die Beurteilung der Lebensqualität abhängig vom Patienten ist, wird sie als gesundheitsbezogene Lebensqualität bezeichnet.

Die Auswirkungen chronischer dermatologischer Erkrankungen auf die Lebensqualität werden seit Jahren mit Hilfe von validierten Scores und speziell standardisierten Fragebögen in zahlreichen Studien untersucht. Ziel solcher Studien ist die Erfassung der Krankheitslast, die die Krankheitsaktivität und Lebensqualität widerspiegelt. (52)

Eine chronische Urtikaria kann erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben und beeinträchtigt damit die Leistungsfähigkeit von Patienten im Alltag, in der Schule und bei der Arbeit.(38, 53, 54) Der Leidensdruck dieser Patienten wird oft unterschätzt. Abhängig vom Symptom leiden Patienten an enormen Belastungen.(55, 56)

Die meisten Patienten geben Quaddeln und Angioödeme im Gesicht, Juckreiz, Müdigkeit, das Gefühl eines Kontrollverlustes über das eigene Leben, soziale Einschränkungen, Schamgefühl, Fehlzeiten im Berufsleben und private Einschränkungen als Verlust ihrer Lebensqualität an.(52, 56, 57) Die stark eingeschränkte Lebensqualität bei allen Urtikaria Formen beruht vor allem auf dem ausgeprägten Juckreiz (Pruritus). (58) Laut Studien gibt ein Großteil der Patienten die nächtlichen Juckreizattacken mit Ein- und Durchschlafstörungen als belastend an.(59) Eine andere Studie kam zum Ergebnis, dass vor allem Patienten mit einem häufigen Auftreten von Angioödem von schweren Beeinträchtigungen der Lebensqualität betroffen sind, da diese Menschen äußerlich sichtbare Hautveränderungen aufweisen, weshalb sie in der Gesellschaft ausgegrenzt werden, was wiederum zu Depressionen führt. (6, 60) Vor allem Angststörungen und Depressionen treten bei Patienten mit CSU überdurchschnittlich häufig auf.(6)

3 Material und Methoden

3.1 Softwaretools und Datenbanken

Die Literaturrecherche erfolgte mittels *PubMed* und *Livido* und die Literaturverwaltung erfolgte mittels *Endnote*. Zur statistischen Auswertung und Erstellung von Diagrammen wurde die Software *SPSS* verwendet. Die vorliegende Arbeit wurde mit *Microsoft Word* verfasst.

3.2 Untersuchungsdesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Patientenbefragung im Rahmen der Patientenversorgung, die mit Hilfe eines Fragebogens erfolgte. Die Patienten wurden aus der Urtikaria-Spezial Sprechstunde der *Universitätsmedizin Mainz* unter Leitung von (gelöscht) rekrutiert. Die Befragung erfolgte monozentrisch durch die Doktorandin und die Mitarbeiter der *Universitätsmedizin Mainz* im Rahmen der Sprechstunde. Unterstützend und begleitend standen (gelöscht) und (gelöscht) zur Seite.

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe der ausgefüllten Fragebögen der Patienten und durch persönliche Gespräche der Patienten mit den Ärzten und durch die Doktorandin.

Während ambulanter Sprechstunden in der oben genannten Klinik wurden die Patienten über das Vorhaben informiert. Hierbei wurden Daten von 57 Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria CSU erhoben und ausgewertet. Analysiert wurden Basisdokumentationen mit den soziodemographischen Daten, wie z.B. Alter und Geschlecht, Größe und Gewicht und Anamnesedaten, wie z.B. Erstdiagnose, Symptome, Urtikaria-Subtypen, anderen Grunderkrankungen sowie Komedikationen, Nebendiagnosen und medikamentöse Vortherapien im Rahmen der Urtikaria. Erhoben wurden additiv Therapieintervalle, Injektionsdosis, Therapieansprechen und diverse krankheitsspezifische Scores zur Krankheitslast wie z.B. *Urtikaria Aktivitäts-Score* (UAS), der *Urtikaria-Kontroll-Score* (UCT), die *Quality Of Life Scale* (CU-Q2ol) und der *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) für die Lebensqualität und die *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS-D) und bei Patienten mit Angioödemen wurde noch der *Angioedema Quality of Life* (AE-QoL) und der *Angioödem-Aktivitäts-Score* (AAS) erfasst.

Die Fragebögen und Scores wurden über fünf Wiedervorstellungstermine erhoben.

Die vorliegende Arbeit umfasst eine Kohorte an CSU-Patienten unter Omalizumab Therapie, bei denen zusätzlich im Verlauf die Lebensqualität mittels Patientenfragebögen in der Patientenversorgung erfasst wurde. In der Literatur finden sich keine vergleichbaren Arbeiten, bei denen das Krankheitsmanagement unter Therapie in diesem Umfang erfasst wurde.

3.3 Patientenkollektiv

57 Patienten wurden in der Erhebung prospektiv beobachtet. Für die Fragebogenerhebung wurden Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria, die keine Beschwerdefreiheit nach Antihistaminika in einer Dosis von bis zu 4-fach der zugelassenen Dosis und additiv mit Omalizumab behandelt wurden, aufgenommen. Alle waren im Rahmen der Patientenversorgung in der Sprechstunde der Hautklinik der Universitätsmedizin der *Johannes-Gutenberg-Universitätsmedizin Mainz* vorstellig. Die Dauer der Beobachtung betrug bis zu 18 Wochen.

Vor Beginn der Omalizumab Therapie mussten die Patienten zunächst einen Krankheitsaktivitätsscore (*UAS*) über zwei Wochen täglich dokumentieren.

Die Omalizumab Dosis wurde nach Zulassung gewählt und in Ausnahmefällen auf bis zu 600 mg pro Monat erhöht. Je nach Beschwerden schwankte der Injektionszeitraum zwischen 2-8 Wochen. Die Patienten waren alle in der Lage die Fragebögen eigenständig auszufüllen und stimmten der Datenerhebung zu. Die Durchführung des Projekts erfolgte durch die Doktorandin.

3.4 Patientenfragebogen

3.4.1 Einbestellung

Die Beobachtung und Rekrutierung erfolgte im Rahmen der spezialisierten Urtikaria-Sprechstunde der Hautklinik der *Universitätsmedizin Mainz*.

Die Fragebögen und Scores wurden über fünf Wiedervorstellungstermine (T0-T4) erhoben.

3.4.2 Vorscreening T0

Beim ersten Termin wurden die Patienten gebeten, einen Anamnesebogen auszufüllen (s. Anhang). Ziel war ein erstes Vorscreening sowie die Basisdokumentation mit den soziodemografischen Daten wie z.B. Alter, Geschlecht, Medikation und Urtikaria Typ.

Beim ersten Arztkontakt vor Einleitung der Omalizumab Therapie erfolgte die Besprechung der Basisdokumentation und eine ausführliche leitliniengerechte Anamnese, eine körperliche Untersuchung sowie eine Urtikaria-Diagnostik soweit notwendig und je nach Subtyp, die Aushändigung des Urtikaria-Beschwerdetagebuchs/ -kalenders für 14 Tage.

3.4.3 Ablauf der Sprechstunden T1-T4

Vor der Erstgabe von Omalizumab erfolgte die Erhebung des Urtikaria-Aktivitäts-Scores (UAS) für die letzten 7 Tage und des Urtikaria-Kontroll-Test (UCT). Erst danach erhielten die Patienten ihre erste Injektion. Nach jeder Injektion blieb der Patient 30 Minuten zur Nachbeobachtung in der Sprechstunde. Additiv wurden die weiteren Scores wie CU-Q2ol, DLQI, HADS und bei Angioödemen noch der AE-Q2ol ausgefüllt. Der Patient erhielt erneut ein Beschwerdetagebuch für 30 Tage und bei Patienten mit Angioödemen zusätzlich den AAS-Kalender.

Insgesamt ergibt das eine Auswertung von UAS7(4X), UCT (4X), CU-Q2ol(4X) HADS(4X), DLQI(2X) und bei Patienten mit Angioödemen noch AAS7(3X) und AE-Q2OI (4X).

Dokumentation des Krankheitsverlaufs bei Omalizumab-Therapie

Patientenklebchen:

Allgemeine Patientendaten

Datum von heute: _____

Größe und Gewicht:

Größe: |_|_|_| cm

Gewicht: |_|_|_| kg

Seit wie vielen Monaten leidet der Patient bereits unter CSU:

Krankheitsdauer: ____ Monate

Welche Form der CSU liegt vor:

- nur Quaddelbildung
- Quaddelbildung und Schwellungen (Angioödemen)
- nur Schwellungen (Angioödemen)

Falls der Patient auch unter rezidivierenden Angioödemen leidet, wie viele Episoden sind in den vergangenen 3 Monaten etwa aufgetreten?

_____ Episoden

Liegt bei dem Patienten zusätzlich eine induzierbare Urtikaria vor?

ja nein

Falls ja, bitte spezifizieren:

- Urticaria factitia
- Kälteurtikaria
- Druckurtikaria
- Lichturtikaria
- Cholinergische Urtikaria
- Andere, und zwar: _____

Bewertung der aktuellen Krankheitssituation

Die CSU-Aktivität des Patienten ist:

derzeit keine Aktivität mild moderat schwer

Die durch die Urtikaria bedingte Einschränkung der Lebensqualität ist:

derzeit keine Einschränkung mild moderat schwer

Prüfung der Indikation für Omalizumab

Ansprechen auf Antihistaminika:

H1-Antihistaminika in zugelassener Dosierung

Einsatz ist erfolgt? Ja nein

Wirksamkeit ausreichend? Ja nein

Wenn möglich bisher eingesetzte Wirkstoffe angeben:

H1-Antihistaminika in bis zu vierfach erhöhter Dosierung

Einsatz ist erfolgt? Ja nein

Wirksamkeit ausreichend? Ja nein

Wenn möglich bisher eingesetzte Wirkstoffe angeben:

Ansprechen auf weitere Therapien:

H1-Antihistaminika in erhöhter Dosierung in Kombination mit

LTR-Antagonisten

Einsatz ist erfolgt? Ja nein

Wirksamkeit ausreichend? Ja nein

Ciclosporin

Einsatz ist erfolgt? Ja nein

Falls ja, bis zu welcher Dosierung: ____ mg tgl.

Wirksamkeit ausreichend? Ja nein

Grunderkrankungen:

1. Erkrankungen der Sinnesorgane: nein ja, _____

2. Erkrankungen des Nervensystems: nein ja, _____

3. Kardiovaskuläre Erkrankungen: nein ja, _____

4. Atemwegserkrankungen: nein ja, _____

5. Gastrointestinale Erkrankungen: nein ja, _____

6. Endokrine Erkrankungen: nein ja, _____

7. Erkrankungen d. Urogenitalsyst. nein ja, _____

8. Muskuloskeletale Erkrankungen: nein ja, _____

9. Allergien: nein ja, _____

10. Hämatologische Erkrankungen: nein ja, _____

11. Hauterkrankungen außer Urtikaria nein ja, _____

12. Psychiatrische Erkrankungen: nein ja, _____

13. Andere: nein ja, _____

Dauermedikation:

Nimmt der Patient zur

Zeit Medikamente ein? nein ja

wenn ja, bitte dokumentieren:

Medikament	Dosierung z.B. 1-0-1	Einnahme seit	Indikation

Checkliste für die Patientendokumentation

Dem Patienten wurde Omalizumab rezeptiert?

ja nein

Dem Patienten wurde die „Beschwerdedokumentation Patient (vor Einleitung Omalizumab)“ ausgehändigt?

ja nein

Mit dem Patienten wurde ein Termin für die erste Omalizumabgabe in 14 Tagen vereinbart?

ja nein

3.5 Fragebögen und Scores

In der Dermatologie werden krankheitsspezifische Messinstrumente in Form von Fragebögen und validierten Scores zur Informationserfassung zunehmend angewendet und ermöglichen somit die objektive Beurteilung einer Krankheitslast und/oder lassen Rückschlüsse auf den Therapieerfolg zu und sind deswegen als Messinstrumente im klinischen Alltag Routine.

Die Krankheitslast wird grundsätzlich durch Bestimmung krankheitsspezifischer Aktivitäts- und Lebensqualitätsscores erhoben.

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt auf Patienten mit der Hauptdiagnose CSU und begleitender Omalizumab-Therapie. Um diese noch umfangreicher zu betreuen und die Entwicklung ihrer Lebensqualität unter der Therapie zu detektieren, erhielten die Patienten neben dem Urtikaria Kalender zur Bestimmung des UAS7, den UCT, den CU-Q2oL, den HADS und den DLQI und bei Patienten mit zusätzlichen Angioödemem noch den AE-QoL sowie den AAS-Kalender aus dem der AAS7 errechnet wird. Ein weiteres Ziel einer guten Patientenbetreuung ist eine intensive Kommunikation zwischen Arzt und Patient zur Optimierung der Therapie.

3.5.1 Urtikaria-Kalender zur Beschwerdedokumentation

Der Kalender wurde zwei Wochen vor Einleitung der Therapie ausgefüllt und dann alle vier Wochen dies geschah insgesamt für vier Termine.

In diesem Kalender werden täglich die Anzahl der Quaddeln beschrieben, Beschwerden aufgrund von Juckreiz eingestuft und die Medikation aufgelistet. Im Rahmen der hier dargestellten Befragung wurde die Dokumentation jeweils noch um einen Morgen- und Abendeintrag erweitert.

Bestimmung der Erkrankungsaktivität bei Patienten mit spontaner Urtikaria mittels Urtikaria-Aktivitäts-Score (UAS)

Score *	Quaddeln (Q)	Juckreiz
0	0 = keine	0 = kein
1	1 = leicht (<20 Q/24h)	1 = leicht (vorhanden, doch nicht störend)
2	2 = mittel (20-50 Q/24h)	2 = mittel (störend, aber keine wesentliche Beeinflussung der täglichen Aktivitäten oder des Schlafs)
3	3 = stark (>50 Q/24h) oder große konfluierende Flächen	3 = stark (schwerer Juckreiz, der die täglichen Aktivitäten oder den Schlaf wesentlich beeinflusst)

Abbildung 13: Bestimmung des Urtikaria-Aktivitäts-Score (UAS) (61)

3.5.2 Urtikaria-Aktivitäts-Score (UAS)

Der UAS wurde insgesamt für vier Termine (T1-T4) jeweils vor der Omalizumab Injektion eingesammelt, überprüft und ausgewertet: Insgesamt liegen die Daten von 57 Patienten vor. Der UAS wird zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und des Behandlungserfolgs als objektives Messinstrument herangezogen. Dieser Parameter dient als wichtigstes Bewertungssystem für Patienten mit einer chronisch spontanen Urtikaria.

Als Messgrößen werden die charakteristisch subjektiv empfundenen Urtikaria-Symptome wie Quaddeln und Juckreiz im UAS erfasst. Der UAS ist Bestandteil des Urtikaria-Kalenders und wird mit dessen Hilfe ausgewertet. Der UAS basiert auf der Beurteilung charakteristischer Urtikaria-Symptome und ermöglicht somit eine individuelle Beurteilung der Krankheitsaktivität über einen größeren Zeitraum und lässt somit Rückschlüsse auf die Therapiebedürftigkeit bzw. den Therapieerfolg zu. Der Patient dokumentiert einmal täglich seine Beschwerden, wie etwa die Anzahl der Quaddeln (Urticae) und den Schweregrad des Juckreizes (Pruritus).

Das ergibt täglich pro Symptom einen Punktwert zwischen 0 und 3 auf der Intensitätsskala und bei 2 Symptomen einen täglichen Maximalwert von 6 Punkten. Wie aus der Tabelle der Ab. 13 zu entnehmen ist, werden die Punkte je nach Anzahl der Quaddeln und dem Schweregrad des Juckreizes vergeben. Treten beim Patienten innerhalb der letzten 24 Stunden keine Quaddeln auf, entspricht dies einem Wert von 0, bei weniger als 20 Quaddeln einem Wert von 1, bei zwischen 20 und 50 Quaddeln einen Wert von 2 und bei mehr als 50 Quaddeln einen Wert von 3. Tritt kein Juckreiz auf, liegt dieser Wert bei 0, bei vorhandenem, aber nicht störendem Juckreiz liegt der Wert bei 1, bei störendem Juckreiz, der aber keiner Beeinträchtigung im Alltag oder beim Schlafen darstellt, liegt der Wert bei 2 und bei schwerem Juckreiz, welcher den Alltag und den Schlaf beeinträchtigt, liegt der Wert bei 3.

Der UAS7 dient dazu, den Verlauf der Krankheitsaktivität der Urtikaria-Symptomatik innerhalb einer Woche zu bestimmen. Für sieben aufeinanderfolgende Tage ergibt das eine Summe von 0 – 42 Punkten.

0 Punkte entsprechen als Minimalwert einer Symptomfreiheit und 42 Punkte als Höchstwert einer maximalen Krankheitsaktivität. Je niedriger die Gesamtsumme, desto niedriger die Krankheitsaktivität. Insgesamt spricht man von einer gut kontrollierten Urtikaria bei einer Gesamtsumme von 0-6 Punkten und bei 7-15 Punkten von einer leichten Urtikaria, bei 16-27 Punkten von einer moderaten und ab 28 von einer schweren CSU.(62-64)

Je nachdem, welchen Wert man erzielt, kann man ihn mit einer vorangehenden UAS vergleichen und eine Entwicklung feststellen und beurteilen. Eine Verwendung ist nur prospektiv möglich.(27)

pm_u_kalender.doc

Stand 09.05.2007, zuletzt geändert von Magerl



URTIKARIA-KALENDER

**Sehr geehrte, liebe Nesselsuchtpatientin,
Sehr geehrter, lieber Nesselsuchtpatient!**

Dieser Kalender soll Ihnen helfen, sonst nicht ins Auge fallende Zusammenhänge zwischen den urtikariellen Beschwerden und äußeren Einflüssen zu erkennen. Bitte kreuzen Sie an, welche Beschwerden Sie im Laufe des jeweiligen Tages hatten.

Bitte geben Sie hier an, welches Antihistaminikum Sie einnehmen: * _____

Tag	Quaddeln				Juckreiz				Beschwerden				Antihistamin*				Triggerfaktoren/Sonstiges z. B. Stress -Körperliche Anstrengung -Andere körperliche und seelische Belastungssituationen -andere Medikamente
	keine	<20	20-50	>50	kein	leicht	mittel	stark	keine	geringe	starke	maximale	morgens	mittags	abends	nachts	
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	
8																	
9																	
10																	
11																	
12																	
13																	
14																	
15																	
16																	
17																	
18																	
19																	
20																	
21																	
22																	
23																	
24																	
25																	
26																	
27																	
28																	
29																	
30																	
31																	

Abbildung 14: Urtikaria-Kalender (65)

Beschwerdetagebuch

Tag 1

Datum: ____ . ____ . ____

Bitte dokumentieren Sie jeweils einmal täglich morgens und einmal täglich abends Ihre Urtikariabeschwerden, in dem Sie ankreuzen wie viele Quaddeln Sie hatten bzw. wie stark Juckreiz aufgetreten ist. Der Morgeneintrag und der Abendeintrag sollten etwa 12 Stunden auseinander liegen. Bitte füllen Sie unbedingt alle vorgesehenen Felder des vollständig aus!

Morgeneintrag

Symptome in den letzten 12 Stunden:

Quaddeln				Juckreiz			
Keine	1-6	7-12	>12	kein	leicht	mittel	stark
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abendeintrag

Symptome in den letzten 12 Stunden:

Quaddeln				Juckreiz			
Keine	1-6	7-12	>12	kein	leicht	mittel	stark
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Symptome und Medikamenteneinnahme in den letzten 24 Stunden:

(Bitte beachten Sie, dass die Anzahl der Quaddeln in der folgenden Tabelle von oben abweicht!)

Quaddeln				Juckreiz			
Keine	<20	20-50	>50	kein	leicht	mittel	stark
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

In den letzten 24 Stunden für die Urtikaria eingenommene Medikamente:

Medikament (z.B. Cetirizin 10 mg) Anzahl eingenommener Tabletten

Medikament (z.B. Cetirizin 10 mg) Anzahl eingenommener Tabletten

Medikament (z.B. Cetirizin 10 mg) Anzahl eingenommener Tabletten

Medikament (z.B. Cetirizin 10 mg) Anzahl eingenommener Tabletten

3.5.3 Urtikaria-Kontrolle-Test (UCT)

Der UCT wurde insgesamt für 4 Termine (T1-T4) ausgewertet: Insgesamt liegen die Daten von 57 Patienten vor. Die Daten wurden vor jeder Injektion mit Omalizumab erfasst.

Der UCT ist ein Patienten-basiertes, retrospektives Messinstrument zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und Krankheitskontrolle sowie zur Beurteilung des Therapieerfolgs unter Omalizumab.

Der validierte Urtikaria-Kontroll-Test (UCT) beinhaltet vier Fragen und wird retrospektiv über vier Wochen erhoben. Die vier Fragen geben Auskunft über Lebensqualität, Therapie, Krankheitsaktivität und Krankheitskontrolle.

Jede Frage hat fünf Antwortmöglichkeiten. Jeder Antwortmöglichkeit ist ein Wert zwischen 0 und 4 Punkten zugeordnet und wird insgesamt zu einer Gesamtsumme addiert. Ein UCT-Score kann zwischen 0 und 16 Punkten liegen. 16 Punkte zeigen eine vollständige Krankheitskontrolle. Niedrige Punktzahlen bedeuten eine hohe Krankheitslast und eine geringe Krankheitskontrolle. Liegt der erreichte Wert unter 12 Punkten (cut-off-Wert) ist die chronische Urtikaria nicht unter Kontrolle. (27, 63, 64)

Urtikariakontrolltest

Anleitung: Sie leiden unter einer Nesselsucht (Urtikaria). Mit den folgenden Fragen soll ihre aktuelle Krankheitssituation erfasst werden. Bitte lesen Sie sich jede Frage sorgfältig durch und wählen Sie aus den fünf Antworten diejenige aus, die für Sie *am besten zutrifft*. Bitte beziehen Sie sich dabei auf die *vergangenen 4 Wochen*. *Überlegen Sie bitte nicht lange* und denken Sie daran, *alle Fragen* zu beantworten und für jede Frage *nur eine Antwort* auszuwählen.

- 1 Wie sehr haben Sie in den vergangenen 4 Wochen unter den **körperlichen Beschwerden der Urtikaria (Juckreiz, Quaddelbildung und/oder Schwellungen)** gelitten?
 sehr stark stark mittelmäßig wenig gar nicht

- 2 Wie sehr war Ihre **Lebensqualität** in den vergangenen 4 Wochen wegen der Urtikaria beeinträchtigt?
 sehr stark stark mittelmäßig wenig gar nicht

- 3 Wie oft hat die **Therapie** für Ihre Urtikaria in den vergangenen 4 Wochen **nicht ausgereicht**, um die Urtikariabeschwerden zu kontrollieren?
 sehr oft oft gelegentlich selten gar nicht

- 4 Wie gut hatten Sie Ihre Urtikaria in den vergangenen 4 Wochen **insgesamt unter Kontrolle**?
 gar nicht kaum mittelmäßig gut vollständig

3.5.4 Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität der CSU gibt es verschiedene geeignete Messinstrumente, wie z.B.:

CU-Q2oL- Fragebogen über krankheitsspezifische Lebensqualität bei CU

DLQI- Fragebogen über Lebensqualität bei dermatologischen Erkrankungen.

Die Symptome wie auch die Auswirkungen der Beschwerden auf verschiedene Lebensbereiche und die Auswirkungen der Therapie auf den Alltag werden mit Hilfe dieser Fragebögen ausgewertet und verdeutlicht. Anhand solcher Messinstrumente ergibt sich eine gute Vergleichsgrundlage.

3.5.4.1 Fragebogen über die krankheitsspezifische Lebensqualität (CU-Q2oL) bei Patienten mit CSU

Der CU-Q2oL wurde insgesamt für vier Termine (T1-T4) ausgefüllt und ausgewertet. Insgesamt liegen die Daten von 57 Patienten vor. Die Daten wurden bei der Injektion mit Omalizumab erhoben.

Zur Bestimmung der krankheitsspezifischen Lebensqualität sowie zur Beurteilung des Therapieerfolgs unter Omalizumab wird der CU-Q2oL erhoben.

Der CU-Q2oL beinhaltet Fragen zur Erfassung der Urtikaria-spezifischen Lebensqualität. Gemeinsam mit dem UAS für die Krankheitsaktivität ermöglicht er es, die Effektivität der Therapie von Patienten mit CSU beurteilen. Der retrospektive Fragebogen beinhaltet 23 Fragen über Juckreiz, Schwellungen, Aussehen, Einfluss auf Alltag und Beruf und Schlafstörungen, rückblickend auf die letzten 14 Tage mit Antwortmöglichkeiten aus fünf Kategorien: „gar nicht, wenig, ziemlich, viel und sehr viel bzw. nie, selten, gelegentlich, oft und sehr oft“. Je nach Antwortmöglichkeit werden 0-4 Punkte vergeben. Dies kann zu Ergebnissen zwischen 0-100 Punkten führen.(66) Je nach Gesamtsumme kann man die Einschränkung der Lebensqualität einschätzen. Hohe Werte sprechen für eine große Einschränkung.

Die deutsche Version des CU-Q2oL existiert seit 1998 und wurde bereits mehrfach als valide beschriebene Lebensqualität bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria übersetzt. (52, 66, 67)

CU-Q₂₀L – Deutsche Version

Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit Chronischer Spontaner Urtikaria

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Fragen. Bitte lesen Sie sich jede Frage durch und wählen Sie aus den fünf Antworten diejenige aus, die für Sie am ehesten zutrifft. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, alle Fragen zu beantworten und für jede Frage nur eine Antwort zu geben, d.h. nur ein Kästchen pro Frage anzukreuzen.

	gar nicht	wenig	ziemlich	viel	sehr viel
Wie sehr wurden sie in den letzten 14 Tagen von folgenden Symptomen geplagt?					
1. Juckreiz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Quaddeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Schwellung der Augen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Schwellung der Lippen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	nie	selten	gelegentlich	oft	sehr oft
Geben Sie an, ob Sie in den letzten 14 Tagen in den nachfolgend aufgeführten Bereichen des täglichen Lebens von Ihrer Nesselsucht (Urtikaria) eingeschränkt wurden.					
5. Arbeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Körperliche Betätigung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Schlaf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Freizeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Soziale Beziehungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ernährung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	nie	selten	gelegentlich	oft	sehr oft
<p>Mit den nachfolgenden Fragen möchten wir näher auf die Schwierigkeiten und Probleme eingehen, die mit Ihrer Nesselsucht (Urtikaria) verbunden sein können (bezüglich der letzten 14 Tage).</p>					
11. Haben Sie Schwierigkeiten einzuschlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Wachen Sie nachts auf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Sind Sie tagsüber müde, da Sie nachts nicht richtig schlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Haben Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Fühlen Sie sich nervös?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Fühlen Sie sich niedergeschlagen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Müssen Sie sich bei der Auswahl an Speisen einschränken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Belasten Sie die Krankheitszeichen, die durch die Nesselsucht (Urtikaria) auf Ihrem Körper erscheinen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Schämen Sie sich, öffentliche Orte aufzusuchen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Stellt die Anwendung von Kosmetika ein Problem für Sie dar (z.B. Parfums, Cremes, Lotionen, Badeschaum, Schminke)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Sind Sie bei der Wahl Ihrer Kleidung eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Schränken Sie ihre sportlichen Aktivitäten aufgrund der Nesselsucht (Urtikaria) ein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Leiden Sie unter den Nebenwirkungen der Medikamente, die Sie gegen die Nesselsucht (Urtikaria) einnehmen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abbildung 15: Fragebogen über krankheitsspezifische Lebensqualität (CU-Q2oI) (68)

3.5.4.2 Fragebogen über Lebensqualität bei dermatologischen Erkrankungen **Dermatology Life Quality Index (DLQI) bei Patienten mit chronisch spontaner** **Urtikaria**

Der DLQI wurde insgesamt für zwei Termine (T1-T2) ausgefüllt und ausgewertet. Insgesamt liegen die Daten von 57 Patienten vor.

Zur Bestimmung der Lebensqualität bei dermatologischen Erkrankungen und damit auch zur Beurteilung des Therapieerfolgs unter Omalizumab wird der DLQI erhoben.

1994 wurde der DLQI von A.Y. Finlay und G.K. Khan entwickelt und wird seit Jahren zur Messung der dermatologischen Lebensqualität bei verschiedenen dermatologischen Erkrankungen eingesetzt. (69)

Dieser Fragebogen beinhaltet zehn Fragen über Symptome, Gefühle, Sozialverhalten und Arbeit. Insgesamt wird der psychosoziale Bereich genauestens analysiert. Die Fragen beziehen sich auf die vergangenen sieben Tage.

Die Antworten bestehen aus vier Kategorien: „gar nicht“, „etwas“, „stark“, „sehr stark“. Die Frage 7 hat nur die Kategorien: „Ja“ und „Nein“.

Bei manchen Fragen gibt es zusätzlich die Spalte „entfällt“. Jede Antwort entspricht einer bestimmten Punktzahl: „sehr stark“=3 Punkte, „stark“=2 Punkte, „etwas“=1 Punkt, „gar nicht“=0 Punkte.

Die Punkte werden zu einer Gesamtsumme addiert. Es können maximal 30 Punkte erreicht werden. Je höher der Score, desto höher die Einschränkung der Lebensqualität des Patienten. Bei 21-30 Punkten gilt die Lebensqualität des Patienten als extrem beeinträchtigt, bei 11-20 Punkten als sehr beeinträchtigt, bei 6-10 Punkten als moderat beeinträchtigt, bei 2-5 Punkten als wenig beeinträchtigt, und bei 0-1 Punkten als nicht beeinträchtigt. (69, 70) Nicht beantwortete Fragen sollen mit 0 Punkten bewertet werden. Wird Frage 7 mit „Ja“ beantwortet, so ergeben sich hier ebenfalls 3 Punkte, bei „Nein“ ergibt die weiterführende Frage die entsprechende Punktzahl (s.o.).

Finlay und Kahn (1994) empfehlen folgende Interpretation der Gesamtpunktzahl:

0-1 Punkt(e) = kein Effekt auf die Lebensqualität

2-5 Punkte = geringer Effekt

6-10 Punkte = moderater Effekt

11-20 Punkte = großer Effekt

21-30 Punkte = extrem großer Effekt

Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index (DLQI)

Name: _____ Vorname: _____ Geb.-Datum: _____

Ziel dieses Fragebogens ist es, herauszufinden, wie sehr Ihre Hauterkrankung Ihr Leben in den vergangenen 7 Tagen beeinflusst hat. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage ein Kästchen an.

1.	Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen gejuckt, war wund, hat geschmerzt oder gebrannt?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen verlegen oder befangen gemacht?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei Einkäufen oder bei Haus- oder Gartenarbeit behindert?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
4.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der Kleidung beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
5.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre Aktivitäten mit anderen Menschen oder Ihre Freizeitgestaltung beeinflusst?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
6.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, sportlich aktiv zu sein?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
7.	Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, daß Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten?	ja nein	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
	Falls "nein", wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer beruflichen Tätigkeit bzw. Ihrem Studium gewesen?	ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem Partner, Freunden oder Verwandten verursacht?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
9.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr Liebesleben beeinträchtigt?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
10.	Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z. B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde)?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>

Abbildung 16: Dermatology Life Quality Index (DLQI) (71)

3.5.5 Angioödem-Aktivitäts-Score (AAS)

Der AAS wurde insgesamt für drei Termine (T1-T3) ausgefüllt und ausgewertet.

Insgesamt liegen die Daten von 39 Patienten vor.

Wenn Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria neben Quaddeln und Juckreiz auch Angioödeme entwickeln, sollte dieser Score additiv geführt werden.

Der Angioödem-Aktivitäts-Score (AAS), der 2013 in deutscher Sprache entwickelt wurde, dient zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und des Behandlungserfolgs von Patienten mit CSU und Angioödem.⁽⁷²⁾

Die EAACI/GA2LEN/EDF/WAO-Leitlinien für Urtikaria empfehlen den AAS als Standardmessung zur Beurteilung und Überwachung der Krankheitsaktivität von Patienten mit Angioödem.⁽⁷²⁾

Der AAS wird wie auch der UAS als objektives Messinstrument herangezogen und dient zur prospektiven Beurteilung.

Der Patient dokumentiert das Auftreten der Angioödeme täglich und damit verbunden die Stärke der Angioödeme.

Die Ergebnisse des AAS1 ergeben für einen Tag den Wert 0-15. Die Ergebnisse des AAS7 für sieben aufeinanderfolgende Tage können zwischen 0 und 105 Punkten schwanken.⁽²⁸⁾ Man kann den AAS auch für 28 Tage bestimmen.

Je nachdem, welchen Wert man erzielt, kann der behandelnde Arzt einschätzen, wie aktuell die Krankheitsaktivität ist. Dabei entsprechen 0 Punkte als Minimalwert keiner Krankheitsaktivität und 105 Punkte als Höchstwert starken Beschwerden. Je niedriger die Gesamtsumme, desto geringer die Aktivität.⁽⁶⁷⁾

Angioödemaktivitätsscore

Dokumentation der wiederkehrenden Schwellungen


Name des Ausfüllenden: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum des Ausfüllenden (TT.MM.JJJJ): ____ . ____ . _____

Datum bei Beginn der Dokumentation (TT.MM.JJJJ): ____ . ____ . _____

Dokumentation Woche 1:


Bitte dokumentieren Sie einmal täglich rückblickend Ihre Beschwerden. Beziehen Sie sich dabei jeweils auf die vergangenen 24 Stunden. Beantworten Sie bitte alle Fragen vollständig.

		Tag						
		1	2	3	4	5	6	7
Hatten Sie in den letzten 24 Stunden eine Schwellung?	Nein							
	Ja							
 Bitte die folgenden Zeilen jeweils nur ausfüllen, wenn in den letzten 24 Stunden eine Schwellung aufgetreten ist!								
In welchem Zeitraum/Zeiträumen bestand(en) die Schwellung(en)? (bitte alle zutreffenden Zeiträume auswählen)	0 - 8 Uhr							
	8 - 16 Uhr							
	16 - 24 Uhr							
Wie stark sind oder waren die durch die Schwellung(en) bedingten körperlichen Beschwerden (z.B. Schmerzen, Brennen, Juckreiz)?	Keine							
	Leicht							
	Mittel							
	Stark							
Können oder konnten Sie durch die aktuelle(n) Schwellung(en) Ihre alltäglichen Tätigkeiten verrichten?	keine Einschränkung							
	leichte Einschränkung							
	starke Einschränkung							
	Tätigkeiten nicht möglich							
Fühlen oder fühlten Sie sich durch die aktuelle(n) Schwellung(en) kosmetisch beeinträchtigt?	Nein							
	Leicht							
	Mittel							
	Stark							
Als wie stark würden Sie die aktuelle Schwellung insgesamt bewerten?	Vernachlässigbar							
	Leicht							
	Mittel							
	Stark							

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH. For scientific or commercial use or in case a translation / cross cultural adaptation is intended, please check the terms and conditions on www.moxie-gmbh.de.

Dokumentation Woche 2-4:

Bitte dokumentieren Sie einmal täglich rückblickend Ihre Beschwerden. Beziehen Sie sich dabei jeweils auf die vergangenen 24 Stunden. Beantworten Sie bitte alle Fragen vollständig.

		Tag						
		8	9	10	11	12	13	14
Hatten Sie in den letzten 24 Stunden eine Schwellung?	Nein							
	Ja							
 Bitte die folgenden Zeilen jeweils nur ausfüllen, wenn in den letzten 24 Stunden eine Schwellung aufgetreten ist!								
In welchem Zeitraum/Zeiträumen bestand(en) die Schwellung(en)? (bitte alle zutreffenden Zeiträume auswählen)	0 - 8 Uhr							
	8 - 16 Uhr							
	16 - 24 Uhr							
Wie stark sind oder waren die durch die Schwellung(en) bedingten körperlichen Beschwerden (z.B. Schmerzen, Brennen, Juckreiz)?	Keine							
	Leicht							
	Mittel							
	Stark							
Können oder konnten Sie durch die aktuelle(n) Schwellung(en) Ihre alltäglichen Tätigkeiten verrichten?	keine Einschränkung							
	leichte Einschränkung							
	starke Einschränkung							
	Tätigkeiten nicht möglich							
Fühlen oder fühlten Sie sich durch die aktuelle(n) Schwellung(en) kosmetisch beeinträchtigt?	Nein							
	Leicht							
	Mittel							
	Stark							
Als wie stark würden Sie die aktuelle Schwellung insgesamt bewerten?	Vernachlässigbar							
	Leicht							
	Mittel							
	Stark							

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH. For scientific or commercial use or in case a translation / cross cultural adaptation is intended, please check the terms and conditions on www.moxie-gmbh.de.

Abbildung 17: Angioödem-Aktivitäts-Score (AAS) (73)

3.5.6 Fragebogen über Lebensqualität bei Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria und wiederkehrenden Schwellungen (Angioödem) AE-QoL

Der AE-QoL wurde insgesamt für 4 Termine (T1-T4) ausgefüllt und ausgewertet. Die Daten wurden bei der Injektion mit Omalizumab erfasst. Insgesamt liegen die Daten von 39 Patienten vor. Die Angioödem-Lebensqualität (AE-QoL) ist das erste von Patienten berichtete Ergebnismaß, das für die Bewertung der Beeinträchtigung der Lebensqualität (QoL) bei Patienten mit rezidivierendem Angioödem (RAE) entwickelt wurde.(74)

Der retrospektive „Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)“ Fragebogen beinhaltet Fragen zur Erfassung der Lebensqualität. Dieser Fragebogen beinhaltet 17 Fragen über soziale Beziehungen, Müdigkeit, Stimmung, Ängste, Scham, Einfluss auf Alltag und Beruf sowie Schlafstörungen und Ernährung rückblickend auf die letzten vier Wochen. Damit lässt sich die Effektivität der Therapie von Patienten mit Angioödem bei der chronisch spontanen Urtikaria bewerten. Mit fünf verschiedenen Antwortmöglichkeiten wie „nie“, „selten“, „gelegentlich“, „oft“, „sehr oft“ mit einer Bewertung von 0-4 ergibt das einen Summenscore von 0-100 Punkten. Hohe Werte sprechen für eine große Einschränkung der Lebensqualität.(74)

AE-QoL

Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit wiederkehrenden Schwellungen

Name des Ausfüllenden: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum des Ausfüllenden (TT.MM.JJJJ): ____ . ____ . _____

Datum des Ausfüllens (TT.MM.JJJJ): ____ . ____ . _____

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Fragen. Bitte lesen Sie sich jede Frage durch und wählen Sie aus den fünf Antworten diejenige aus, die für Sie am ehesten zutrifft. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, alle Fragen zu beantworten und für jede Frage nur eine Antwort zu geben, d.h. nur ein Kästchen pro Frage anzukreuzen.

Geben Sie an, wie oft Sie in den letzten 4 Wochen in den nachfolgend aufgeführten Bereichen des täglichen Lebens von den wiederkehrenden Schwellungen (Angioödemen) eingeschränkt wurden. (Dazu müssen nicht unbedingt tatsächlich Schwellungen in dieser Zeit aufgetreten sein.)	Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Sehr oft
1. Arbeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Körperliche Betätigung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Freizeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Soziale Beziehungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ernährung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mit den nachfolgenden Fragen möchten wir näher auf die Schwierigkeiten und Probleme eingehen, die mit Ihren wiederkehrenden Schwellungen (Angioödemen) verbunden sein können (bezüglich der letzten 4 Wochen).	Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Sehr oft
6. Haben Sie Schwierigkeiten einzuschlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Wachen Sie nachts auf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Sehr oft

8. Sind Sie tagsüber müde, da Sie nachts nicht richtig schlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Haben Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Fühlen Sie sich niedergeschlagen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Müssen Sie sich bei der Auswahl an Speisen oder Getränken einschränken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Belasten Sie die Schwellungen, die durch die Erkrankung auf Ihrem Körper erscheinen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Haben Sie Angst, es könnte plötzlich eine Schwellung auftreten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Haben Sie Angst, die Häufigkeit der Schwellungen könnte zunehmen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Schämen Sie sich aufgrund der wiederkehrenden Schwellungen öffentliche Orte aufzusuchen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Machen Sie die wiederkehrenden Schwellungen verlegen oder befangen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Haben Sie Angst, die Behandlung der wiederkehrenden Schwellungen könnte langfristig negative Auswirkungen für Sie haben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH. For scientific or commercial use or in case a translation / cross cultural adaptation is intended, please check the terms and conditions on www.moxie-gmbh.de.

Abbildung 18: Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)

3.5.7 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) wurde insgesamt für vier Termine (T1-T4) ausgefüllt und ausgewertet. Insgesamt liegen die Daten von 57 Patienten vor. Die Daten wurden bei der Injektion mit Omalizumab erfasst.

Der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ist ein Screening-Fragebogen, der Hinweise auf Angststörungen und Depressionen liefert.(75)

Der HADS liefert keine Diagnose, sondern ist nur eine Orientierung. Der Patient soll insgesamt 14 Fragen für zwei Subkategorien (Angst und Depression) wovon sich die eine Hälfte auf Angst und die andere Hälfte (7 Fragen) auf Depression beziehen und thematisch abwechselnd dargeboten werden. Die Antwortmöglichkeiten der Fragen zu Depression und Angst reichen von 0 („traf gar nicht auf mich zu“) bis 3 Punkte („traf sehr stark auf mich zu oder die meiste Zeit“).(76)

Die Auswertung der HADS erfolgt durch die Bildung zweier einfacher Summenscores über die sieben Angst(A)- und die sieben Depressivität (D)-Fragen. Die Fragen der Bereiche werden getrennt addiert, woraus sich ein möglicher Wertebereich von 0 bis 21 Punkten für jeden Bereich ergibt. Für die Bestimmung auffälliger Werte für Angst und Depression wurde entsprechend der Empfehlung von Herrmann (77) der Wertebereich ab 11 Punkte (Angst) bzw. 9 Punkte (Depression) festgelegt. Zigmond u. Snaith (78) empfehlen (gemeinsam für Angst und Depression) den Cut-off von 8 Punkten für leichte und 11 Punkten für deutliche Auffälligkeit. Der hier gewählte Cut-off soll nur als Orientierung dienen und sollte nicht diagnoseweisend sein und bietet somit doch eine Vergleichbarkeit mit anderen Ergebnissen.

Alle Werte über diesen Cut-offs gelten als klinisch auffällig. Punkte von 0–7 werden als unauffällig, 8–10 als suspekt und Werte >10 als auffällig bewertet. Die oben genannten Werte sind die von Zigmond und Snaith (1983) definierten Wertebereiche.(76)

HADS-D

Name, Vorname _____
 Geburtsdatum: _____ Code-Nummer: _____
 Datum: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie werden von uns wegen Ihrer körperlichen Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrif. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zu treffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

<p>Ich fühle mich angespannt oder überreizt</p> <input type="checkbox"/> Meistens <input type="checkbox"/> Oft <input type="checkbox"/> Von Zeit zu Zeit / gelegentlich <input type="checkbox"/> Überhaupt nicht	<p>Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</p> <input type="checkbox"/> Fast immer <input type="checkbox"/> Sehr oft <input type="checkbox"/> Manchmal <input type="checkbox"/> Überhaupt nicht
<p>Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</p> <input type="checkbox"/> Ganz genau so <input type="checkbox"/> Nicht ganz so <input type="checkbox"/> Nur noch ein wenig <input type="checkbox"/> Kaum oder gar nicht	<p>Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend</p> <input type="checkbox"/> Überhaupt nicht <input type="checkbox"/> Gelegentlich <input type="checkbox"/> Ziemlich oft <input type="checkbox"/> Sehr oft
<p>Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas schreckliches passieren könnte</p> <input type="checkbox"/> Ja, sehr stark <input type="checkbox"/> Ja, aber nicht allzu stark <input type="checkbox"/> Etwas, aber es macht mir keine Sorgen <input type="checkbox"/> Überhaupt nicht	<p>Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</p> <input type="checkbox"/> Ja, stimmt genau <input type="checkbox"/> Ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte <input type="checkbox"/> Möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum <input type="checkbox"/> Ich kümmere mich so viel darum wie immer
<p>Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</p> <input type="checkbox"/> Ja, so wie immer <input type="checkbox"/> Nicht mehr ganz so viel <input type="checkbox"/> Inzwischen viel weniger <input type="checkbox"/> Überhaupt nicht	<p>Ich fühle mich rastlos, ich muß immer in Bewegung sein</p> <input type="checkbox"/> Ja, tatsächlich sehr <input type="checkbox"/> Ziemlich <input type="checkbox"/> Nicht sehr <input type="checkbox"/> Überhaupt nicht
<p>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</p> <input type="checkbox"/> Einen Großteil der Zeit <input type="checkbox"/> Verhältnismäßig oft <input type="checkbox"/> Von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft <input type="checkbox"/> Nur gelegentlich / nie	<p>Ich blicke mit Freude in die Zukunft</p> <input type="checkbox"/> Ja, sehr <input type="checkbox"/> Eher weniger als früher <input type="checkbox"/> Viel weniger als früher <input type="checkbox"/> Kaum bis gar nicht
<p>Ich fühle mich glücklich</p> <input type="checkbox"/> Überhaupt nicht <input type="checkbox"/> Selten <input type="checkbox"/> Manchmal <input type="checkbox"/> meistens	<p>Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</p> <input type="checkbox"/> Ja, tatsächlich sehr oft <input type="checkbox"/> Ziemlich oft <input type="checkbox"/> Nicht sehr oft <input type="checkbox"/> Überhaupt nicht
<p>Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen</p> <input type="checkbox"/> Ja, natürlich <input type="checkbox"/> Gewöhnlich schon <input type="checkbox"/> Nicht oft <input type="checkbox"/> Überhaupt nicht	<p>Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen</p> <input type="checkbox"/> Oft <input type="checkbox"/> Manchmal <input type="checkbox"/> Eher selten <input type="checkbox"/> Sehr selten

Abbildung 19: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) (79)

3.6 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten wurde durch die Doktorandin mit Hilfe und Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz deskriptiv ausgewertet und explorativ ausgewertet. Dabei wurden Programme wie Microsoft Word, Excel und die Statistik-Software SPSS verwendet.

Um kategoriale Variablen auszuwerten, wurden absolute und prozentuale Häufigkeiten verwendet.

Im Rahmen der deskriptiven Analyse von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Schiefe, Quartile, Minimum und Maximum und zur Darstellung von Diagrammen wurde die statistische Software verwendet.

Dabei wurden Kreisdiagramme, Linien- wie auch Balkendiagramme und Boxplots erstellt.

Darüber hinaus wurden statistische Tests ,T-Tests für unabhängige Stichproben (z.B. Alter nach Geschlecht) und T-Tests für abhängige Stichproben (Score einer Patientengruppe zum Zeitpunkt A vs. Zeitpunkt B) zum Vergleich der Werte durchgeführt.

Ein p-Wert von $< 0,05$ (5%) wird als statistisch relevant benannt. Die gesamte Datenanalyse ist rein explorativ und erfolgte somit ohne Korrektur für multiples Testen.

Für die statistische Auswertungen der Fragebögen wurden Boxplots mit entsprechenden Tabellen erstellt, welche die statistischen Werte der Graphiken beinhalten. Hierzu gehören der Median, der Mittelwert, die Standardabweichung (SD), die 25%-, 50% und 75%- Quantile sowie das Minimum und Maximum der Punktwerte des Fragebogens.

4 Ergebnisse

4.1 Population

62 Patienten wurden in die Untersuchung eingeschlossen, wovon 57 vollständig ausgewertet wurden. Fünf Patienten wurden nicht ausgewertet, da die Werte nicht vollständig waren. (Tabelle 12)

Die Kohorte umfasst somit 57 Patienten aus der Urtikaria-Spezial-Sprechstunde der Hautklinik der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Bei allen 57(100%) Patienten handelt es sich um Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria und davon haben 27 (47,4%) Patienten zusätzlich eine chronisch induzierbare Urtikaria (CIIndU). Keiner der Patienten hatte eine alleinige CIIndU. Die Kohorte umfasste insgesamt 39 Patienten mit Angioödem. 17 von den 39 (43%) Patienten haben zusätzlich eine CIIndU.

4.2 Soziodemographische Daten

Das Alter der Patienten bei Erstvorstellung reichte von 15 bis 82 Jahren und zeigte ein arithmetisches Mittel von 45.4 Jahren (Tabelle 5) (Abbildung 20). Der Vergleich des Altersdurchschnitts nach Geschlecht ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0.7$), (Tabelle 4).

Es nahmen 34 (60%) Frauen und 23 (40%) Männer an der Untersuchung teil. (Tabelle 5) (Abbildung 21).

Die Männerkohorte war zwischen 20 und 82 Jahren, die Frauenkohorte zwischen 15 und 79 Jahren. (Tabelle 5)

Der Mittelwert des BMI betrug 26 (maximum 40, minimum 19) (Tabelle 5).

Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Patienten vor Therapiebeginn mit Omalizumab betrug 27 Monate, folglich 2,2 Jahre. Die Krankheitsdauer erstreckte sich sehr weit. 10 (17%) waren bis zu unter 6 Monate betroffen. Etwa 25% der Patienten (N=15) waren unter einem Jahr betroffen, mehr als die Hälfte fast 2 Jahre und dann sprengten 10 (17%) Patienten den Rahmen, welche schon mehr als 10 Jahre von dieser Erkrankung betroffen waren. (Tabelle 5)

Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Signifikanz	T	Df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Untere	Obere
Age Varianzen sind gleich	,000	,985	,379	55	,706	1,735	4,576	-7,436	10,906
Varianzen sind nicht gleich			,379	47,374	,706	1,735	4,576	-7,469	10,940

Tabelle 4: T-Test von 57 Patienten zum Vergleich der Altersverteilung zwischen den Geschlechtern (w:34/m:23)

Ergebnisse

	N	Gültig	Fehlend		Gesamt
Anzahl der Fälle	57	91,9%	5	8,1%	62
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter		15	82	45,37	16,927
Weiblich	34	15	79		
Männlich	23	20	82		
		Prozent			
Geschlecht					
Weiblich	34	59,6			
Männlich	23	40,4			
Gesamt	57	100,0			
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	
Alter in Beziehung Geschlecht					
Weiblich	34	45,74	16,950	2,907	
Männlich	23	44,00	16,952	3,535	
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BMI(Body-Maß-Index)	57	19,30	40,23	26,7144	4,39901
		Prozent	N		
CSU/CIndU	Nein	50,9	29		
	Ja	49,1	28		

Tabelle 5: Soziodemografische Daten von 57 Patienten mit CSU

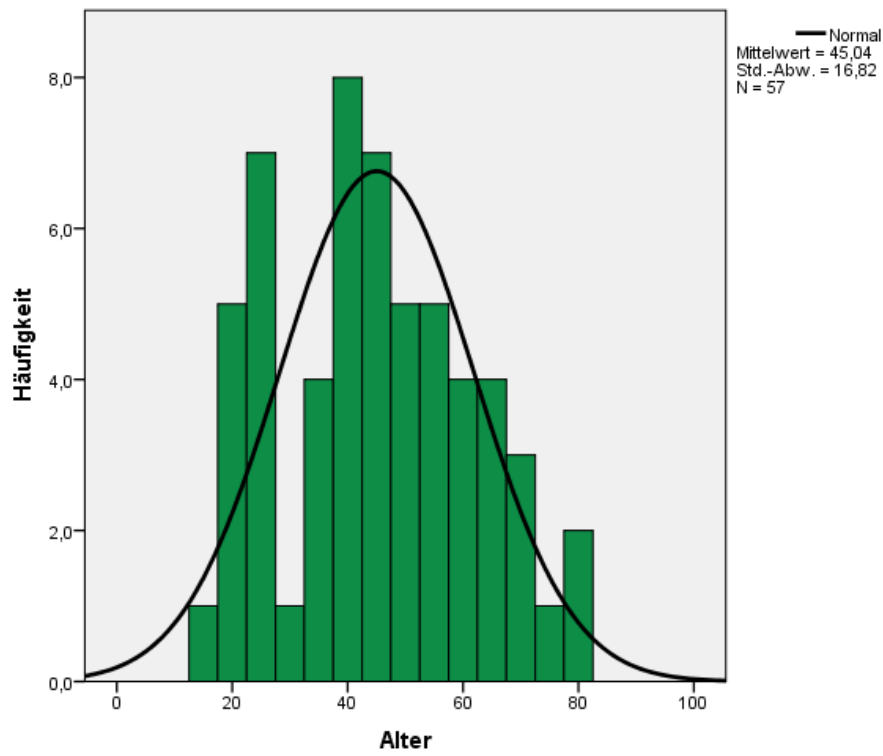


Abbildung 20: Altersverteilung der 57 Patienten mit CSU im Histogramm

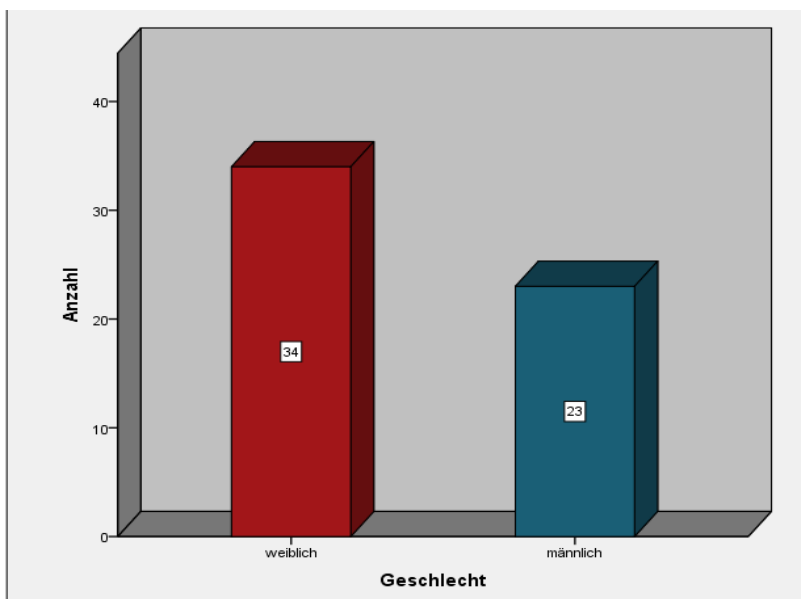


Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung der 57 Patienten mit CSU aufgesplittet nach Geschlecht (w:34/m:23)

4.3 Die Dauer der CSU

Die Dauer einer CSU vor der Therapie mit Omalizumab wies ein Minimum von zwei Monaten und ein Maximum von 34 Jahren auf. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Patienten vor der Omalizumab Therapie betrug 27 Monate, also 2,2 Jahre bei 29 (50%) Patienten. Etwa 25% der Patienten waren unter einem Jahr betroffen, mehr als die Hälfte fast 2 Jahre und 17% (N=10) sprengten den Rahmen, weil sie schon mehr als 10 Jahre von dieser Erkrankung betroffen waren.

Dauer_der CSU_in_Monaten

N	Gültig	56
	Fehlend	1
Mittelwert		66,33
Median		27,50
Minimum		2
Maximum		408
Perzentile	25	9,25
	50	27,50
	75	63,00

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Krankheitsdauer der CSU von 57 Patienten vor Omalizumab Therapie

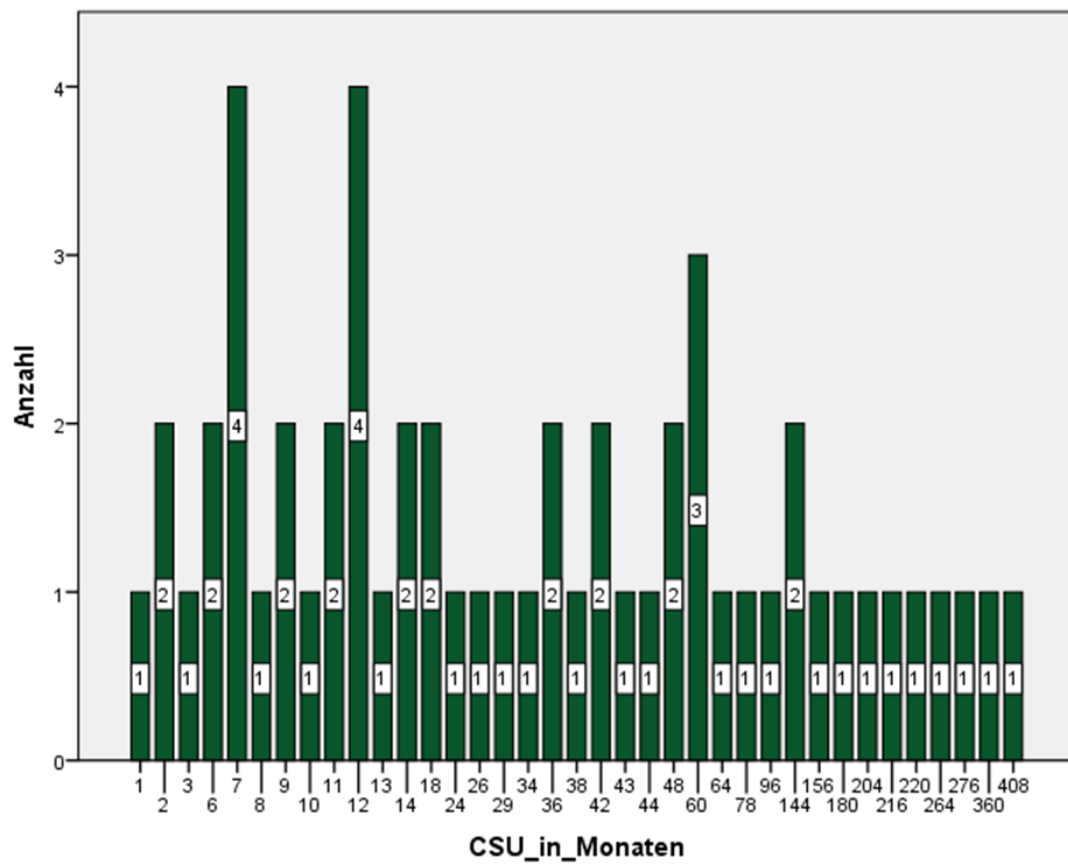


Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung der Krankheitsdauer von 57 Patienten mit CSU vor Omalizumab Therapie

4.4 Die unterschiedlichen Formen der Urtikaria

Die chronisch spontane Urtikaria ist definiert als das Auftreten von Quaddeln mit Juckreiz und/oder Angioödem. 18 Patienten (32%) hatten nur Quaddeln, 39 Patienten (68%) Quaddeln und Angioödem. Angioödem allein wurden bei keinem Patienten beobachtet.

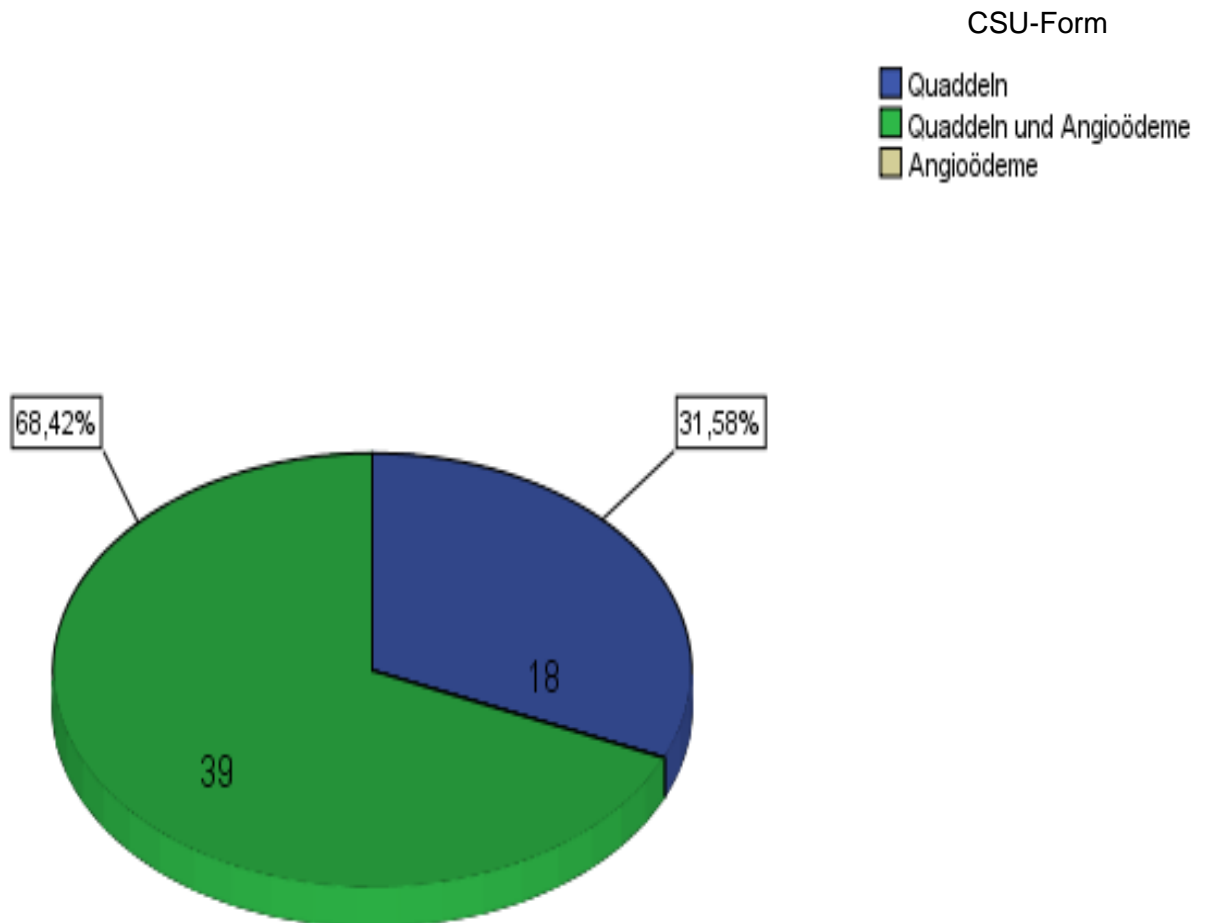


Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung der Formen der CSU von 57 Patienten

4.5 Die unterschiedlichen Formen der Urtikaria plus CIndU

18 (32%) Patienten hatten nur Quaddeln, 39 (68%) Patienten Quaddeln und Angioödeme. Von den 18 Patienten hatten 11 Patienten (61%) zusätzlich eine CIndU und von den 39 Patienten mit Angioödemen hatten 17 Patienten (43%) zusätzlich eine CIndU.

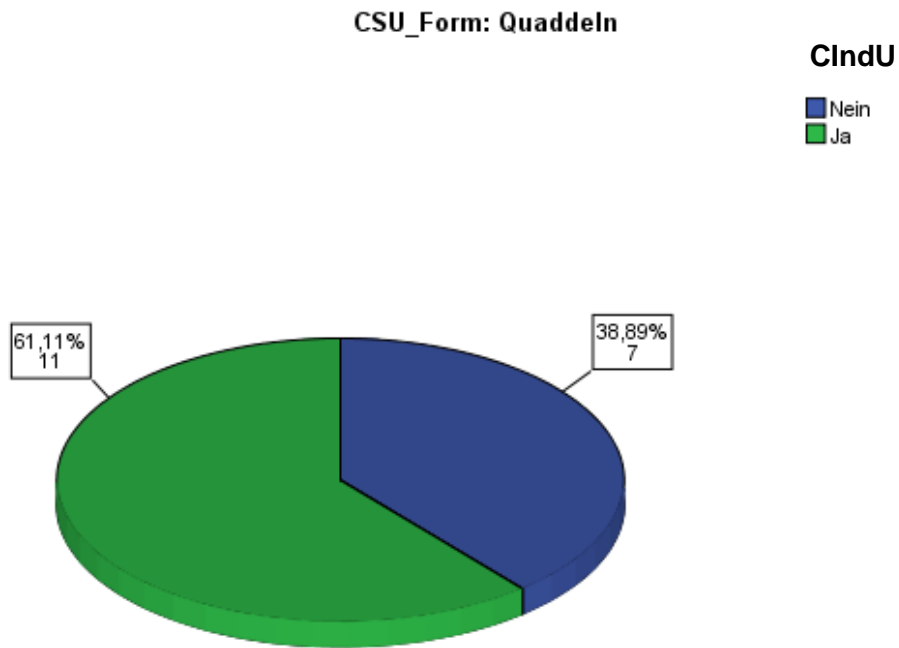


Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung der CSU-Form plus CINDU von 18 Patienten

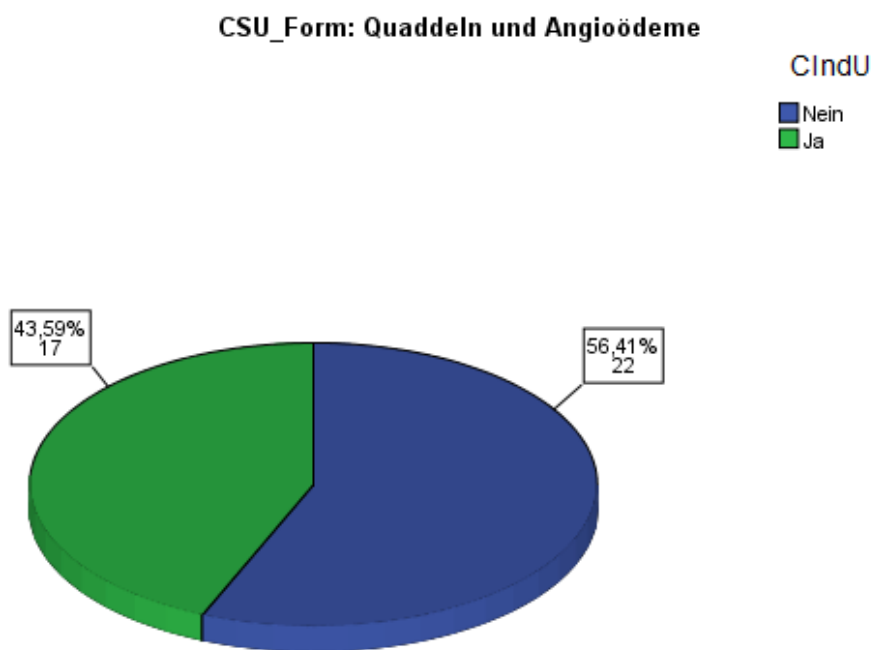


Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung der CSU-Formen plus CIndU von 39 Patienten

4.5.1 Die unterschiedlichen Formen der Urtikaria aufgesplittet nach Geschlecht

34 Frauen (60%) und 23 Männer (40%) haben an der Befragung teilgenommen. 22 von den 34 Frauen (65%) haben Quaddeln und Angioödeme und 12 von 34 Frauen (35%) haben nur Quaddeln.

17 von den 23 Männern (73%) haben Quaddeln und Angioödeme und 6 von den 23 Männern (26%) haben nur Quaddeln.

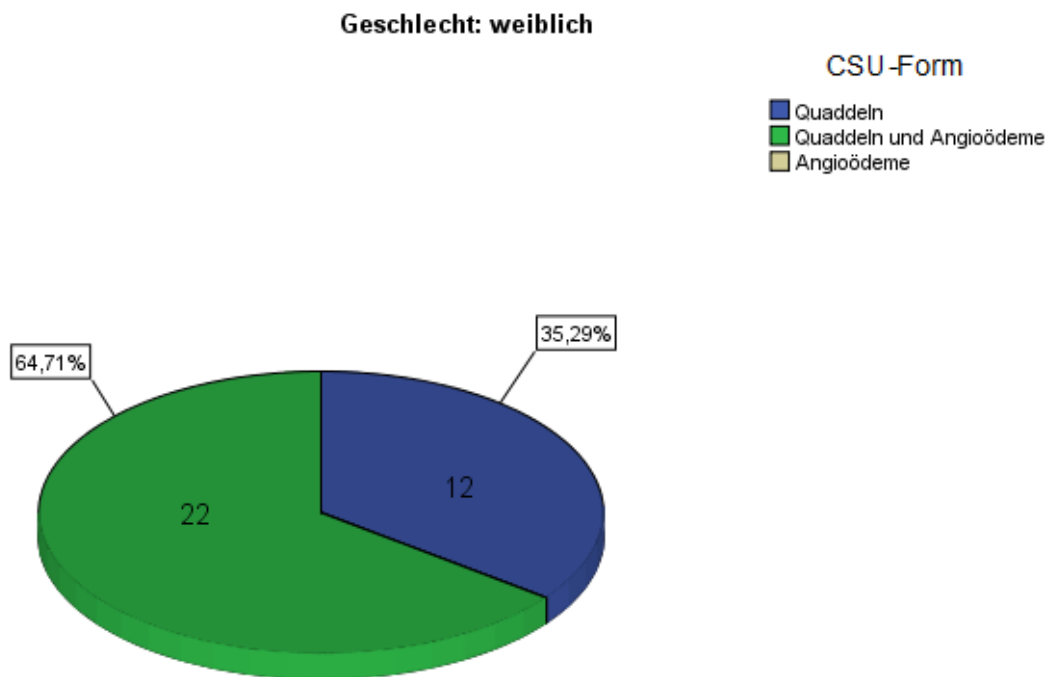


Abbildung 26: Häufigkeitsverteilung der Formen der CSU bei 34 Frauen

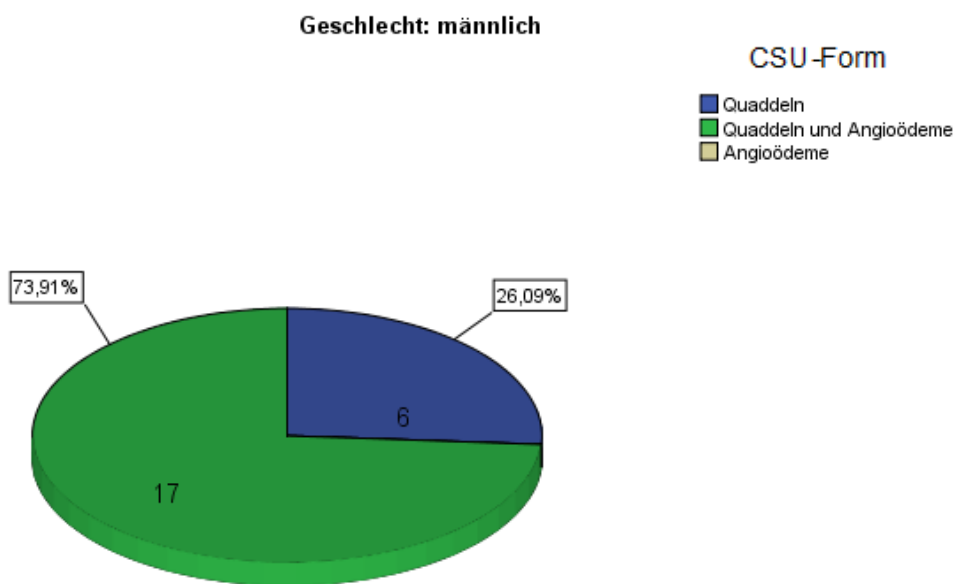


Abbildung 27: Häufigkeitsverteilung der Formen der CSU bei 23 Männern

4.6 Angioödemattacken:

Bei 39 (68,4%) der 57 Patienten (100%) traten Quaddeln mit Angioödem auf. Die Häufigkeit des Auftretens der Angioödeme variierte stark und schwankte zwischen 1-90 Attacken in den letzten drei Monaten. 45 (78%) der 57 Patienten wies in den letzten drei Monaten keine bis 20 Angioödemattacken auf. Insgesamt litten 2 (0,05%) von 57 Patienten an 80 oder 90 Episoden mit Angioödemem innerhalb der letzten 3 Monate.

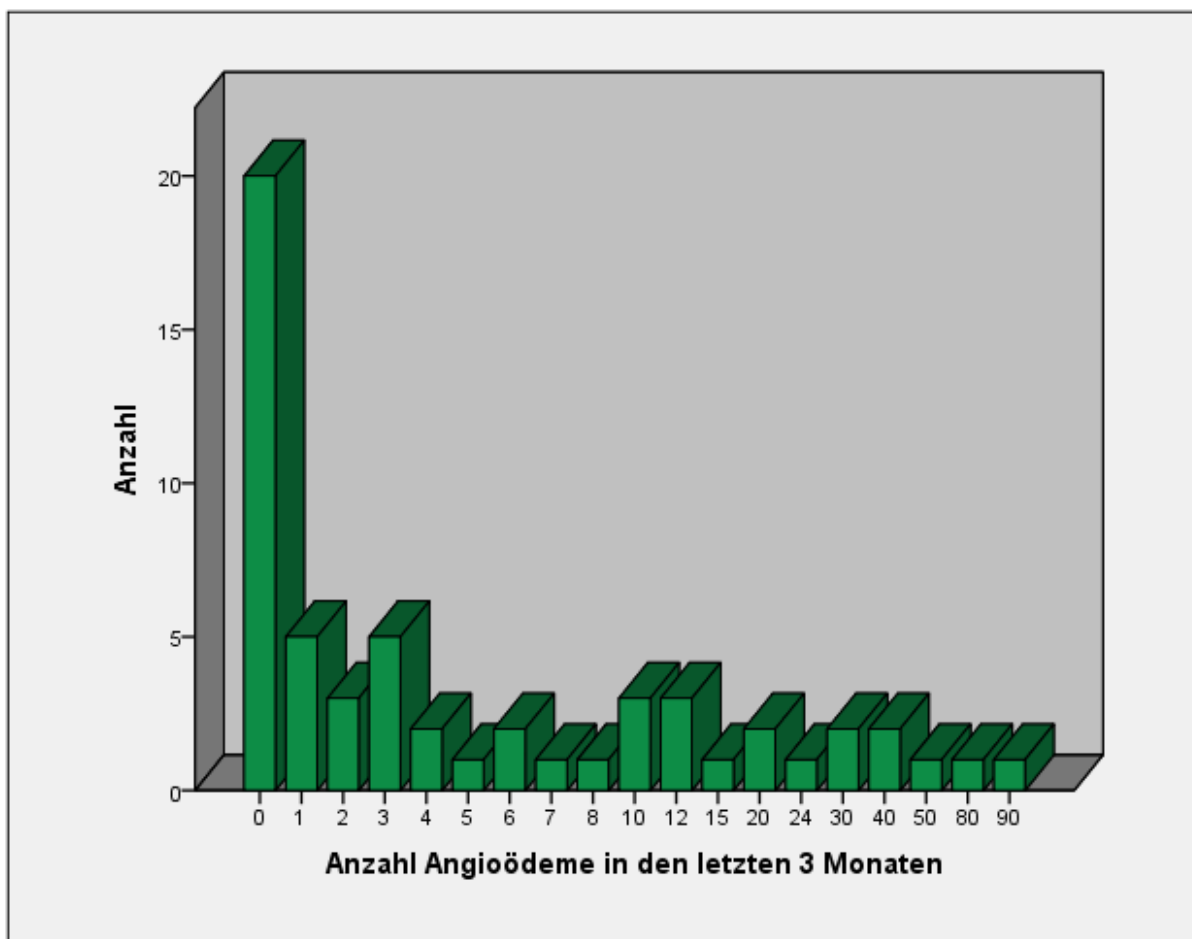


Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Angioödemattacken bei 39 Patienten mit CSU

4.7 CSU plus CIndU: Klassifizierung der chronischen Urtikaria

Nach der Anamnese und Diagnostik konnten folgende Daten bezüglich der Urtikaria erhoben werden:

Bei 27 (47,4%) Patienten traten neben der CSU eine CIndU mit folgenden Subtypen auf:

- Urtikaria factitia N=8 (14%)
- Kälteurtikaria N= 4 (7%)
- Druckurtikaria N=12 (21,1%)
- cholinergische Urtikaria N=3 (5,3%)

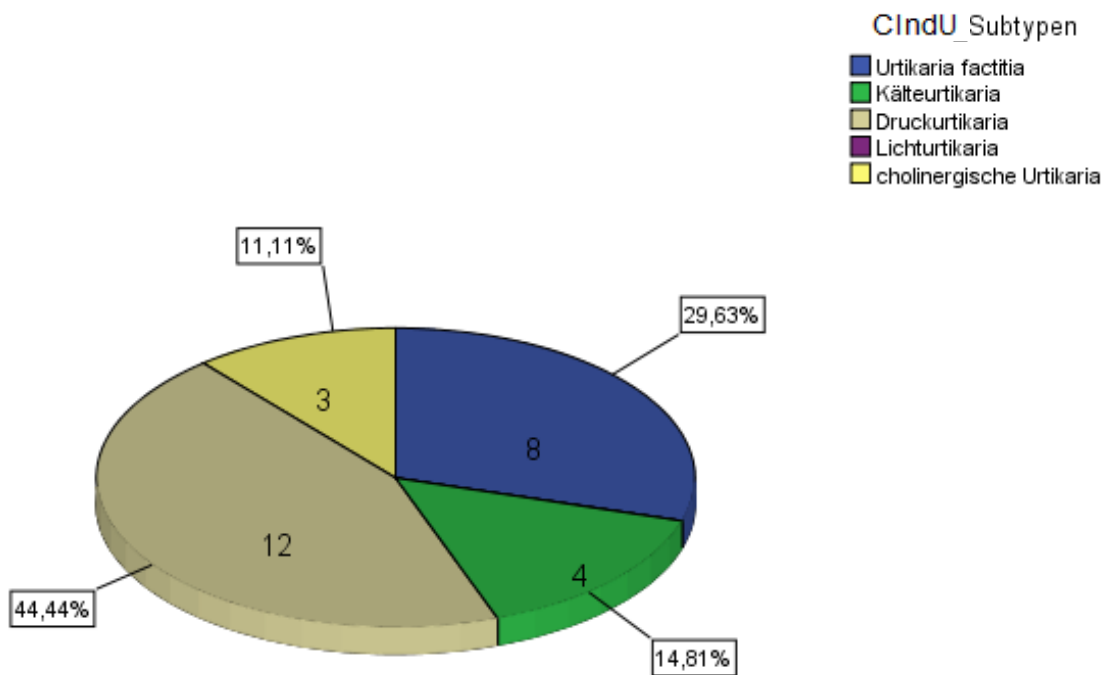


Abbildung 29: Häufigkeitsverteilung der 27 Patienten mit CSU plus CIndU nach Subtypen

4.8 Therapiemanagement der CSU

Die CSU-Therapie der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung stellt sich wie folgt dar: Alle CSU-Patienten (N=57) erhielten zum Zeitpunkt der Datenerhebung vor Einleitung der Omalizumab Therapie eine Antihistaminika Therapie in einer Höherdosierung bis zum Vierfachen der zugelassenen Dosis.

Die Vortherapien umfassten: Clemastin (Tavegil), Hydroxyzin dihydrochlorid (Atarax®), Cetirizin (Zyrtec®), Desloratadin (Aerius®), Ebastin (Ebastel Aristo®), Fexofenadin (Telfast®), Rupatadin (Urtimed®), Loratadin (Lorano®), Levocetirizin (Xusal®), Dimetindenmaleat (Fenistil®).

Als Zweittherapie kamen orale Kortikosteroide und zusätzliche Medikamente wie Ranitidin (H₂-Antihistaminika), Leukotrienrezeptor-Antagonisten Montelukast (Singulair®) und Calcineurininhibitoren Ciclosporin zum Einsatz.

Aktuell erhielten 48 (87,28%) von 57 Patienten eine Therapie mit oralen nsAH der 2. Degeneration. Als zweithäufigste Therapie wurde eine Systemtherapie mit oralen Kortikosteroiden bei 4 Patienten angegeben. Kineret erhielt nur ein Patient aufgrund anderer Komorbidität.

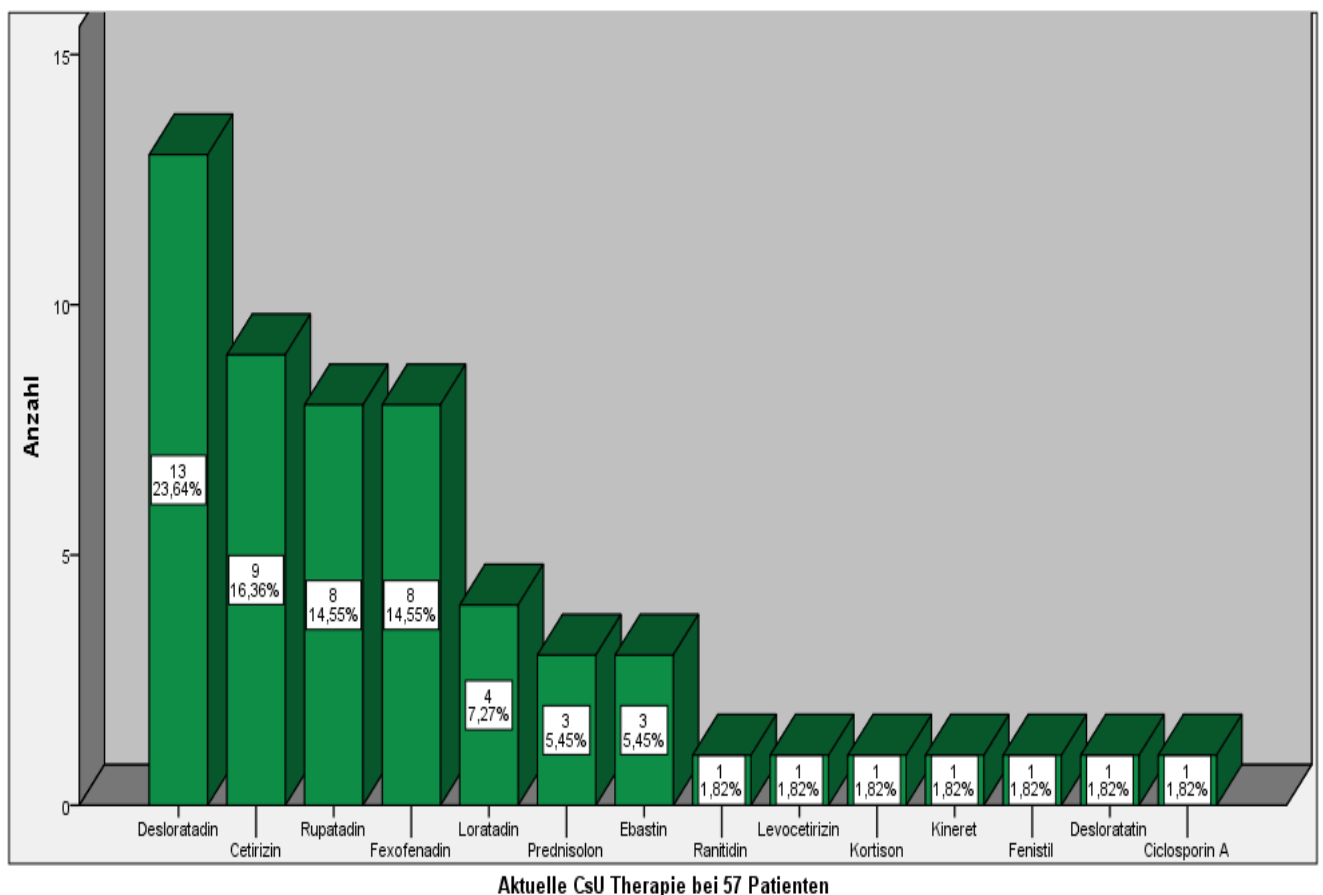


Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Vortherapien bei 57 Patienten

Sowohl das Updosing des Antihistaminikums und der Präparatwechsel als auch die Kombinationstherapien mit Leukotrienrezeptor-Antagonisten und Calcineurieninhibitoren führten nicht zur Symptomkontrolle. Alle Patienten wurden daraufhin add-on zu dem Antihistaminikum leitliniengerecht mit Omalizumab therapiert.

4.9 Fragebögen und Scores

Die hier hinterlegten Daten vom Urtikaria-Kalender zur Bestimmung des UAS7, vom UCT, vom CU-Q2oL, vom HADS, vom DLQI und bei Patienten mit zusätzlichen Angioödemem noch vom AE-QoL sowie vom AAS-Kalender aus dem der AAS7 bestimmt wurde, wurden vor der Omalizumab- Erstinjektion und jeder weiteren Injektion erfasst.

Die Scores wurden über drei Monate (zu vier Terminen: T1/T2/T3/T4) bis zur vierten Injektion erhoben und ausgewertet. Der DLQI wurde an 2 Terminen (zu zwei Terminen: T1/2) und der AAS7 an drei Terminen T1/T2/T3 erhoben. Die unten dargestellten Grafiken stellen die vier Termine im Verlauf dar.

Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und der Krankheitskontrolle sowie zur Beurteilung des Therapieerfolges unter Omalizumab wurden der UAS7 und der UCT nach der Beantwortung des Fragebogens erfasst.

Die statistische Analyse durch T-Tests für abhängige Stichproben und grafisch über Box-Whisker Plots zeigt sowohl bei der Bewertung des UAS7 als auch des UCT im Verlauf eine statistisch relevante Verbesserung in der Krankheitsaktivität sowie in der Krankheitskontrolle.

4.9.1 Urtikaria-Aktivitäts-Score über 7 Tage (UAS7)

Die Analyse des UAS7 unseres Kollektivs von 57 Patienten zeigt im Verlauf eine Verbesserung der Krankheitsaktivität und Krankheitskontrolle unter der Omalizumab Therapie.

Die statistische Auswertung durch T-Tests für abhängige Stichproben und grafisch über Box-Plots zeigt bei der Auswertung des UAS7 im Verlauf eine statistisch relevante Verbesserung der Krankheitsaktivität von T1 zu T4.

Der Median des UAS7 vor Einleitung der Omalizumab Therapie betrug 26 Punkte, was einer hohen Krankheitsaktivität entspricht. Im Verlauf sank der Median nach der Omalizumab-Erstgabe bei T1 auf 16 Punkte und nach zweiter Injektion auf 9 Punkte. Zum letzten dokumentierten Injektionstag verringerte er sich auf 5 Punkte. Dies zeigt im Verlauf einen kontinuierlichen Rückgang und somit eine kontinuierliche Verbesserung der Krankheitsaktivität unter Omalizumab nach viermaliger Erhebung.

Beim Vergleich des UAS7 mit dem CU-QoL2 ist zu erkennen, dass sich beide gemeinsam verändern. Der Median beider Parameter sinkt und verbessert sich somit im Verlauf. Der Median des CU-Q2oL vor der 1. Injektion betrug 52 Punkte. Im Verlauf zum Zeitpunkt T2 sank der Median nach der Omalizumab Gabe auf 27 Punkte und nach der 2. Injektion (T3) auf 19 Punkte und erreichte zum letzten dokumentierten Injektionstag (T4) 20 Punkte.

Dies zeigt im Verlauf eine kontinuierliche Reduktion des CU-Q2oL und des UAS7 und somit eine kontinuierliche Verbesserung der Lebensqualität unter Omalizumab nach viermaliger Erhebung.

T-TEST:

P-WERTE UAS7	T1	T2	T3
T2	,000		
T3	,000	,000	
T4	,000	,000	,047

Tabelle 7: Kreuztabelle mit P-werten des T-Tests für abhängige Stichproben vom UAS7 bei 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

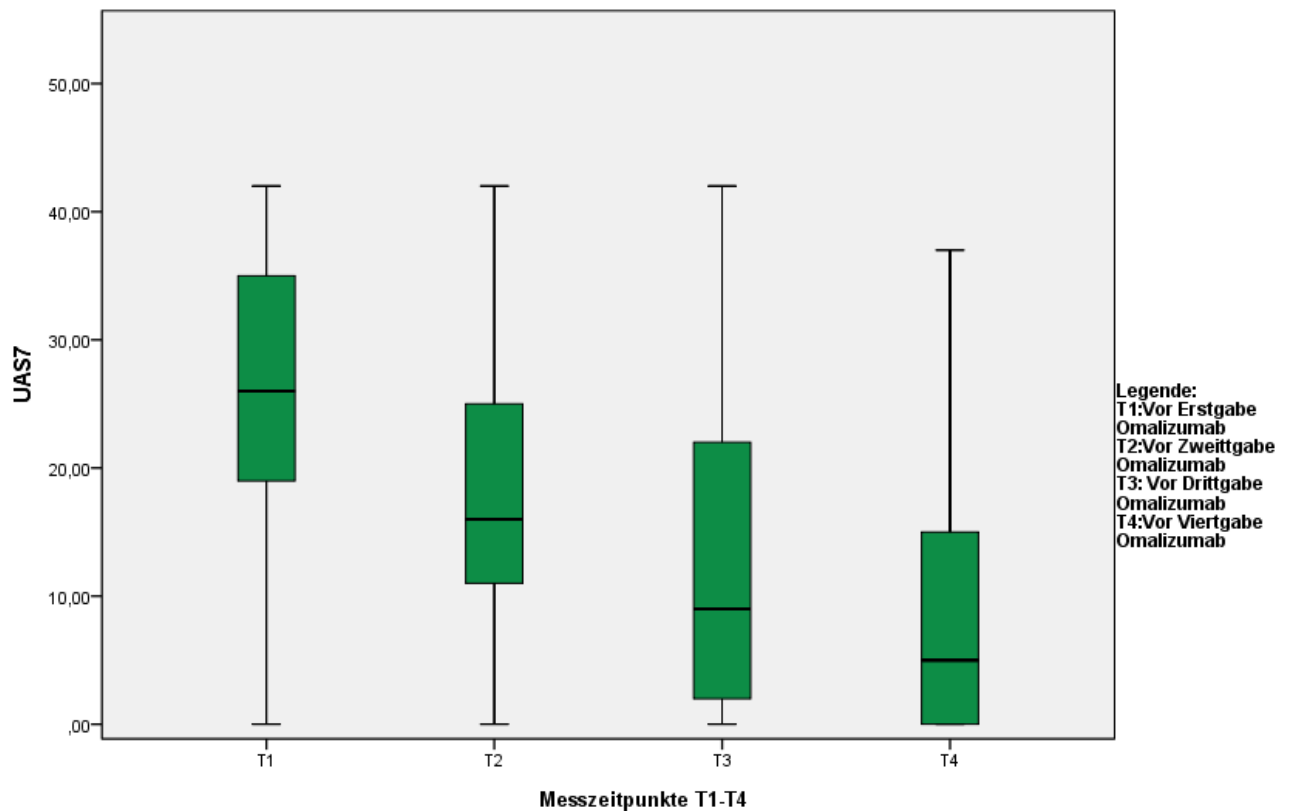


Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf des UAS7 von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

Statistiken

		UAS7 T1	UAS7 T2	UAS7 T3	UAS7 T4
N	Gültig	57	57	56	53
	Fehlend	5	5	6	9
Mittelwert		25,4561	18,0000	12,4286	9,6226
Median		26,0000	16,0000	9,0000	5,0000
Standardabweichung		11,43783	10,71881	12,05571	10,63960
Minimum		,00	,00	,00	,00
Maximum		42,00	42,00	42,00	37,00
Perzentile	25	18,5000	11,0000	2,0000	,0000
	50	26,0000	16,0000	9,0000	5,0000
	75	35,0000	25,5000	22,0000	16,5000

Tabelle 8: UAS7 von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

4.9.1.1 Urtikaria-Aktivitäts-Score über 7 Tage (UAS7) nach Geschlecht (w/m)

Der Median des UAS7 von insgesamt 57 Patienten (100%) sinkt bei den 34 weiblichen Patienten (60%) von 28 Punkten auf 9 Punkte und bei den 23 männlichen Patienten (40%) von 25 Punkten auf 3 Punkte.

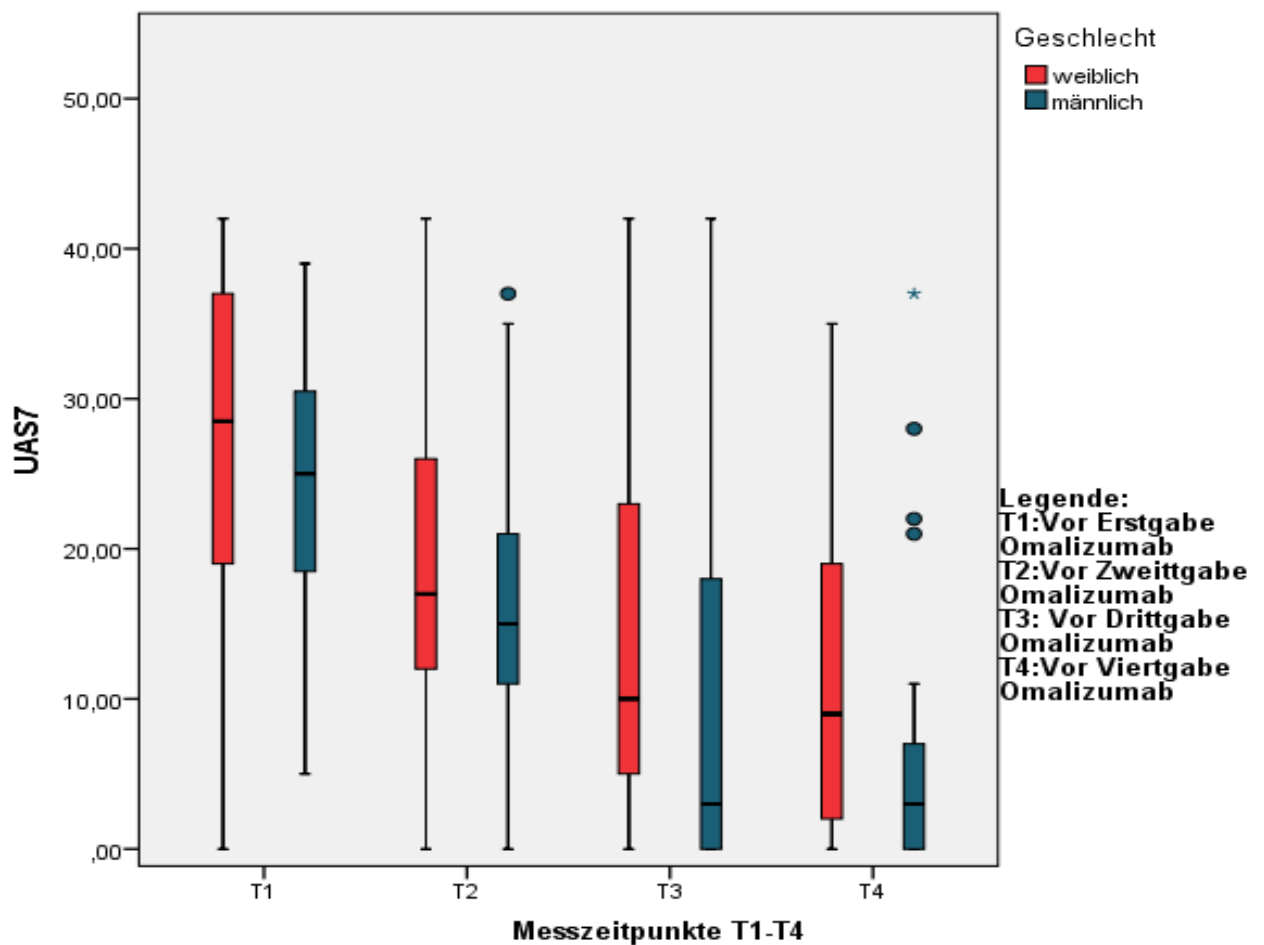


Abbildung 32: Zeitlicher Verlauf des UAS7 von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34; m=23)

Ergebnisse
Statistiken

Geschlecht		UAS7 T1	UAS7 T2	UAS7 T3	UAS7 T4
N	Gültig	34	34	33	32
	Fehlend	0	0	1	2
Weiblich					
	Mittelwert	26,0294	19,2941	14,2727	11,0938
	Median	28,5000	17,0000	10,0000	9,0000
	Modus	42,00	2,00 ^a	,00 ^a	,00
	Minimum	,00	,00	,00	,00
	Maximum	42,00	42,00	42,00	35,00
	Perzentile 25	18,7500	11,7500	4,5000	2,0000
	50	28,5000	17,0000	10,0000	9,0000
	75	37,0000	26,2500	24,5000	19,5000
N	Gültig	23	23	23	21
	Fehlend	0	0	0	2
Männlich					
	Mittelwert	24,6087	16,0870	9,7826	7,3810
	Median	25,0000	15,0000	3,0000	3,0000
	Modus	5,00 ^a	11,00	,00	,00
	Minimum	5,00	,00	,00	,00
	Maximum	39,00	37,00	42,00	37,00
	Perzentile 25	18,0000	11,0000	,0000	,0000
	50	25,0000	15,0000	3,0000	3,0000
	75	31,0000	21,0000	18,0000	9,0000

Tabelle 9: UAS7 von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23)

4.9.1.2 Spezifischer 2x täglich erhobener Urtikaria-Aktivitäts-Score über 7 Tage (UAS7) nach Tageszeit (morgens/abends)

Der spezifische UAS7 von 57 Patienten wurde als Morgen- und Abendeintrag einzeln ausgewertet.

Der Morgeneintrag zeigt von T1 zu T2 eine Verbesserung. Der Median sinkt von 27 Punkten auf 15 Punkte.

Der Abendeintrag zeigt auch von T1 zu T2 eine Verbesserung. Hier sinkt der Median von 29 Punkten auf 19 Punkte.

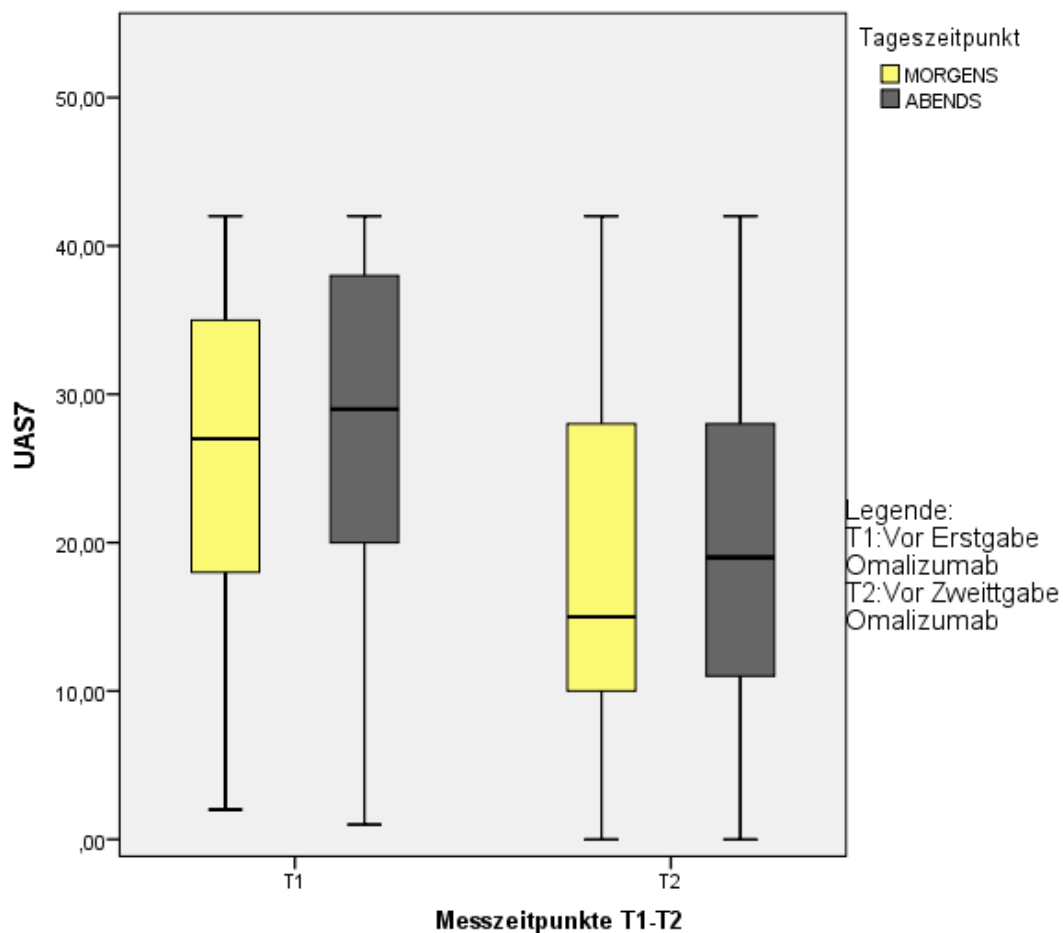


Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf des spezifischen 2 x täglich erhobenen UAS7 von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie - Vergleich Morgen- und Abendeintrag T1 zu T2 (T1: vor Therapie, T2 vor nächster Injektion)

Statistiken

	UAS7 MORGENS T1	UAS7 MORGENS T2	UAS7 ABENDS T1	UAS7 ABENDS T2
N Gültig	57	57	57	56
Fehlend	5	5	5	6
Mittelwert	25,3684	18,4737	27,8596	19,2679
Median	27,0000	15,0000	29,0000	19,0000
Standardabweichung	11,56292	12,02246	11,23521	11,54358
Minimum	2,00	,00	1,00	,00
Maximum	42,00	42,00	42,00	42,00
Perzentile 25	17,5000	9,0000	20,0000	11,0000
50	27,0000	15,0000	29,0000	19,0000
75	35,0000	28,5000	38,0000	28,0000

Tabelle 10: Spezifischer 2 x täglich erhobener spezifischer UAS7 von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie – Vergleich Morgen- und Abendeintrag T1 zu T2 (T1: vor Therapie, T2: vor nächster Injektion)

4.9.1.3 Spezifischer 2 x täglich erhobener Urtikaria-Aktivitäts-Score über 7 Tage (UAS7) gesplittet nach Tageszeit und Geschlecht (w/m)

Der spezifische UAS7 zeigt beim Morgen- und Abendeintrag bei den 34 Frauen(60%) wie bei den 23 Männern (40%) eine Verbesserung von T1 zu T2. Der Median des Morgeneintrags der Frauen sank von 28 Punkte auf 21 Punkte und der Median des Abendeintrags von 31 Punkte auf 23 Punkte. Der Median des Morgeneintrags der Männer sank von 24 Punkten auf 11 Punkten und der Median des Abendeintrags von 28 Punkten auf 14 Punkte.

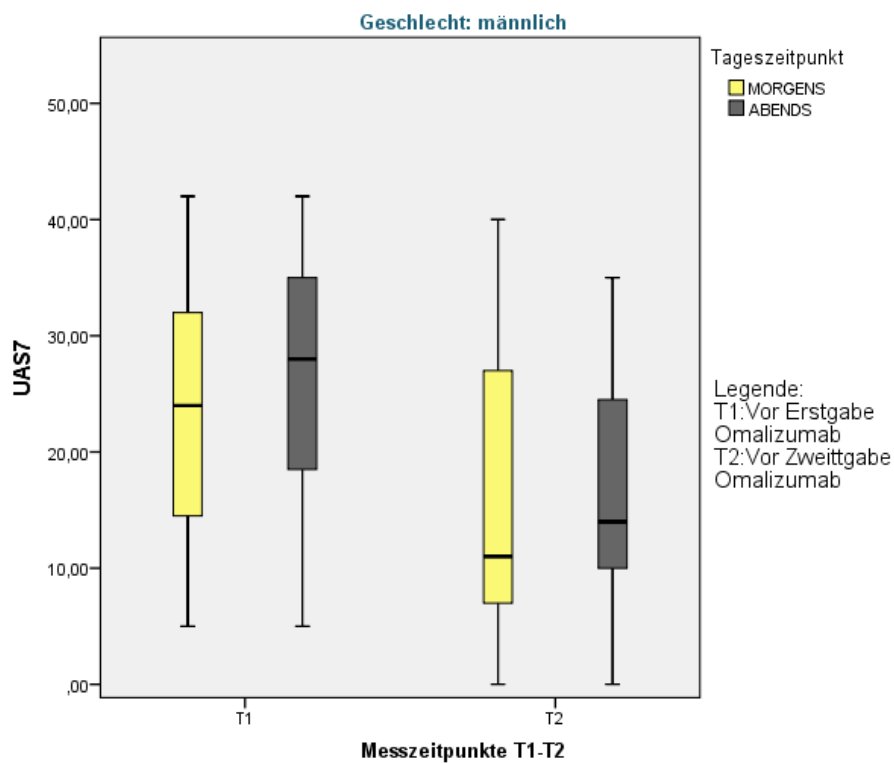
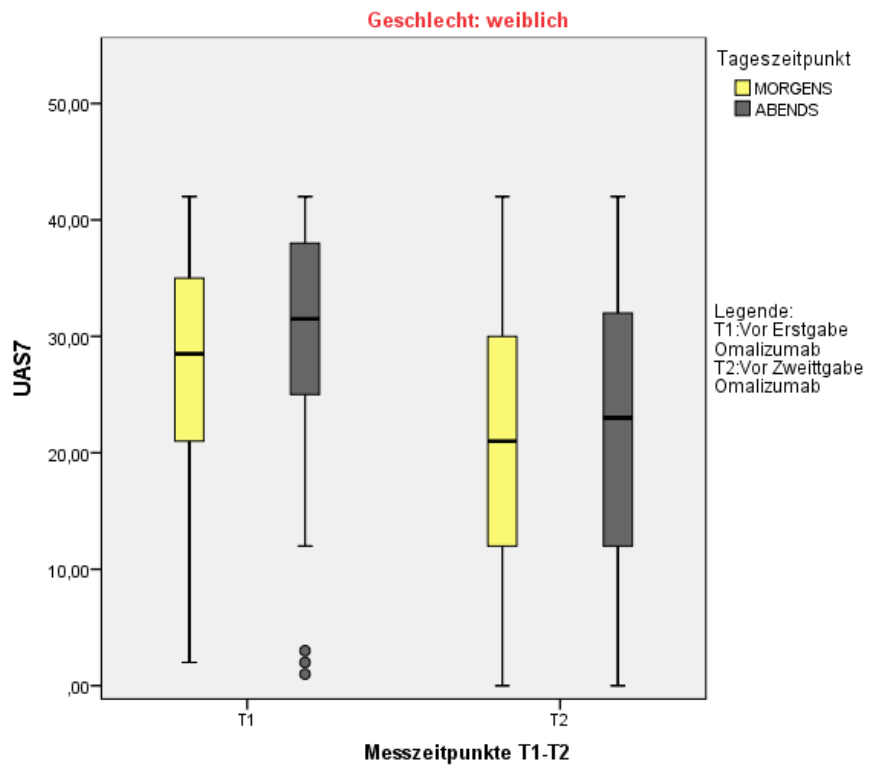


Abbildung 34: Zeitlicher Verlauf des spezifischen 2 x täglich erhobenen UAS7 von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie- Vergleich Morgen- und Abendeintrag T1 zu T2 (T1: vor Therapie, T2: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23)

Statistiken

		UAS7 MORGENS	UAS7 MORGENS	UAS7 ABENDS	UAS7 ABENDS
Geschlecht		T1	T2	T1	T2
N	Gültig	34	34	34	33
Fehlend		0	0	0	1
weiblich					
Mittelwert		26,5588	20,2941	28,8235	21,1212
Median		28,5000	21,0000	31,5000	23,0000
Standardabweichung		11,76845	12,02908	11,82055	12,11342
Minimum		2,00	,00	1,00	,00
Maximum		42,00	42,00	42,00	42,00
Perzentile25		20,2500	12,0000	24,0000	11,5000
50		28,5000	21,0000	31,5000	23,0000
75		35,7500	30,0000	38,5000	32,0000
Gültig		23	23	23	23
Fehlend		0	0	0	0
männlich					
Mittelwert		23,6087	15,7826	26,4348	16,6087
Median		24,0000	11,0000	28,0000	14,0000
Standardabweichung		11,27644	11,75491	10,40029	10,35172
Minimum		5,00	,00	5,00	,00
Maximum		42,00	40,00	42,00	35,00
Perzentile25		12,0000	7,0000	18,0000	9,0000
50		24,0000	11,0000	28,0000	14,0000
75		34,0000	28,0000	36,0000	26,0000

Tabelle 11: Spezifischer 2 x täglich erhobener UAS7 von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie- Vergleich Morgen- und Abendeintrag T1 zu T2 (T1: vor Therapie, T2: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23)

4.9.1.4 Urtikaria-Aktivitäts-Score über 7 Tage (UAS7) nach CSU und CSU plus ClndU

Der Median des UAS7 von 57 Patienten sinkt bei den 29 Patienten mit CSU (51%) von 25 Punkten nach Omalizumab-Erstgabe auf 16 Punkte und nach der Zweitgabe auf 10,5 Punkte und zum Zeitpunkt T4 auf 11 Punkte. Bei den 28 Patienten mit CSU plus ClndU (49%) sinkt der Median nach Omalizumab-Erstgabe von 27 Punkten auf 16 Punkte und nach der Zweitgabe auf 5,5 Punkte und zum Zeitpunkt T4 auf 5 Punkte.

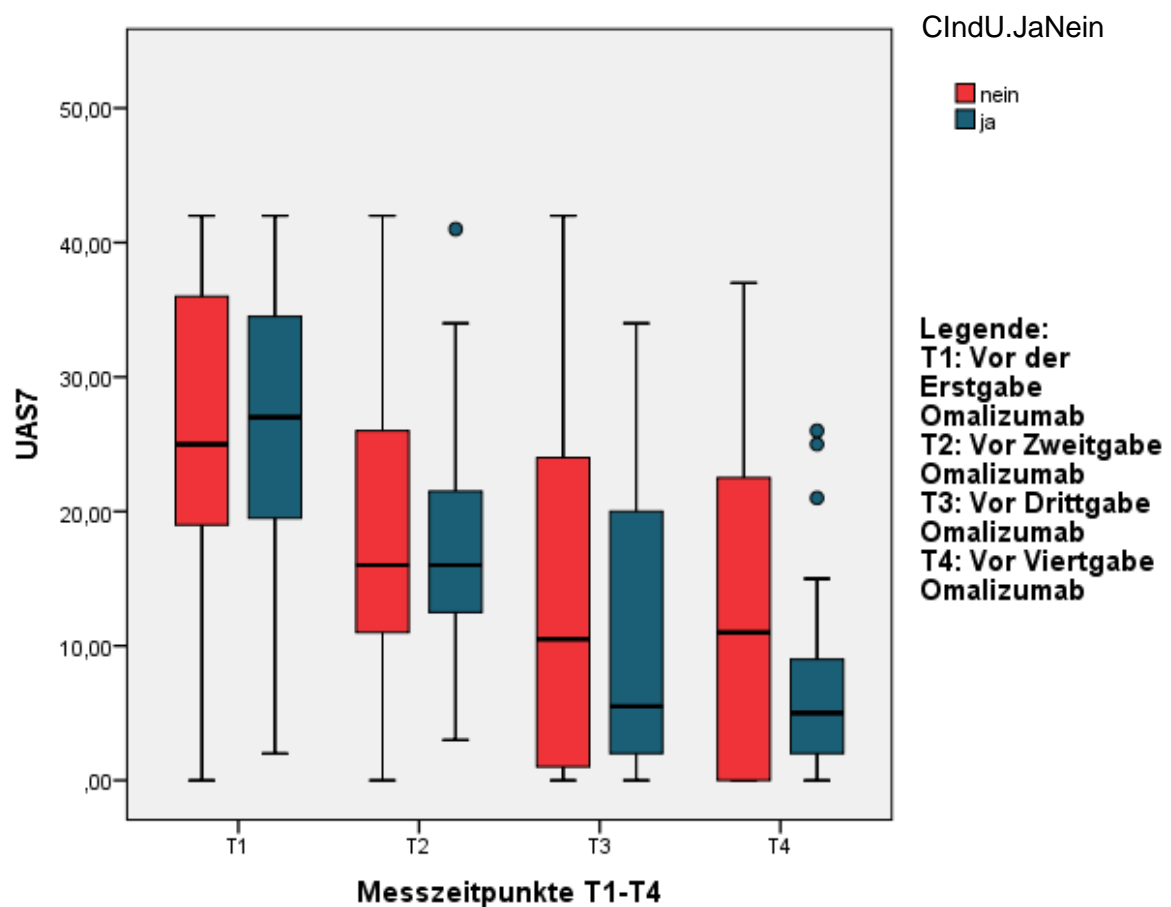


Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf des UAS7 von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) unterteilt in CSU und CSU plus ClndU

Statistiken

CSU_plus_CIndU			T1	T2	T3	T4
			UAS7	UAS7	UAS7	UAS7
Nein	N	Gültig	29	29	28	27
		Fehlend	0	0	1	2
	Mittelwert		24,8966	17,7241	13,9286	11,9630
	Median		25,0000	16,0000	10,5000	11,0000
	Standardabweichung		12,47668	12,00267	13,08923	12,64753
	Minimum		,00	,00	,00	,00
	Maximum		42,00	42,00	42,00	37,00
	Perzentile	25	18,5000	10,5000	,5000	,0000
		50	25,0000	16,0000	10,5000	11,0000
		75	36,5000	26,0000	25,0000	23,0000
Ja	N	Gültig	28	28	28	26
		Fehlend	0	0	0	2
	Mittelwert		26,0357	18,2857	10,9286	7,1923
	Median		27,0000	16,0000	5,5000	5,0000
	Standardabweichung		10,45088	9,41967	10,95759	7,55258
	Minimum		2,00	3,00	,00	,00
	Maximum		42,00	41,00	34,00	26,00
	Perzentile	25	18,7500	11,7500	2,0000	1,5000
		50	27,0000	16,0000	5,5000	5,0000
		75	34,7500	21,7500	21,0000	9,5000

Tabelle 12: UAS7 von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) unterteilt in CSU und CSU plus CIndU

4.9.2 Urtikaria-Kontroll-Test (UCT)

Der UCT von 57 Patienten wurde zur Bestimmung der Krankheitskontrolle und damit zur Beurteilung des Therapieerfolgs unter Omalizumab erhoben.

Die statistische Auswertung durch T-Tests für abhängige Stichproben und grafisch über Box-Plots zeigt bei der Auswertung des UCT im Verlauf eine statistisch relevante Verbesserung der Krankheitskontrolle von T1 zu T4.

Der Median vor der ersten Injektion betrug 4 Punkte (T1). Im Verlauf stieg der Median nach Omalizumab-Erstgabe (T2) auf 10 Punkte und nach der zweiten Injektion auf 11 Punkte (T3) und erreichte an T4 12 Punkte. Dies zeigt im Verlauf einen kontinuierlichen Anstieg und somit eine kontinuierliche Verbesserung der Krankheitskontrolle unter Omalizumab nach viermaliger Erhebung.

T-TEST:

P-WERTE UCT	T1	T2	T3
T2	,000		
T3	,000	,158	
T4	,000	,001	,012

Tabelle 13: Kreuztabelle mit P-werten des T-Test vom UCT bei 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

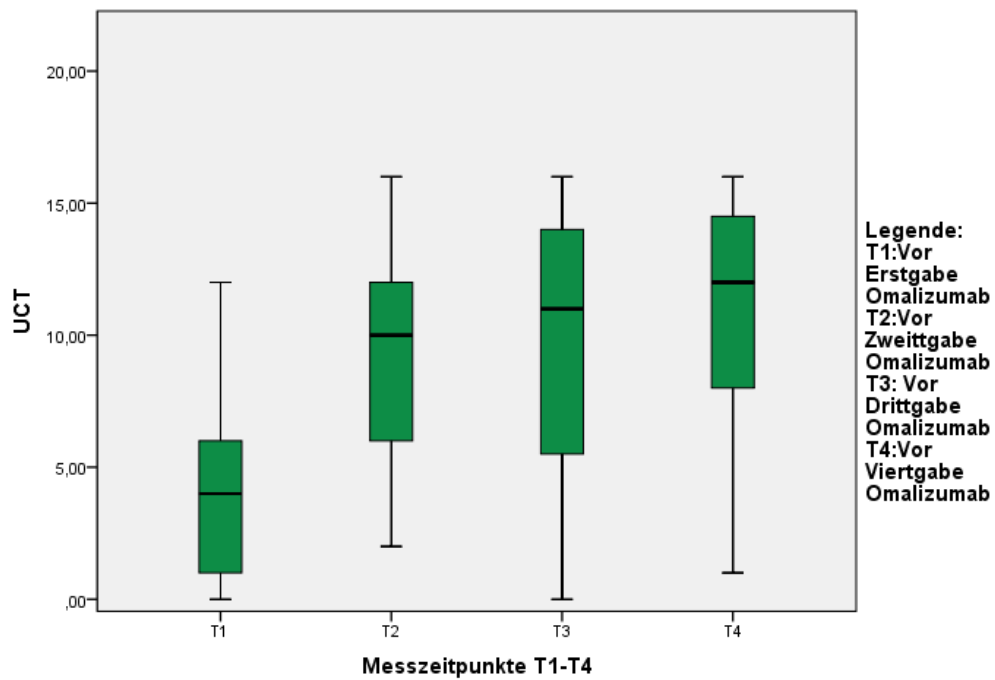


Abbildung 36: Zeitlicher Verlauf des UCT von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

Statistiken

	UCT T1	UCT T2	UCT T3	UCT T4
N	Gültig 57	57	56	51
Fehlend	0	0	1	6
Mittelwert	4,1930	9,4211	9,8750	10,8431
Median	4,0000	10,0000	11,0000	12,0000
Standardabweichung	3,23175	4,06618	4,62429	4,25851
Minimum	,00	2,00	,00	1,00
Maximum	12,00	16,00	16,00	16,00
Perzentile				
	25	1,0000	6,0000	5,2500
	50	4,0000	10,0000	11,0000
	75	6,0000	12,0000	14,0000

Tabelle 14: UCT von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

4.9.2.1 Urtikaria-Kontroll-Test (UCT) gesplittet nach Geschlecht (w/m)

Der UCT von 57 Patienten gesplittet nach Geschlecht (weiblich/männlich) zeigt einen Unterschied bei der Verbesserung im Verlauf. Der Median stieg bei den 34 Frauen (60%) von 4 Punkten auf 9 Punkte nach Erstgabe und auf 11 Punkte zum Zeitpunkt T4 und bei den 23 Männern (40%) stieg der UCT von 4 auf 12 Punkte und hielt sich zum Zeitpunkt T4 bei 13 Punkten. Im Verlauf hält sich der Anstieg bei beiden Geschlechtern konstant.

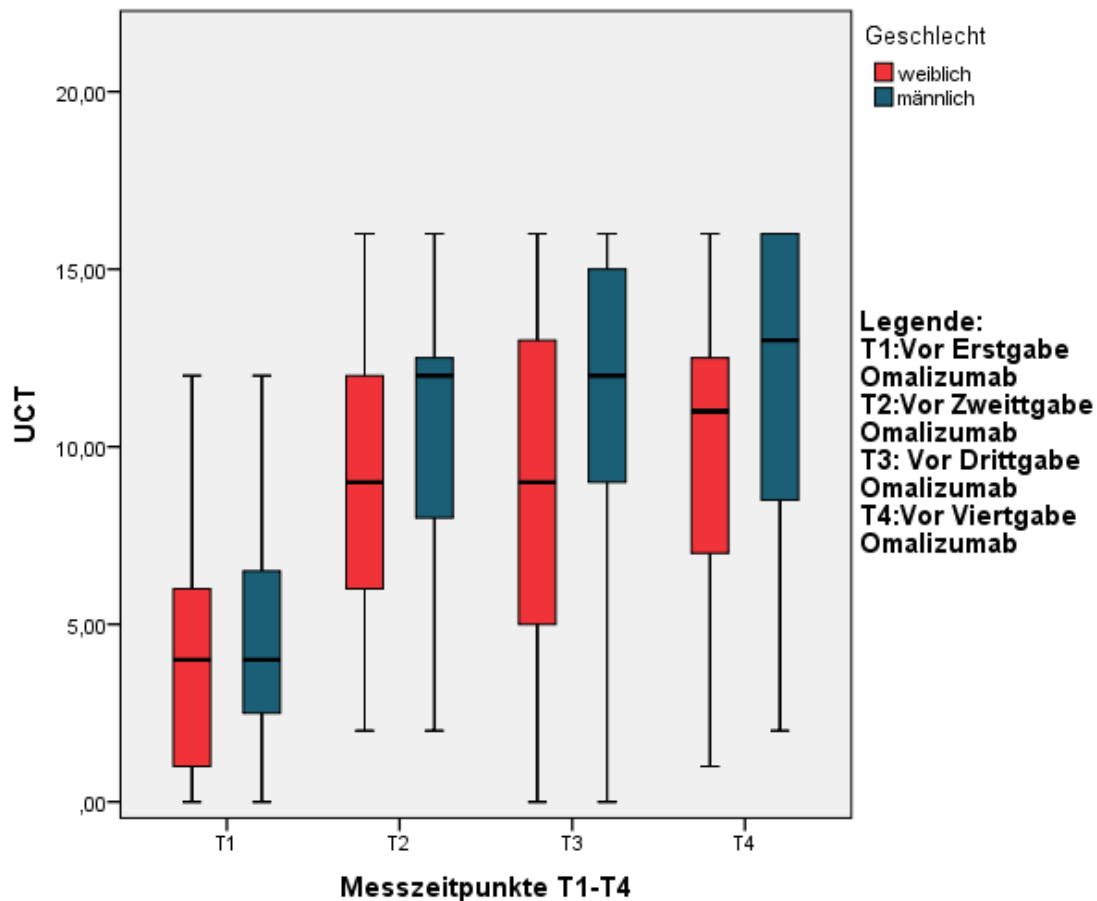


Abbildung 37: Zeitlicher Verlauf des UCT von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23)

Statistiken

Geschlecht		UCT T1	UCT T2	UCT T3	UCT T4	
N	Gültig	34	34	33	31	
Fehlend		0	0	1	3	
Weiblich						
Mittelwert		3,9706	8,7941	8,7879	9,9355	
Median		4,0000	9,0000	9,0000	11,0000	
Standardabweichung		3,20497	3,97553	4,56726	4,14677	
Minimum		,00	2,00	,00	1,00	
Maximum		12,00	16,00	16,00	16,00	
Perzentile	25	1,0000	5,7500	5,0000	7,0000	
	50	4,0000	9,0000	9,0000	11,0000	
	75	6,0000	12,0000	13,0000	13,0000	
Männlich						
N	Gültig	23	23	23	20	
	Fehlend		0	0	0	3
	Mittelwert		4,5217	10,3478	11,4348	12,2500
	Median		4,0000	12,0000	12,0000	13,0000
	Standardabweichung		3,31484	4,10774	4,33617	4,14062
	Minimum		,00	2,00	,00	2,00
	Maximum		12,00	16,00	16,00	16,00
	Perzentile	25	2,0000	8,0000	9,0000	8,2500
		50	4,0000	12,0000	12,0000	13,0000
		75	7,0000	13,0000	15,0000	16,0000

Tabelle 15: UCT von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w:34;m:23)

4.9.3 CU-Q2oL Fragebogen zur krankheitsspezifischen Lebensqualität

Bei der Analyse des CU-Q2oL, dem Fragebogen über die krankheitsspezifische Lebensqualität, zeigt sich bei den 57 Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität im Verlauf (T1-T4).

Die statistische Auswertung durch T-Tests für abhängige Stichproben und grafisch über Box-Plots zeigt bei der Auswertung des CU-Q2oL im Verlauf eine statistisch relevante Verbesserung der Lebensqualität von T1 zu T4.

Der Median zu Cu-Q2oL vor der 1. Injektion betrug 52 Punkte. Im Verlauf sank der Median nach Omalizumab Gabe auf 27 Punkte und nach der 2. Injektion auf 19 Punkte und erreichte zum letzten dokumentierten Injektionstag T4 20 Punkte. Dies zeigt im Verlauf eine kontinuierliche Reduktion des CU-Q2oL und somit eine kontinuierliche Verbesserung der Lebensqualität unter Omalizumab nach viermaliger Erhebung an.

T-TEST:

P-WERTE CU-Q2oL	T1	T2	T3
T2	,000		
T3	,000	,000	
T4	,000	,000	,163

Tabelle 16: Kreuztabelle mit P-werten des T-Test vom CU-Q2oL bei 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

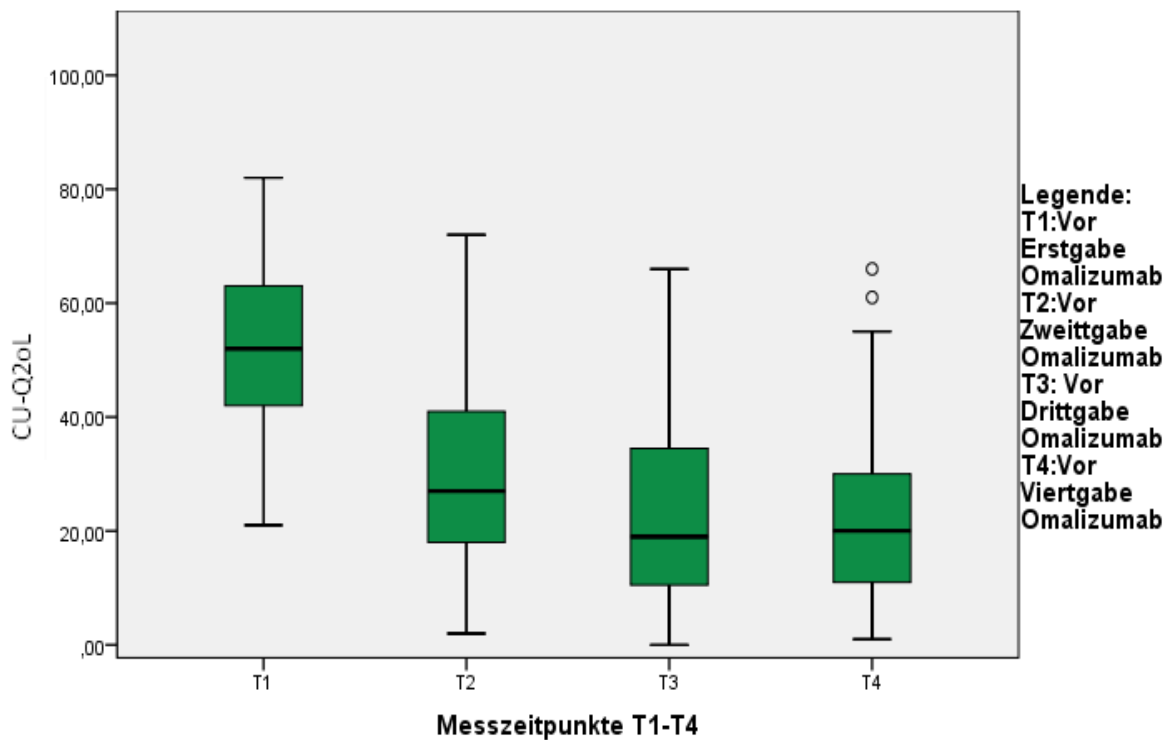


Abbildung 38: Zeitlicher Verlauf des CU-Q2oL von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

Statistiken

	CU-Q2oL T1	CU-Q2oL T2	CU-Q2oL T3	CU-Q2oL T4
N	57	57	56	52
Fehlend	0	0	1	5
Mittelwert	51,7895	30,5439	24,4643	22,4231
Median	52,0000	27,0000	19,0000	20,0000
Standardabweichung	14,96035	16,04021	17,33831	15,29109
Minimum	21,00	2,00	,00	1,00
Maximum	82,00	72,00	66,00	66,00
Perzentile				
25	42,0000	18,0000	10,2500	11,0000
50	52,0000	27,0000	19,0000	20,0000
75	63,5000	41,0000	34,7500	30,0000

Tabelle 17: CU-Q2oL von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

4.9.3.1 CU-Q2oL Fragebogen über krankheitsspezifische Lebensqualität gesplittet nach Geschlecht

Gesplittet nach Geschlecht ergab die Befragung bei den 57 Patienten keine wesentlichen Unterschiede.

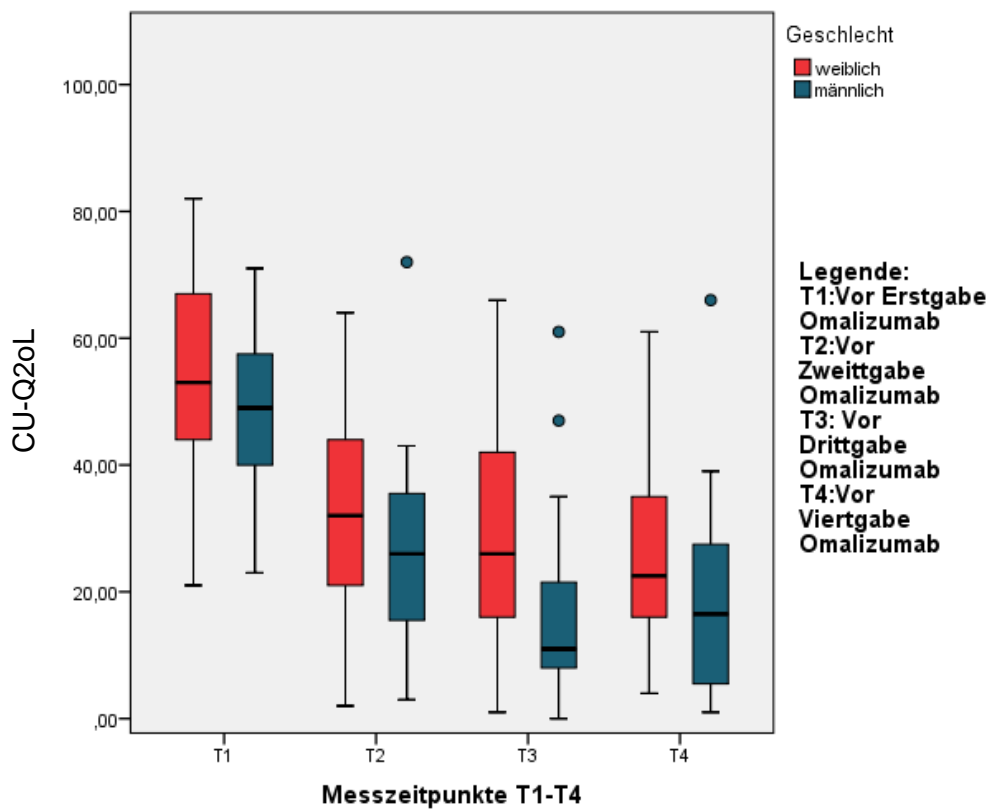


Abbildung 39: Zeitlicher Verlauf des CU-Q2oL von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23)

Statistiken

Geschlecht		CU-Q2oI T1	CU-Q2oI T2	CU-Q2oI T3	CU-Q2oL T4
N	Gültig	34	34	33	32
	Fehlend	0	0	1	2
weiblich					
	Mittelwert	53,7647	33,3529	29,3030	24,7500
	Median	53,0000	32,0000	26,0000	22,5000
	Standardabweichung	15,64000	16,05461	17,31236	14,58015
	Minimum	21,00	2,00	1,00	4,00
	Maximum	82,00	64,00	66,00	61,00
Perzentile	25	43,5000	20,7500	15,5000	16,0000
	50	53,0000	32,0000	26,0000	22,5000
	75	67,0000	44,5000	43,0000	35,0000
männlich					
N	Gültig	23	23	23	20
	Fehlend	0	0	0	3
	Mittelwert	48,8696	26,3913	17,5217	18,7000
	Median	49,0000	26,0000	11,0000	16,5000
	Standardabweichung	13,70569	15,42943	15,16836	16,03319
	Minimum	23,00	3,00	,00	1,00
	Maximum	71,00	72,00	61,00	66,00
Perzentile	25	38,0000	15,0000	7,0000	4,2500
	50	49,0000	26,0000	11,0000	16,5000
	75	58,0000	37,0000	24,0000	28,2500

Tabelle 18: CU-Q2oL von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23)

4.9.4 Fragebogen über Lebensqualität bei dermatologischen Erkrankungen (DLQI)

Der DLQI wurde bei 57 Patienten zu zwei Zeitpunkten neben den anderen Scores bestimmt. Die unten dargestellten Grafiken stellen zwei Termine im Verlauf dar.

Die Analyse des DLQI unseres Kollektivs von 57 Patienten zeigt eine Verbesserung der Lebensqualität unter add-on Omalizumab Therapie im Verlauf.

Die statistische Auswertung durch T-Tests für abhängige Stichproben und grafisch über Box-Plots zeigt bei der Auswertung des DLQI im Verlauf eine statistisch relevante ($p < 0,001$) Verbesserung der Lebensqualität von T1 zu T2.

Bei den Messwerten lässt sich eine statistisch relevante ($p < 0,001$) Reduktion des DLQI von T1 (15 Punkte) zu T2 (5 Punkte) bestätigen.

Der Median betrug initial 15 Punkte. Im Verlauf sank der Median nach Omalizumab- Erstgabe auf 5 Punkte. Dies zeigt im Verlauf eine Reduktion des DLQI und somit eine Verbesserung der Lebensqualität unter Omalizumab .

T-TEST:

P-WERTE DLQI	T1
T2	,000

Tabelle 19: Kreuztabelle mit P-werten des T-Test vom DLQI bei 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T2 (T1: vor Therapie, T2: vor nächster Injektion)

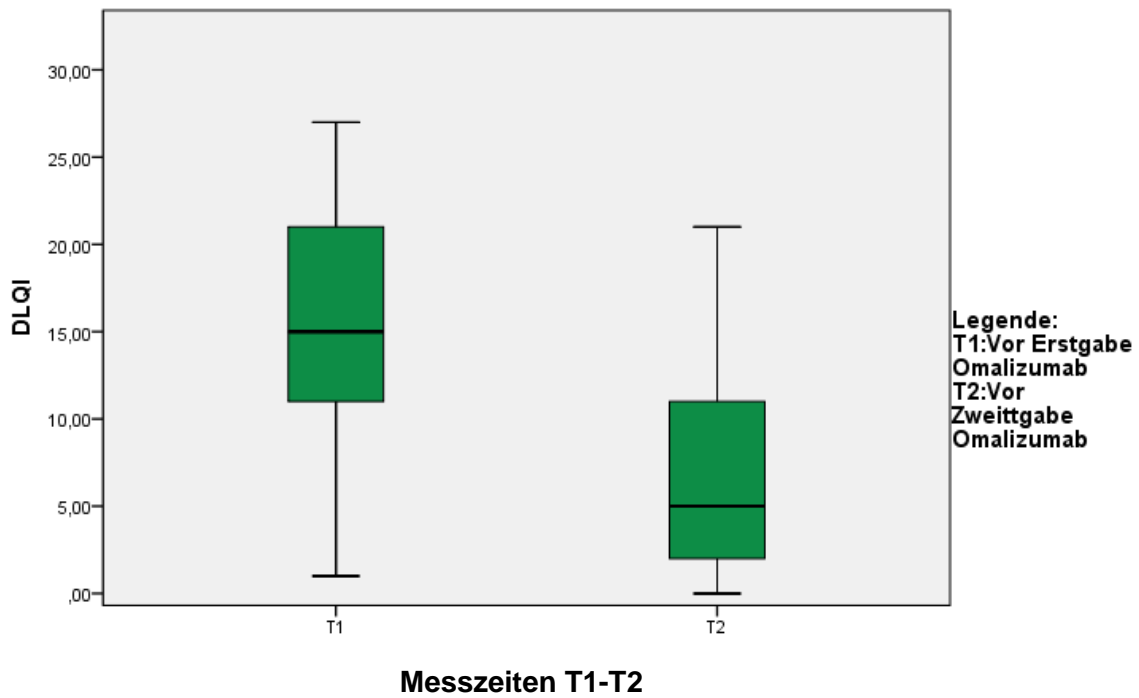


Abbildung 40: Zeitlicher Verlauf des DLQI von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T2 (T1: vor Therapie, T2- 1. Injektion)

Statistiken

		DLQI T1	DLQI T2
N	Gültig	57	57
Fehlend		0	0
Mittelwert		14,9825	7,2807
Median		15,0000	5,0000
Standardabweichung		6,80465	6,03784
Minimum		1,00	,00
Maximum		27,00	21,00
Perzentile	25	10,0000	2,0000
	50	15,0000	5,0000
	75	21,0000	11,5000

Tabelle 20: DLQI von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T2 (T1: vor Therapie, T2- 1. Injektion)

4.9.4.1 Fragebogen über Lebensqualität bei dermatologischen Erkrankungen (DLQI) gesplittet nach Geschlecht (w/m)

Bei 57 Patienten wurde der DLQI zu zwei Zeitpunkten bestimmt. Gesplittet nach Geschlecht zeigte die Entwicklung des DLQI im Verlauf unter der Omalizumab Therapie eine Verbesserung in beiden Gruppen ohne nennenswerte Unterschiede.

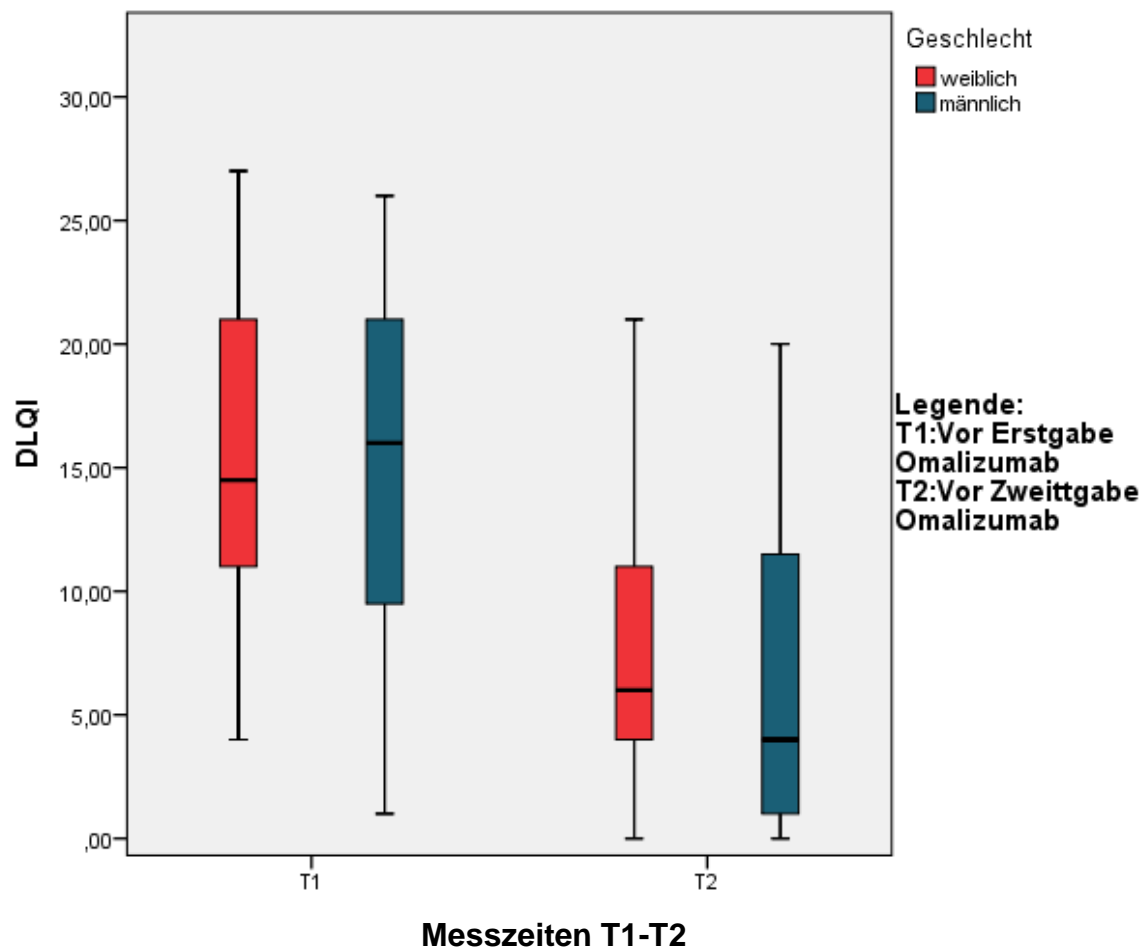


Abbildung 41: Zeitlicher Verlauf des DLQI von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T2 (T1: vor Therapie, T2- 1. Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23)

Statistiken

Geschlecht		DLQI T1	DLQI T2
N	Gültig	34	34
Fehlend		0	0
Weiblich			
Mittelwert		14,7941	7,7353
Median		14,5000	6,0000
Standardabweichung		6,38549	5,63167
Minimum		4,00	,00
Maximum		27,00	21,00
Perzentile	25	10,5000	4,0000
	50	14,5000	6,0000
	75	21,2500	11,2500
Männlich			
N	Gültig	23	23
Fehlend		0	0
Mittelwert		15,2609	6,6087
Median		16,0000	4,0000
Standardabweichung		7,52099	6,66565
Minimum		1,00	,00
Maximum		26,00	20,00
Perzentile	25	7,0000	1,0000
	50	16,0000	4,0000
	75	21,0000	12,0000

Tabelle 21: DLQI von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1 zu T2 gesplittet nach Geschlecht (w=34;m=23)

4.9.4.2 Vergleich der Fragebögen DLQI und CU-Q2OI

Bei 57 Patienten konnten die Fragebögen ausgewertet werden. Der Median des DLQI sinkt bei den Patienten von 15 auf 5 Punkte und der Median des CU-Q2oL von 52 Punkten auf 27 Punkte nach zweimaliger Erhebung von T1 zu T2.

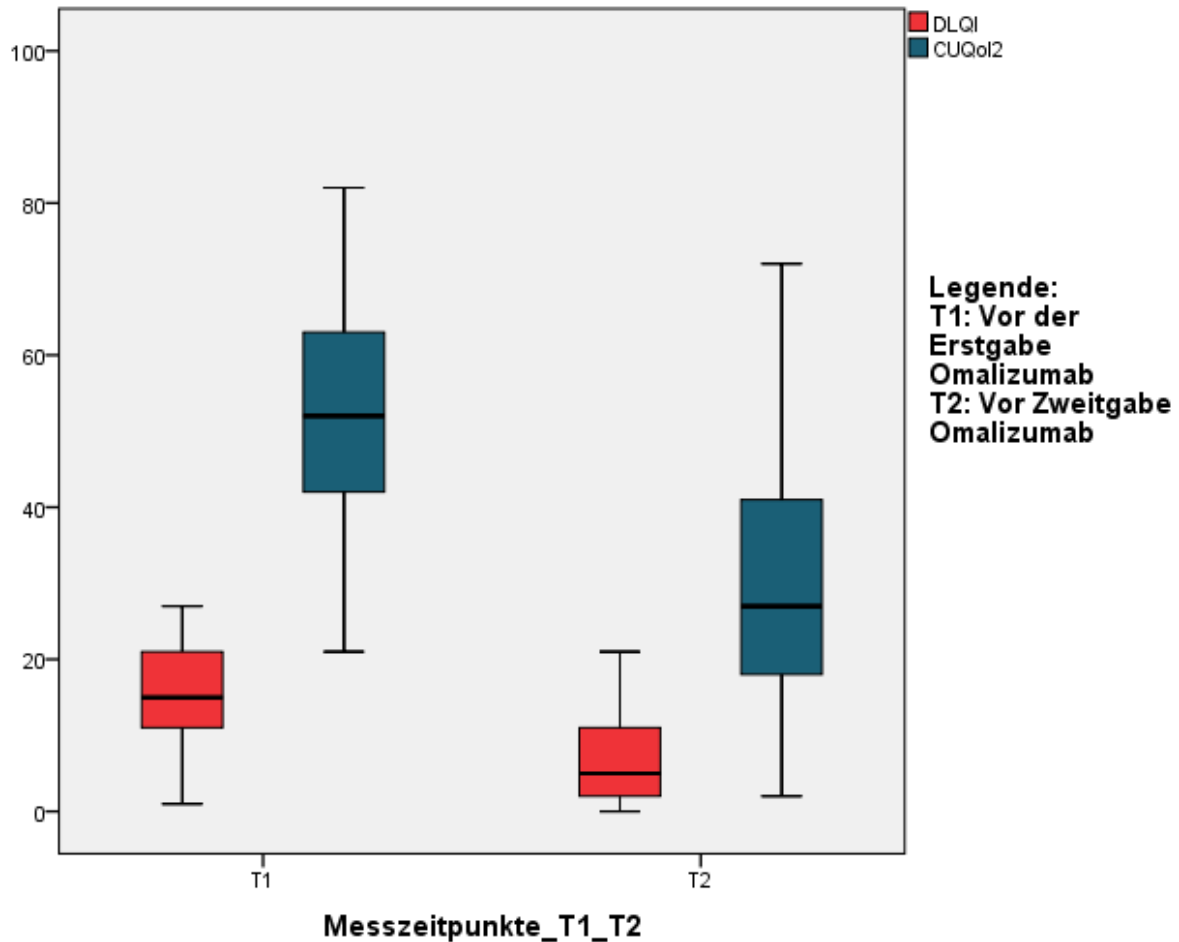


Abbildung 42: Vergleich von DLQI/CU-QoL von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1 und T2 (T1: vor Therapie, T2: vor nächster Injektion)

Statistiken

Messzeitpunkte_T1_T2			DLQI	CU-QoL2
T1	N	Gültig	57	57
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		14,9825	51,7895
	Median		15,0000	52,0000
	Standardabweichung		6,77447	14,89401
	Minimum		1,00	21,00
	Maximum		27,00	82,00
	Perzentile	25	10,5000	42,0000
		50	15,0000	52,0000
75		21,0000	63,2500	
T2	N	Gültig	57	57
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		7,2807	30,5439
	Median		5,0000	27,0000
	Standardabweichung		6,01106	15,96907
	Minimum		,00	2,00
	Maximum		21,00	72,00
	Perzentile	25	2,0000	18,0000
		50	5,0000	27,0000
75		11,2500	41,0000	

Tabelle 22: Vergleich von DLQI und CU-QoL2 von 57 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1 und T2 (T1: vor Therapie, T2: vor nächster Injektion)

4.9.5 Angioödem-Aktivitäts-Score (AAS) von Patienten mit Quaddeln und wiederkehrenden Schwellungen (Angioödemem)

Der AAS wurde an 3 Terminen durch die Patienten erhoben und anschließend ausgewertet (T1-T3). 39 (68%) der 57 Patienten hatten neben Quaddeln auch Angioödeme.

Die unten dargestellten Grafiken stellen den AAS7 im Behandlungsverlauf dar.

Die Analyse des AAS7 unseres Kollektivs von 39 Patienten zeigt eine Verbesserung der Krankheitsaktivität von T1 zu T2 und eine durchschnittliche Aktivitätszunahme von T2 zu T3.

Die statistische Auswertung durch T-Tests für abhängige Stichproben und grafisch über Box-Plots zeigt die Auswertung des AAS7 von T1 zu T2 im Verlauf und weist eine statistisch relevante ($p < 0,001$) Verbesserung auf.

Der Median vor der ersten Injektion betrug 39 Punkte. Im Verlauf sank der Median nach Omalizumab-Gabe auf 0 Punkte und nach der zweiten Injektion stieg er auf 10 Punkte, wobei zum Zeitpunkt T1 noch 32 Patienten und zum Zeitpunkt T2 noch 16 Patienten und zum Zeitpunkt T3 nur noch 12 Patienten unter Angioödemem litten.

Dies zeigt im Verlauf keinen kontinuierlichen Rückgang und keine kontinuierliche Verbesserung der Krankheitsaktivität unter Omalizumab.

T-TEST:

P-WERTE AAS	T1	T2
T2	,000	
T3	,061	,357

Tabelle 23: Kreuztabelle mit P-werten des T-Test vom AAS7 bei 39 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T3 (T1: vor Therapie; T2-T3: vor nächster Injektion)

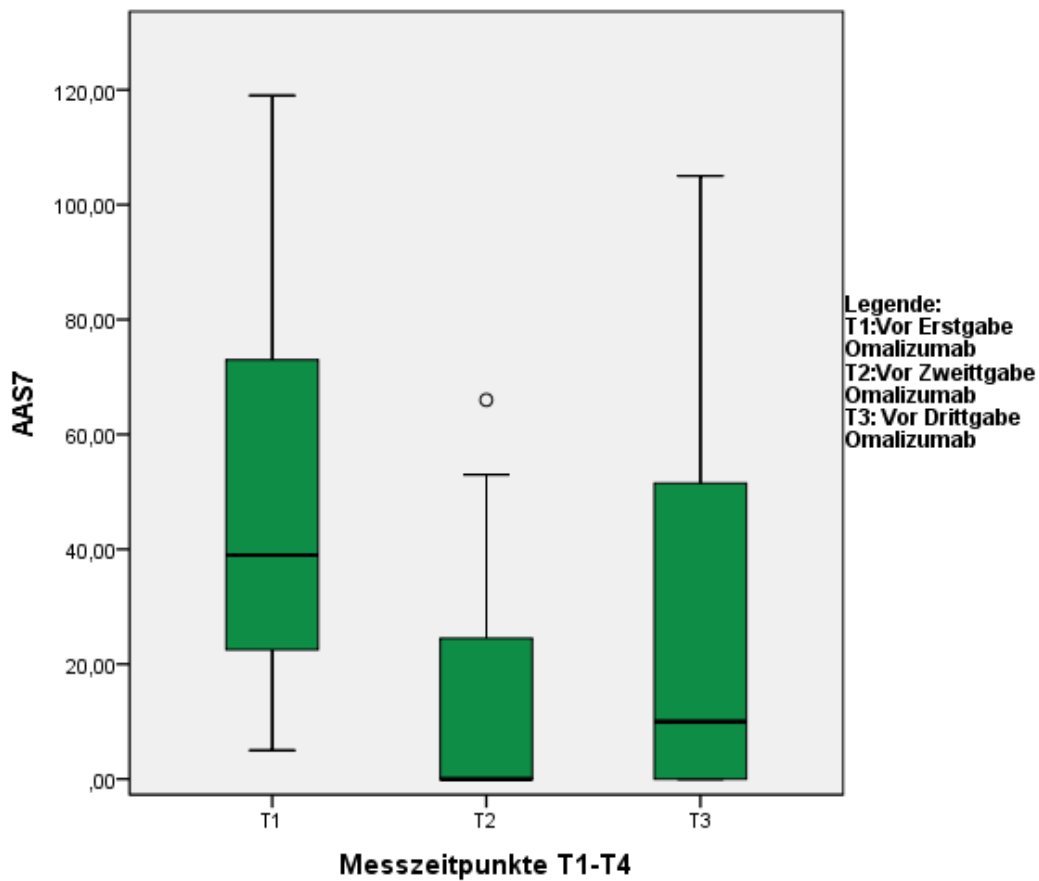


Abbildung 43: Zeitlicher Verlauf des AAS7 von 39 Patienten mit Quaddeln und Angioödemen unter Omalizumab Therapie T1-T3 (T1: vor Therapie, T2-T3: vor nächster Injektion)

Statistiken

	AAS7 T1	AAS7 T2	AAS7 T3
N	32	39	20
Fehlend	7	0	9
Mittelwert	50,5000	12,8462	24,2000
Median	39,0000	,0000	10,0000
Modus	39,00	,00	,00
Minimum	5,00	,00	,00
Maximum	119,00	66,00	105,00
Perzentile			
25	21,7500	,0000	,0000
50	39,0000	,0000	10,0000
75	75,0000	25,0000	52,2500

Tabelle 24: AAS7 im zeitlichen Verlauf von 39 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T3 (T1: vor Therapie, T2-T3: vor nächster Injektion)

4.9.5.1 Angioödem-Aktivitäts-Score (AAS) von Patienten mit Quaddeln und wiederkehrenden Schwellungen (Angioödem) gesplittet nach Geschlecht(w/m)

Aufgesplittet nach Geschlecht zeigt der AAS7 von 39 Patienten bei 22 Frauen (56%) und 17 Männern (44%) mit Quaddeln und Angioödem einen Unterschied bei der Verbesserung im Verlauf. Der AAS7 sinkt bei den Männern kontinuierlich im Vergleich zu den Frauen. Der Median verbleibt am Ende bei den Männern bei 0 Punkten, bei den Frauen steigt er wieder auf 11 Punkte.

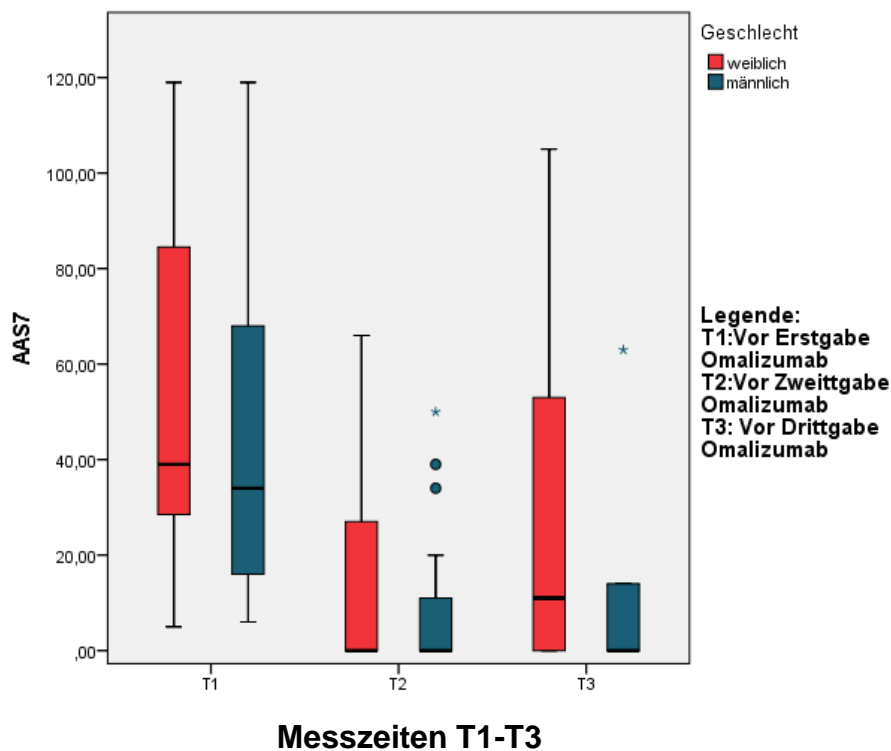


Abbildung 44: Zeitlicher Verlauf des AAS7 von 39 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T3 (T1: vor Therapie; T2-T3: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=22; m=17)

Statistiken

Geschlecht		AAS7 T1	AAS7 T2	AAS7 T3	
N		Gültig 19	22	14	
Fehlend		3	0	8	
Weiblich	Mittelwert	55,2632	15,5000	29,0714	
	Median	39,0000	,0000	11,0000	
	Modus	39,00	,00	,00	
	Minimum	5,00	,00	,00	
	Maximum	119,00	66,00	105,00	
	Perzentile	25	25,0000	,0000	,0000
		50	39,0000	,0000	11,0000
75		100,0000	27,2500	53,5000	
Männlich	N	Gültig 13	17	6	
	Fehlend	4	0	11	
	Mittelwert	43,5385	9,4118	12,8333	
	Median	34,0000	,0000	,0000	
	Modus	39,00	,00	,00	
	Minimum	6,00	,00	,00	
	Maximum	119,00	50,00	63,00	
	Perzentile	25	14,0000	,0000	,0000
50		34,0000	,0000	,0000	
75		72,5000	15,5000	26,2500	

Tabelle 25: AAS7 von 39 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1- T3 (T1: vor Therapie; T2-T3: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=22;m=17)

4.9.6 (AE-QoL) Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit Quaddeln und wiederkehrenden Schwellungen (Angioödemen)

Der AE-QoL wurde bei 39 Patienten über vier Termine ausgefüllt und ausgewertet (T1-T4).

Die unten dargestellten Grafiken stellen den AE-QoL im Behandlungsverlauf dar.

Insgesamt liegen die Daten von 39 Patienten vor.

Die Analyse des AE-QoL unseres Kollektivs von 39 Patienten zeigt eine Verbesserung der Lebensqualität von T1 zu T4.

Die statistische Auswertung durch T-Tests für unabhängige Stichproben und die grafische über Box-Plots zeigt bei der Auswertung des AE-QoL im Verlauf eine statistisch relevante ($p < 0,001$) Verbesserung der Lebensqualität von T1 zu T4.

Bei den Messwerten lässt sich eine statistisch relevante ($p < 0,001$) Reduktion des AE-QoL bestätigen. Von T3 zu T4 ist jedoch eine Verschlechterung auffällig.

Der Median betrug initial 43 Punkte. Im Verlauf sank der Median nach Omalizumab-Erstgabe auf 20 Punkte und schließlich auf 19 Punkte, wobei zum Zeitpunkt T1 noch 32 Patienten und zum Zeitpunkt T2 noch 16 Patienten und zum Zeitpunkt T3 nur noch 12 Patienten unter Angioödemen litten.

T-TEST:

P-WERTE AEQoL	T1	T2	T3
T2	,000		
T3	,000	,031	
T4	,000	,028	,750

Tabelle 26: Kreuztabelle mit P-werten des T-Test vom AE-QoL bei 39 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

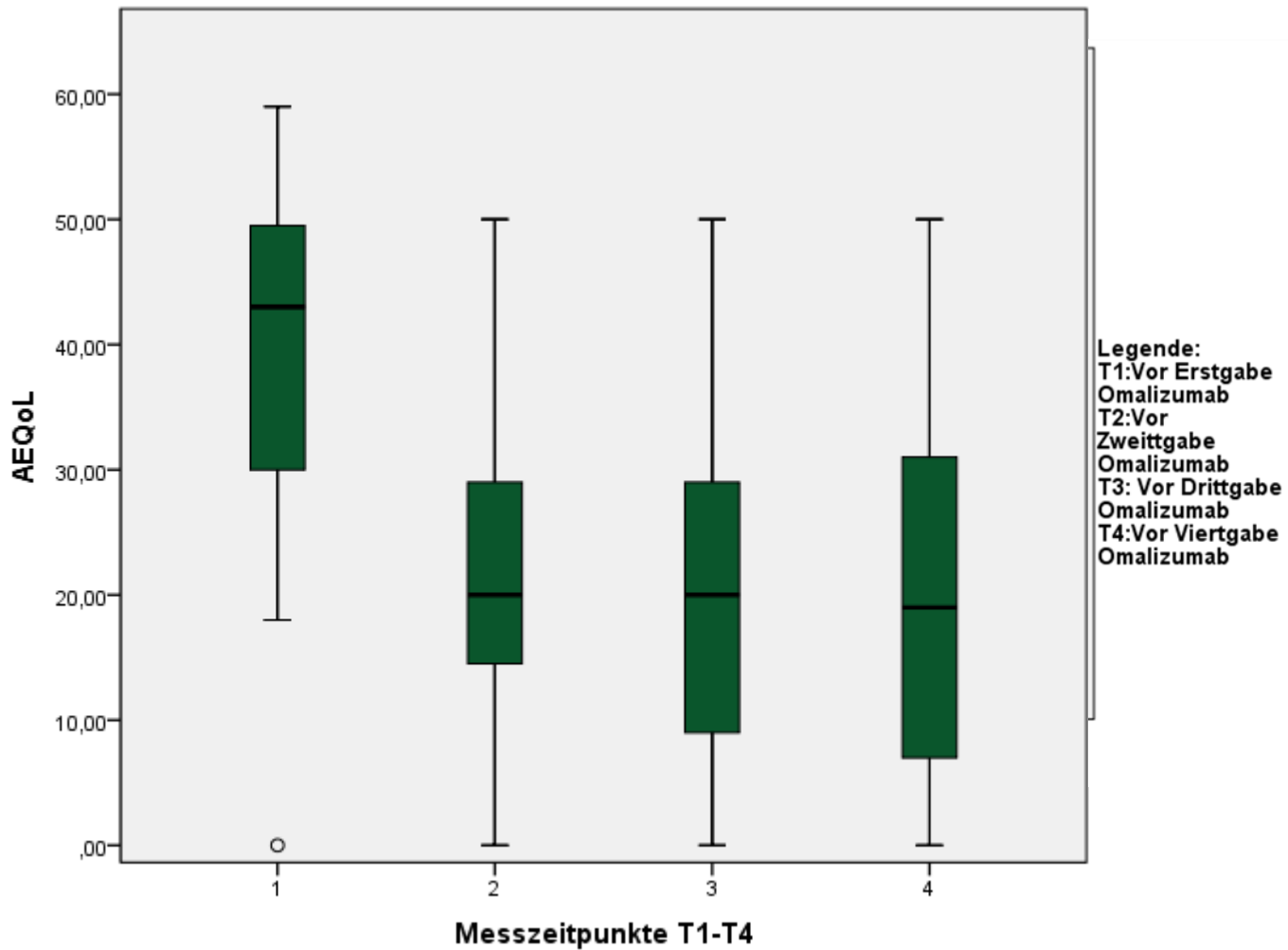


Abbildung 45: Zeitlicher Verlauf des AE-QoL von 39 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie; T2-T4: vor nächster Injektion)

Statistik

	AE-QoL T1	AE-QoL T2	AE-QoL T3	AE-QoL T4
N	Gültig 39	39	37	34
Fehlend	0	0	2	5
Mittelwert	38,6667	22,8718	20,4324	20,2941
Median	43,0000	20,0000	20,0000	19,0000
Standardabweichung	13,20553	14,15549	13,39059	14,07454
Minimum	,00	,00	,00	,00
Maximum	59,00	50,00	50,00	50,00
Perzentile				
25	30,0000	14,0000	9,0000	6,7500
50	43,0000	20,0000	20,0000	19,0000
75	50,0000	29,0000	29,0000	31,5000

Tabelle 27: AE-QoL von 39 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie; T2-T4: vor nächster Injektion)

4.9.6.1 (AE-QoL) Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit Quaddeln und wiederkehrenden Schwellungen (Angioödemen) gesplittet nach Geschlecht (w/m)

Gesplittet nach Geschlecht ergab die Befragung von 39 Patienten keine wesentlichen Unterschiede.

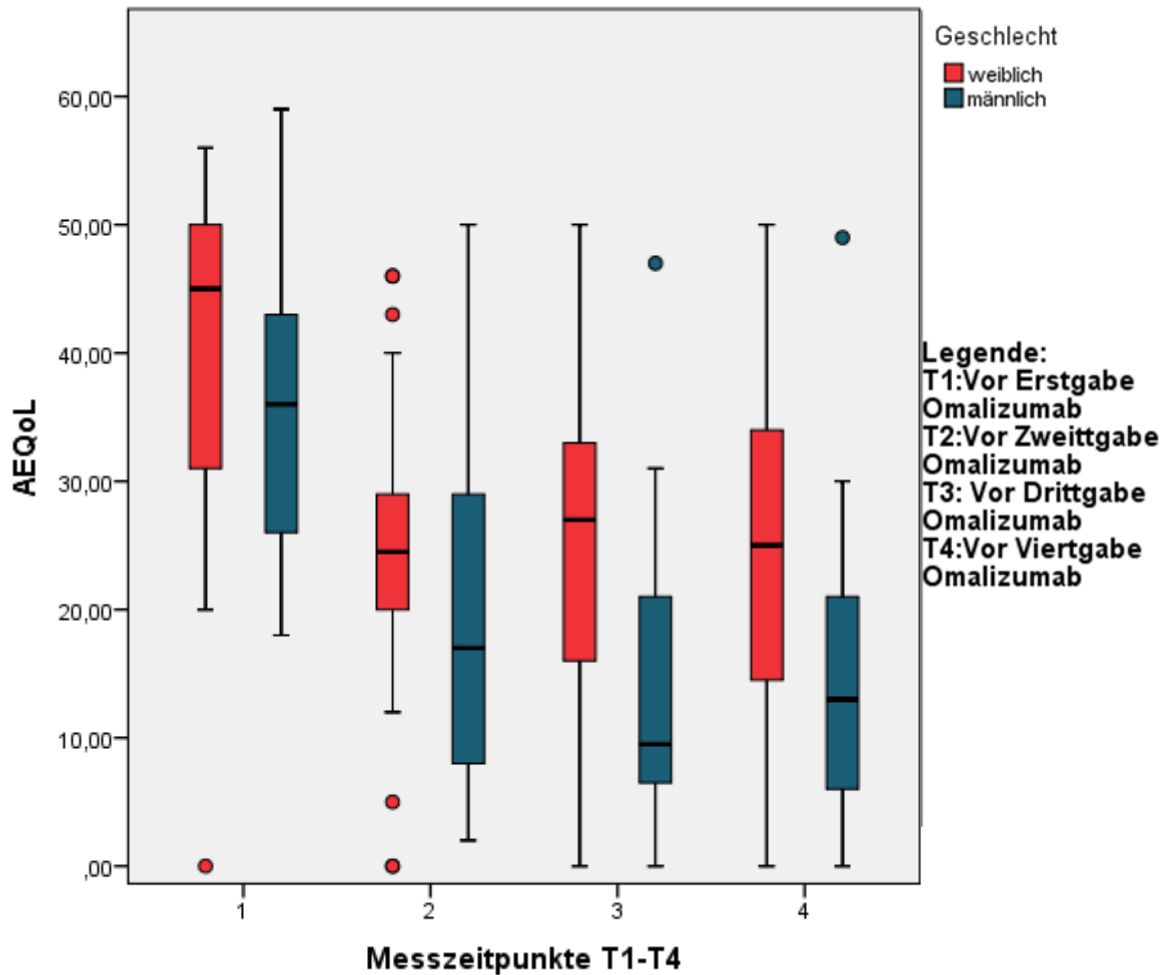


Abbildung 46: Zeitlicher Verlauf des AE-QoL von 39 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=22;m=17)

Statistiken

Geschlecht		AEQoL T1	AEQoL T2	AEQoL T3	AEQoL T4	
N	Gültig	22	22	21	20	
Fehlend		0	0	1	2	
Weiblich	Mittelwert	40,6364	24,2727	25,0476	23,6500	
	Median	45,0000	24,5000	27,0000	25,0000	
	Standardabweichung	13,73055	13,09737	12,45984	13,72387	
	Minimum	,00	,00	,00	,00	
	Maximum	56,00	46,00	50,00	50,00	
	Perzentile	25	30,7500	19,5000	15,5000	13,7500
		50	45,0000	24,5000	27,0000	25,0000
		75	50,2500	31,0000	34,5000	34,0000
	N	Gültig	17	17	16	14
	Fehlend		0	0	1	3
Männlich	Mittelwert	36,1176	21,0588	14,3750	15,5000	
	Median	36,0000	17,0000	9,5000	13,0000	
	Standardabweichung	12,42921	15,63838	12,42511	13,61984	
	Minimum	18,00	2,00	,00	,00	
	Maximum	59,00	50,00	47,00	49,00	
	Perzentile	25	25,5000	7,5000	6,2500	5,2500
		50	36,0000	17,0000	9,5000	13,0000
	75	45,5000	29,5000	21,5000	23,2500	

Tabelle 28: AE-QoL von 39 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach Geschlecht (w=22;m=17)

4.9.7 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Der HADS wurde bei 52 Patienten zu 4 Zeitpunkten neben den anderen Scores bestimmt. Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ist ein Screening-Fragebogen, der Hinweise auf Angststörungen und Depressionen liefert. Der HADS-Test ist in zwei Bereiche aufgeteilt, jeweils für Angst und Depressionen.

Die statistische Auswertung durch T-Tests für abhängige Stichproben und grafisch über Box-Plots zeigt bei der Auswertung des HADS im Verlauf eine statistisch relevante ($p < 0,001$) Verbesserung von T1 zu T3.

Bei den Messwerten von 52 Patienten lässt sich eine statistisch relevante Reduktion des HADS bestätigen. Der Median betrug initial 21 Punkte. Im Verlauf sank der Median nach Omalizumab-Erstgabe auf 19 Punkte. Dies zeigt im Verlauf eine Reduktion des HADS.

P-WERTE	T1	T2	T3
HADS			
T2	0,09		
T3	0,00	0,402	
T4	0,00	0,98	0,47

Tabelle 29: Kreuztabelle mit P-werten des T-Test vom HADS bei 52 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)
Statistiken

	HADS T1	HADS T2	HADS_D T3	HADS_D T4
N Gültig	52	52	50	47
Fehlend	5	5	7	10
Mittelwert	20,7500	19,6346	19,2400	19,0000
Median	21,0000	19,0000	19,0000	19,0000
Standardabweichung	2,59619	2,67910	2,09528	2,27462
Minimum	15,00	15,00	15,00	13,00
Maximum	26,00	27,00	23,00	23,00
Perzentile 25	19,0000	18,0000	18,0000	17,0000
50	21,0000	19,0000	19,0000	19,0000
75	22,0000	22,0000	21,0000	20,0000

Tabelle 30: HADS von 52 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

4.9.7.1 Hospital Anxiety Scale (HADS-Angst)

Der HADS-Angst wurde bei 52 Patienten zu 4 Zeitpunkten neben den anderen Scores bestimmt. Die Auswertung der HADS-Angst unseres Kollektivs zeigt eine Verbesserung der ängstlichen Stimmung.

Die statistische Auswertung durch T-Tests für unabhängige Stichproben und grafisch über Box-Plots zeigt bei der Auswertung des HADS-D-Angst im Verlauf eine statistisch relevante Verbesserung der ängstlichen Stimmung.

Bei den Messwerten lässt sich eine statistisch relevante Reduktion der HADS-Angst von T1 zu T4 bestätigen. Der Median betrug initial für die Angst 9 Punkte. Im Verlauf sank der Median nach Omalizumab-Erstgabe auf 8 Punkte, dann auf 7 Punkte.

Dies zeigt im Verlauf eine Reduktion der HADS-Angst.

T-TEST:

P-WERTE	T1	T2	T3
HADS-Angst			
T2	0,00		
T3	0,00	0,654	
T4	0,00	0,84	0,165

Tabelle 31: Kreuztabelle mit P-werten des T-Test vom HADS-Angst bei 52 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4

(T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

Statistiken

	HADS_ANGST T1	HADS_ANGST T2	HADS_ANGST T3	HADS_ANGST T4
N	52	52	51	47
Fehlend	5	5	6	10
Mittelwert	9,4423	8,2885	8,1176	7,7021
Median	9,0000	8,0000	8,0000	7,0000
Standardabweichung	2,24406	2,24339	1,97633	2,00992
Minimum	6,00	5,00	5,00	3,00
Maximum	15,00	13,00	13,00	12,00
Perzentile 25	8,0000	6,0000	6,0000	6,0000
50	9,0000	8,0000	8,0000	7,0000
75	11,0000	10,0000	9,0000	9,0000

Tabelle 32: HADS-Angst von 52 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

4.9.7.2 Hospital Depression Scale (HADS-Depression)

Der HADS-Depression wurde bei 52 Patienten zu 4 Zeitpunkten neben den anderen Scores bestimmt. Die Auswertung der HADS-Depression unseres Kollektivs zeigt keine Verbesserung der depressiven Stimmung.

Die statistische Auswertung durch T-Tests für unabhängige Stichproben und grafisch über Box-Plots zeigt bei der Auswertung der HADS-Depression im Verlauf eine statistisch relevante Verschlechterung.

Bei den Messwerten lässt sich eine Zunahme des HADS-Depression Scores von Woche zu Woche bestätigen.

Der Median betrug initial für HADS-Depression 11 Punkte. Im Verlauf stieg der Median nach Omalizumab-Gabe auf 12 Punkte.

T-TEST:

P-WERTE	T1	T2	T3
HADS-Depression			
T2	0,721		
T3	0,547	0,305	
T4	0,732	0,492	0,443

Tabelle 33: Kreuztabelle mit P-werten des T-Test von der HADS-Depression bei 52 Patienten im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

Statistiken

	HADS_ DEPRESSION T1	HADS_ DEPRESSION T2	HADS_ DEPRESSION T3	HADS_ DEPRESSION T4
N Gültig	52	52	50	47
Fehlend	5	5	7	10
Mittelwert	11,3077	11,3462	11,1200	11,2979
Median	11,0000	11,5000	11,0000	12,0000
Standardabweichung	1,88428	1,64358	1,59898	1,41290
Minimum	7,00	7,00	8,00	8,00
Maximum	16,00	15,00	15,00	15,00
Perzentile 25	10,0000	10,0000	10,0000	10,0000
50	11,0000	11,5000	11,0000	12,0000
75	13,0000	12,0000	12,0000	12,0000

Tabelle 34: HADS-D-Depression von 52 Patienten im zeitlichen Verlauf von T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

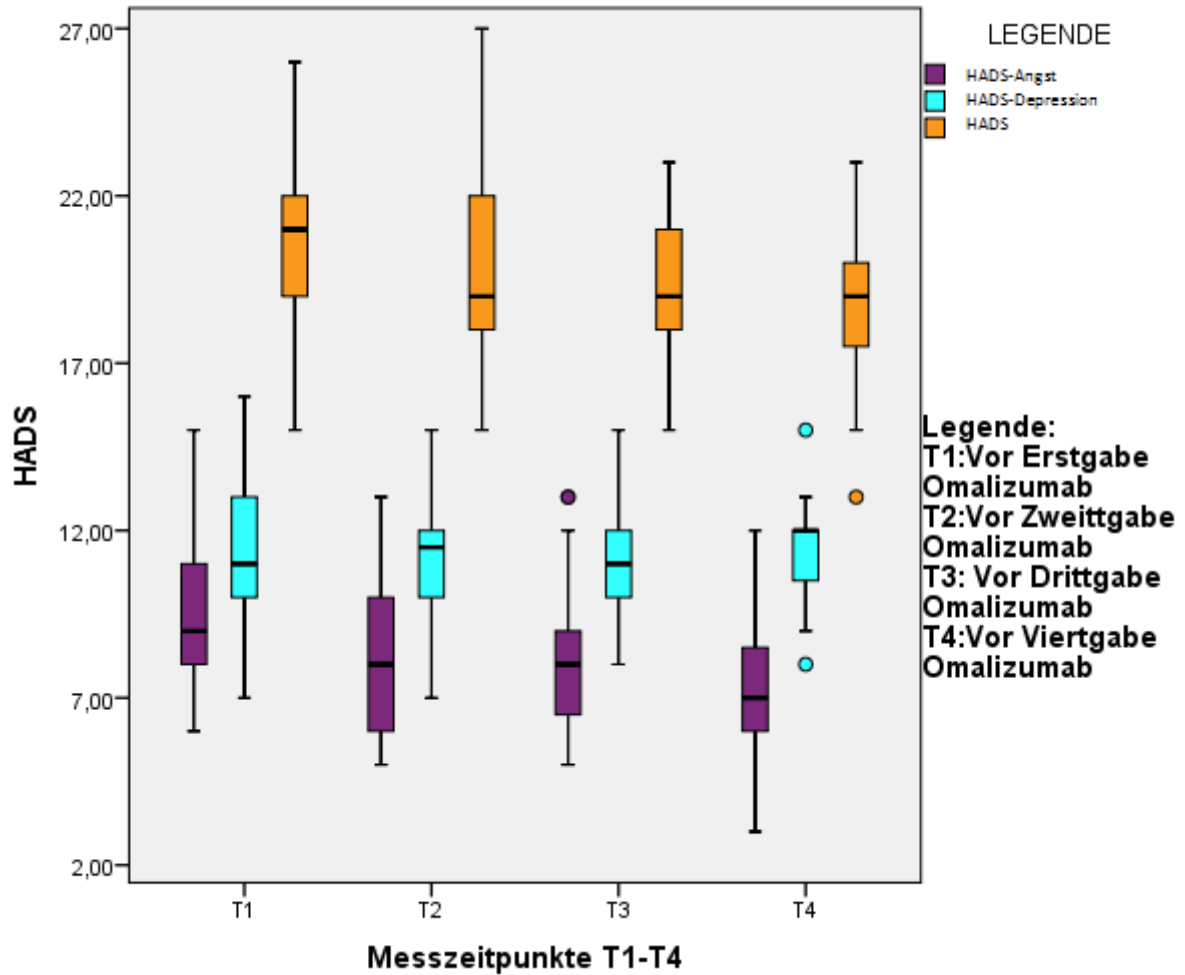


Abbildung 47: Zeitlicher Verlauf des HADS;HADS-Angst und HADS-Depression von 52 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4(T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

4.9.7.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) gesplittet nach Geschlecht

Die Befragung des HADS von 52 Patienten gesplittet nach Geschlecht wurde von 30 Frauen (58%) und 22 Männern (42%) erhoben. Die Ergebnisse des HADS nach Geschlechtern unterteilt weichen voneinander ab. Bei den weiblichen Patientinnen sank der Median von initial 21 auf 19 Punkte und blieb dort konstant, während der Median der männlichen Befragten zunächst von 20 auf 18 Punkte sank und wieder auf 19 Punkte anstieg. Insbesondere in Bezug auf HADS-Angst ergab die Befragung einen wesentlichen Unterschied. Bei den Frauen betrug der Median anfangs 10 Punkte und sank auf 8 Punkte, wo er sich stabilisierte. Der Median der Männer lag von Anfang an bei 8,5 Punkten und sank auf 7 Punkte. Die Ergebnisse der Befragung in Bezug auf der HADS-Depression ergaben keinen nennenswerten Unterschied.

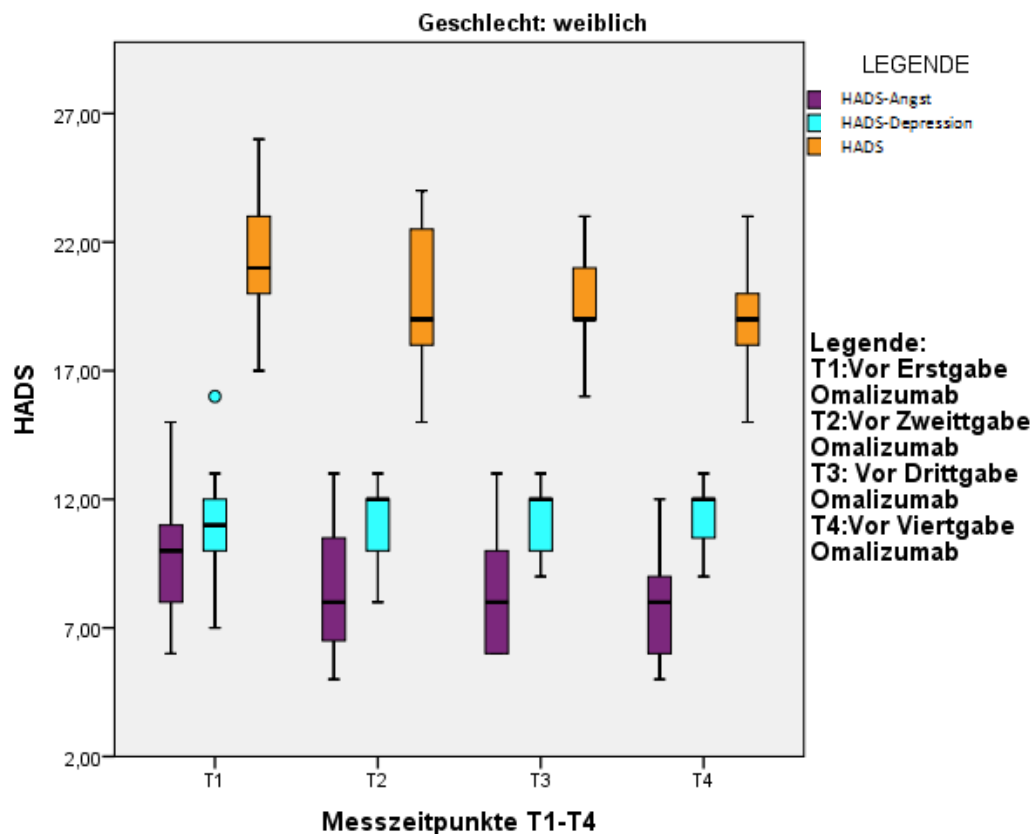


Abbildung 48: Zeitlicher Verlauf des HADS; HADS-Angst und HADS-Depression von 30 weiblichen Patienten (58%) unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

Statistiken

Geschlecht: weiblich					
N	Gültig	30	31	29	28
Fehlend		4	3	5	6
		HADS T1	HADS T2	HADS T3	HADS T4
Mittelwert		21,2000	19,7742	19,6207	19,1786
Median		21,0000	19,0000	19,0000	19,0000
Standardabweichung		2,39828	2,76538	1,76096	2,05577
Minimum		17,00	15,00	16,00	15,00
Maximum		26,00	24,00	23,00	23,00
Perzentile	25	20,0000	18,0000	19,0000	18,0000
	50	21,0000	19,0000	19,0000	19,0000
	75	23,0000	23,0000	21,0000	20,0000
		HADS_ANGST T1	HADS_ANGST T2	HADS_ANGST T3	HADS_ANGST T4
Mittelwert		10,0667	8,4839	8,2667	7,8929
Median		10,0000	8,0000	8,0000	8,0000
Standardabweichung		2,42022	2,33625	1,96404	2,00627
Minimum		6,00	5,00	6,00	5,00
Maximum		15,00	13,00	13,00	12,00
Perzentile	25	8,0000	6,0000	6,0000	6,0000
	50	10,0000	8,0000	8,0000	8,0000
	75	11,2500	11,0000	10,0000	9,5000
		HADS DEPRESSION T1	HADS DEPRESSION T2	HADS DEPRESSION T3	HADS DEPRESSION T4
Mittelwert		11,1333	11,2903	11,3448	11,2857
Median		11,0000	12,0000	12,0000	12,0000
Standardabweichung		1,79527	1,39508	1,28940	1,18187
Minimum		7,00	8,00	9,00	9,00
Maximum		16,00	13,00	13,00	13,00
Perzentile	25	10,0000	10,0000	10,0000	10,2500
	50	11,0000	12,0000	12,0000	12,0000
	75	12,2500	12,0000	12,0000	12,0000

Tabelle 35: HADS; HADS-Angst und HADS-Depression im zeitlichen Verlauf von 30 weiblichen Patienten (58%) unter Omalizumab Therapie (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

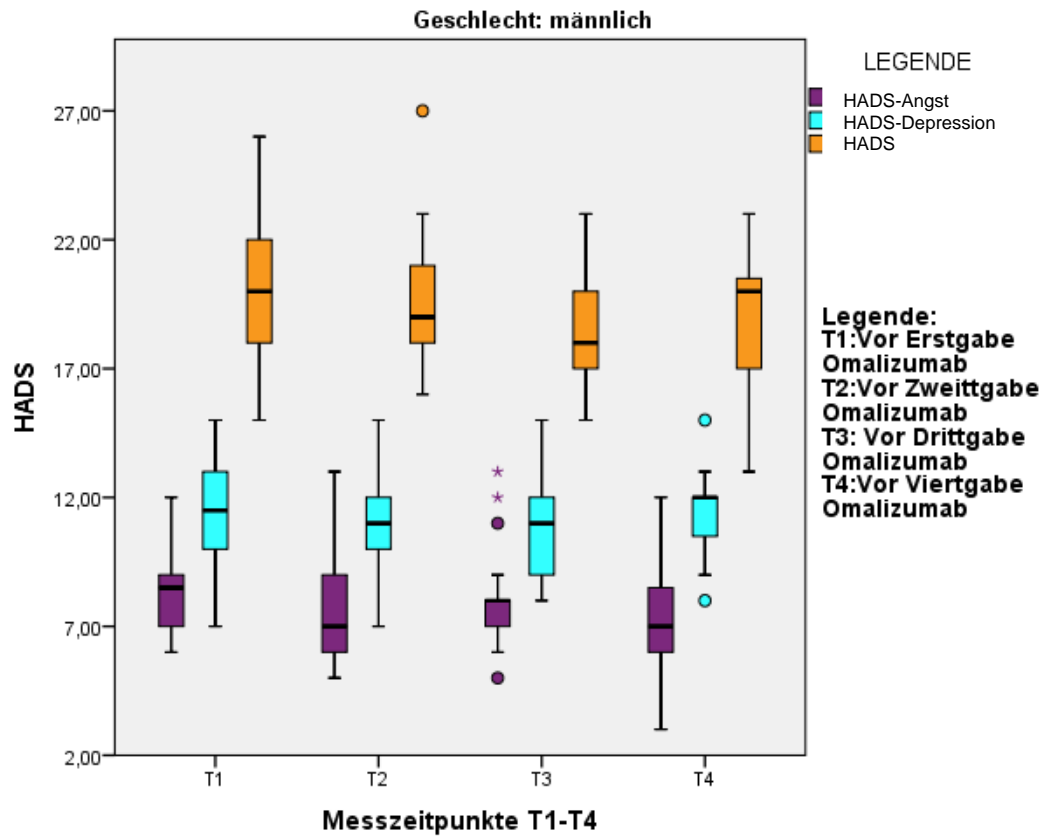


Abbildung 49: Zeitlicher Verlauf des HADS; HADS-Angst und HADS-Depression von 22 männlichen Patienten (42%) unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion)

Statistiken

Geschlecht: männlich					
N	Gültig	22	21	21	19
Fehlend		1	2	2	4
		HADS T1	HADS T2	HADS T3	HADS T4
Mittelwert		20,1364	19,4286	18,7143	18,7368
Median		20,0000	19,0000	18,0000	20,0000
Standardabweichung		2,78252	2,59945	2,43193	2,60004
Minimum		15,00	16,00	15,00	13,00
Maximum		26,00	27,00	23,00	23,00
Perzentile 25		18,0000	17,5000	17,0000	17,0000
50		20,0000	19,0000	18,0000	20,0000
75		22,0000	21,0000	20,5000	21,0000
		HADS ANGST T1	HADS ANGST T2	HADS ANGST T3	HADS ANGST T4
Mittelwert		8,5909	8,0000	7,9048	7,4211
Median		8,5000	7,0000	8,0000	7,0000
Standardabweichung		1,68068	2,12132	2,02249	2,03622
Minimum		6,00	5,00	5,00	3,00
Maximum		12,00	13,00	13,00	12,00
Perzentile 25		7,0000	6,0000	6,5000	6,0000
50		8,5000	7,0000	8,0000	7,0000
75		9,2500	9,5000	8,5000	9,0000
		HADS DEPRESSION T1	HADS DEPRESSION T2	HADS DEPRESSION T3	HADS DEPRESSION T4
Mittelwert		11,5455	11,4286	10,8095	11,3158
Median		11,5000	11,0000	11,0000	12,0000
Standardabweichung		2,01724	1,98926	1,93956	1,73374
Minimum		7,00	7,00	8,00	8,00
Maximum		15,00	15,00	15,00	15,00
Perzentile 25		10,0000	10,0000	9,0000	10,0000
50		11,5000	11,0000	11,0000	12,0000
75		13,2500	12,5000	12,0000	12,0000

Tabelle 36: HADS;HADS-Angst und HADS-Depression von 22 männlichen Patienten (42%) im zeitlichen Verlauf unter Omalizumab Therapie (T1: vor Therapie,T2-T4: vor nächster Injektion)

4.9.7.4 Hospital Anxiety (HADS-Angst) gesplittet nach Angioödemem

Die Befragung der HADS-Angst wurde von 52 Patienten ausgefüllt. Gesplittet nach Quaddeln sowie Quaddeln mit Angioödemem ergab dies eine Verteilung von 15 Patienten (29%) nur mit Quaddeln und 37 Patienten (71%) mit Quaddeln und Angioödemem. Bei beiden betrug der Median initial 9 Punkte und sank im Verlauf bei den Quaddeln auf 7 und hielt sich bei 8 Punkten. Bei Quaddeln und Angioödemem sank der Median kontinuierlich von 9 auf 8 und dann auf 7 Punkte.

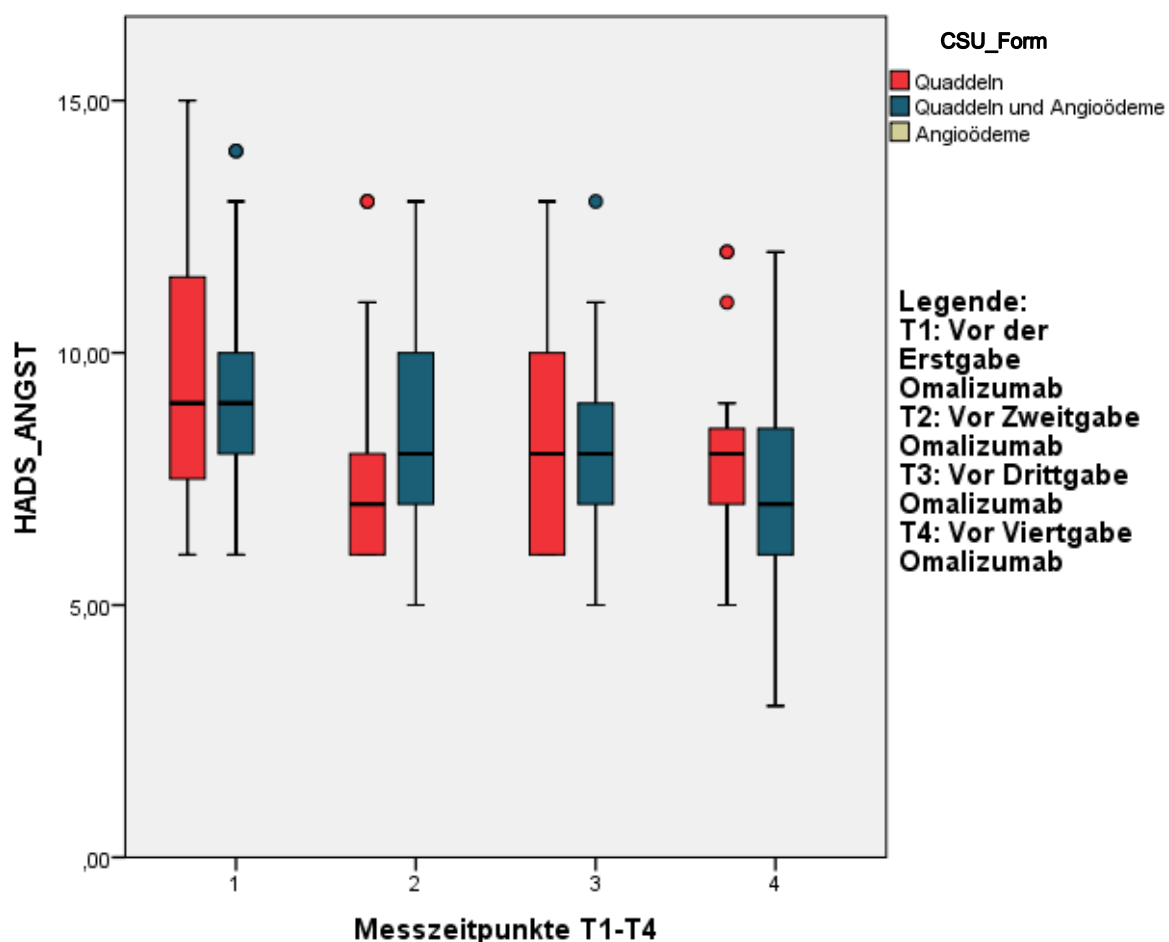


Abbildung 50: Zeitlicher Verlauf des HADS-Angst von 52 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach 37 Patienten (71%) mit CSU plus Angioödeme und 15 Patienten (29%) mit CSU ohne Angioödeme

Statistiken

V1_CSUType			T1	T2	T3	T4
			HADS_ANGST	HADS_ANGST	HADS_ANGST	HADS_ANGST
Quaddeln	N	Gültig	15	15	15	15
		Fehlend	3	3	3	3
	Mittelwert		9,6667	7,9333	8,5333	8,0667
	Median		9,0000	7,0000	8,0000	8,0000
	Standardabweichung		2,84521	2,43389	2,47463	2,12020
	Minimum		6,00	6,00	6,00	5,00
	Maximum		15,00	13,00	13,00	12,00
	Perzentile	25	7,0000	6,0000	6,0000	7,0000
		50	9,0000	7,0000	8,0000	8,0000
		75	12,0000	8,0000	11,0000	9,0000
Quaddeln Angioödeme	und N	Gültig	37	37	36	32
		Fehlend	2	2	3	7
	Mittelwert		9,3514	8,4324	7,9444	7,5313
	Median		9,0000	8,0000	8,0000	7,0000
	Standardabweichung		1,98908	2,17997	1,73937	1,96722
	Minimum		6,00	5,00	5,00	3,00
	Maximum		14,00	13,00	13,00	12,00
	Perzentile	25	8,0000	6,5000	7,0000	6,0000
		50	9,0000	8,0000	8,0000	7,0000
		75	10,5000	10,0000	9,0000	8,7500

Tabelle 37: HADS-Angst im zeitlichen Verlauf von 52 Patienten unter Omalizumab Therapie (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach 37 Patienten (71%) mit CSU plus Angioödeme und 15 Patienten (29%) mit CSU ohne Angioödeme

4.9.7.5 Hospital Depression Scale (HADS-Depression) gesplittet nach Angioödemen

Die Befragung des HADS-Depression wurde von 52 Patienten ausgefüllt. Gesplittet nach Quaddeln und Quaddeln mit Angioödemen ergab dies eine Verteilung von 15 Patienten (29%) nur mit Quaddeln und 37 Patienten (71%) mit Quaddeln und Angioödemen. Bei beiden betrug der Median initial 11 Punkte und stieg im Verlauf bei den nur Quaddeln auf 12 und hielt sich dabei. Bei Quaddeln und Angioödemen hielt sich der Median bei 11 Punkten.

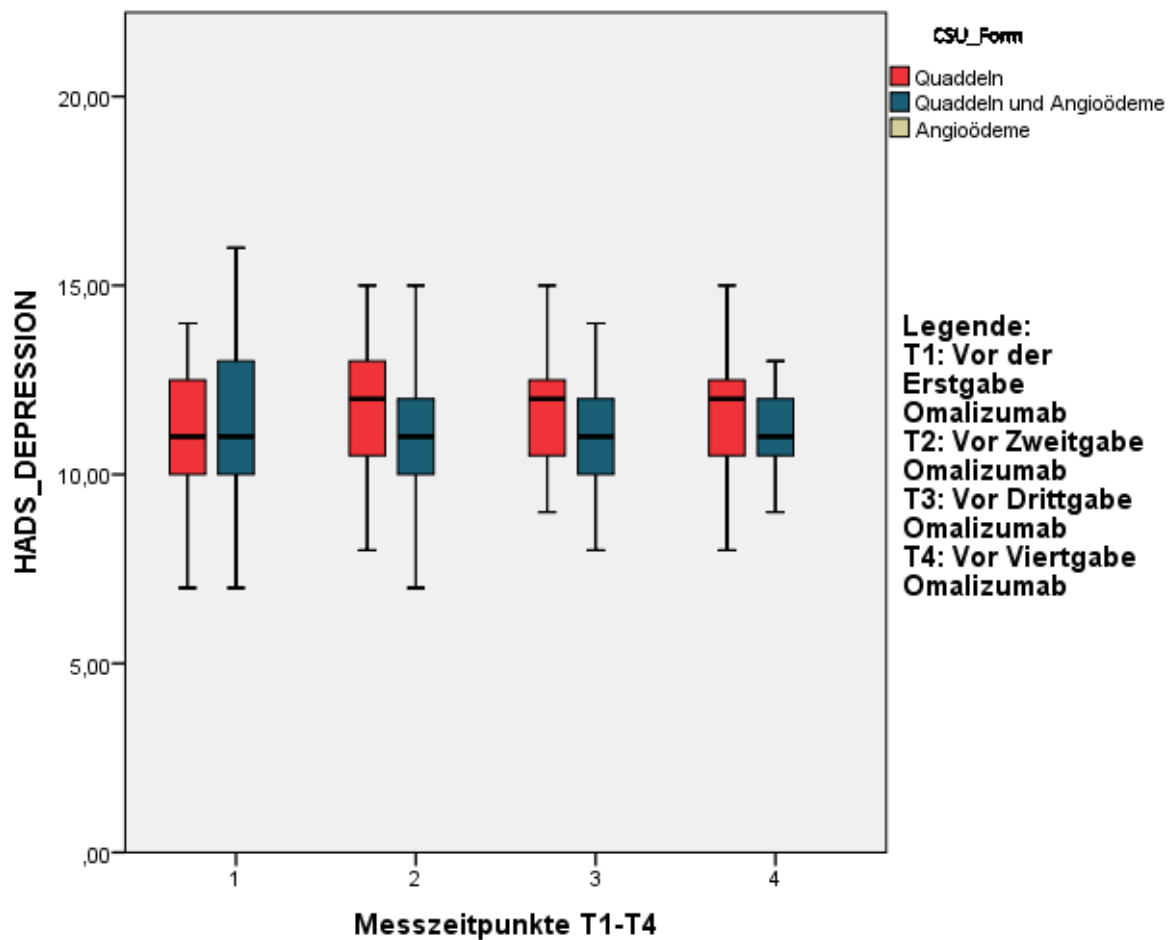


Abbildung 51: Zeitlicher Verlauf des HADS-Depression von 52 Patienten unter Omalizumab Therapie T1-T4 (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach 37 Patienten (71%) mit CSU plus Angioödeme und 15 Patienten (29%) mit CSU ohne Angioödeme

Statistiken

V1_CSUType			T1 HADS DEPRESSION	T2 HADS DEPRESSION	T3 HADS DEPRESSION	T4 HADS DEPRESSION
Quaddeln	N	Gültig	15	15	15	15
		Fehlend	3	3	3	3
	Mittelwert		11,0667	11,4667	11,5333	11,5333
	Median		11,0000	12,0000	12,0000	12,0000
	Standardabweichung		1,90738	1,92230	1,72654	1,84649
	Minimum		7,00	8,00	9,00	8,00
	Maximum		14,00	15,00	15,00	15,00
	Perzentile	25	10,0000	10,0000	10,0000	10,0000
		50	11,0000	12,0000	12,0000	12,0000
		75	13,0000	13,0000	13,0000	13,0000
Quaddeln und Angioödeme	N	Gültig	37	37	35	32
		Fehlend	2	2	4	7
	Mittelwert		11,4054	11,2973	10,9429	11,1875
	Median		11,0000	11,0000	11,0000	11,0000
	Standardabweichung		1,89237	1,54317	1,53283	1,17604
	Minimum		7,00	7,00	8,00	9,00
	Maximum		16,00	15,00	14,00	13,00
	Perzentile	25	10,0000	10,0000	10,0000	10,2500
		50	11,0000	11,0000	11,0000	11,0000
		75	13,0000	12,0000	12,0000	12,0000

Tabelle 38: HADS-Depression im zeitlichen Verlauf von 52 Patienten unter Omalizumab Therapie (T1: vor Therapie, T2-T4: vor nächster Injektion) gesplittet nach 37 Patienten (71%) mit CSU plus Angioödeme und 15 Patienten (29%) mit CSU ohne Angioödeme

5 Ergebnisdiskussion

Ziel dieser Dissertation war die Beurteilung des Ansprechens einer Add-on Therapie mit Omalizumab auf die Krankheitslast (Lebensqualität und Krankheitsaktivität) sowie die Komorbidität von Patienten mit CSU und Patienten mit CSU und zusätzlicher CInDU. Untersucht wurden mögliche Einflussparameter wie Geschlecht, Alter, BMI, Krankheitsdauer, CSU aufgeteilt nach Quaddeln und Quaddeln mit Angioödemen und CSU gegenüber CSU plus CInDU. Beurteilt wurde der Therapieerfolg mit validierten Scores wie UAS7, der UCT, der CU-Q2oL, der HADS, der DLQI und bei Patienten mit zusätzlichen Angioödemen noch der AE-QoL sowie der AAS7.

5.1 Soziodemographische Daten

Prinzipiell können alle Altersgruppen von chronischer spontaner Urtikaria betroffen sein. (80, 81) Der Altersgipfel von Patienten mit einer CSU liegt meist zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr (82-84). Wie auch in den letzten großen Analysen konnten wir zeigen, dass das Durchschnittsalter der befragten Personen, die an einer chronisch spontanen Urtikaria erkrankt sind, bei Erstdiagnose zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr liegt. Der jüngste Patient war 15 Jahre alt und der älteste Patient 82 Jahre. Das Durchschnittsalter unseres Kollektivs von 57 Patienten betrug 45,4 Jahre. (Tabelle 12) (Abbildung 20) Beim Vergleich des Altersdurchschnitts zwischen 34 Frauen (60%) und 23 Männern (40%) stellte sich dieser Unterschied als nicht signifikant dar. Das Alter bei den Männern schwankt zwischen 20 und 82 Jahren und bei den Frauen haben wir Patienten zwischen 15 und 79 Jahren.

Bei der Geschlechterverteilung ist deutlich zu erkennen, dass der weibliche Anteil unter den Befragten dominiert. Unsere Kohorte teilte sich in 34 Frauen (60%) und 23 Männer (40%). Dies zeigt eine Übereinstimmung mit den Literaturdaten, in denen der weibliche Anteil der Urtikaria-Betroffenen überwiegt. (3, 4, 8, 80, 82, 83, 85) Bislang existieren keine wissenschaftlichen Daten, die diesen Unterschied erklären könnten.

22 von den 34 Frauen (65%) haben Quaddeln und Angioödeme und 12 von 34 Frauen (35%) haben nur Quaddeln. 17 von den 23 Männern (73%) haben Quaddeln und Angioödeme und 6 von den 23 Männern (26%) haben nur Quaddeln.

Der Mittelwert des BMI betrug 26, was einen Präadipositas darstellt. Das Maximum betrug 40 und das Minimum 19 (Tabelle 12). Dies bestätigt eine erhöhte Prävalenz von Adipositas bei CSU Patienten und es bestätigt, dass Adipositas einen Zusammenhang zur Urtikaria aufweist, wie bereits bei Kinderepidemiologischen Untersuchungen gezeigt werden konnte. (86)

18 Patienten (32%) hatten nur Quaddeln, 39 Patienten (68%) Quaddeln und Angioödeme. Von den 18 Patienten nur mit Quaddeln als Symptom hatten 11 Patienten (61%) zusätzlich eine CInDU und bei den 39 Patienten mit Quaddeln und Angioödemen hatten 17 Patienten (43%) zusätzlich eine CInDU.

5.2 Krankheitsdauer

In diversen Literaturquellen wird die Erkrankungsdauer bzw. die durchschnittliche Krankheitsdauer bei CSU bis zum Therapiebeginn mit Omalizumab häufig mit vier bis fünf Jahren angegeben (83, 84, 87, 88), wobei diese Angaben auch sehr schwanken wie z.B. bei schwereren Fällen, bei gleichzeitigem Angioödem oder in Kombination mit einer induzierbaren Urtikaria. Eine der wenigen Untersuchungen wie die Studie von Gaig P et al. (2004), die die Dauer der chronischen Urtikaria in der Allgemeinbevölkerung untersucht hat, fand heraus, dass die Symptome nach 3 Monaten bei 50% aller Betroffenen abgeklungen sind. Nach 12 Monaten waren es sogar 80%. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass 11% nach über 5 Jahren immer noch erkrankt waren. (89) Die Dauer einer CSU vor der Therapie mit Omalizumab wies bei unserer Kohorte ein Minimum von zwei Monaten und ein Maximum von 34 Jahren auf. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Patienten vor Therapiebeginn mit Omalizumab betrug 27 Monate, wobei die Krankheitsdauer sehr schwankte. Weller et al. haben beschrieben, dass in allen Berichten eine große Anzahl der Betroffenen länger als ein Jahr unter Beschwerden litten; ähnliche Zahlen beschrieb Champions et al. Darüber hinaus scheint es eine bedeutsame Gruppe von Patienten zu geben, die extrem lange von der CSU betroffen ist. 10 (17%) Patienten waren bis zu unter 6 Monate betroffen. Etwa 25% der Patienten (N=15) waren unter einem Jahr betroffen, mehr als die Hälfte fast 2 Jahre und dann sprengten 10 (17%) Patienten den Rahmen, welche schon mehr als 10 Jahre von dieser Erkrankung betroffen waren. Bei Weller et al. wird berichtet, dass nur wenige Studien existieren, die die Krankheitsschwere mit der Dauer der Urtikaria in Korrelation zeigt, wie die prospektive Studie mit 139 Patienten von Toubi E. et al. (2004) und die Kohortenstudie von Valk P. van der et al. (2002) mit 544 Patienten und eine kleine Arbeitsgruppe aus Israel. Grundsätzlich wird berichtet, dass eine kürzere Krankheitsdauer mit einer mildereren Krankheitsschwere einher geht.(80)

5.3 Angioödem- Attacken

Bei 39 (68,4%) der 57 Patienten (100%) traten Quaddeln mit Angioödem auf. Die Häufigkeit des Auftretens der Angioödeme variierte stark und schwankte zwischen 1-90 Attacken in den letzten drei Monaten. 45 (78%) der 57 Patienten wiesen in den letzten drei Monaten keine bis 20 Angioödem Attacken auf. Insgesamt litten 2 (0,05%) von 57 Patienten an 80 oder 90 Episoden mit Angioödem innerhalb der letzten 3 Monate. Brehler, Randolph berichtet 2020, dass die Frequenz und Dauer der Angioödem- Attacken in der Literatur als hochgradig variabel eingestuft werden.(90)

5.4 Die unterschiedlichen Formen der Urtikaria

Die chronisch spontane Urtikaria ist definiert als das Auftreten von Quaddeln mit Juckreiz und oder Angioödemen. 18 Patienten (32%) unseres Kollektivs hatten nur Quaddeln, 39 Patienten (68%) Quaddeln und Angioödeme. Angioödeme allein wurde bei keinem Patienten beobachtet. Die Mehrheit der 57 Patienten, 39 Patienten(68%) litt unter beiden Symptomen wie bereits bei Weller et al. beschrieben war, dass 60% der Patienten nämlich die Mehrheit neben Quaddeln auch an Angioödemen leiden. (39, 80, 91, 92) Dies entspricht auch unseren Daten. Eine Untersuchung der Prognose der 3 Untergruppen von Champions et al. mit 554 Patienten aus Cambridge und Toubi et al. zeigte, dass Betroffene mit Quaddeln und Angioödemen länger unter Beschwerden leiden als Patienten mit einer isolierten Quaddelbildung. Kozel M. et al. (2001) konnten in einer prospektiven Studie mit 220 Patienten konnten in ihrer Publikation zeigen, dass CSU Patienten mit isolierten Angioödemen eine noch schlechtere Prognose der Krankheitsdauer aufweisen.(80)

5.5 CSU und CSU plus CIndU: Klassifizierung der chronischen Urtikaria

Die CSU kann allein aber auch in Kombination mit induzierbaren Urtikariasubtypen vorkommen, wobei auch mehrere CIndUs vorliegen können. (3, 4, 8, 93) Bezüglich der Urtikaria- Klassifizierung konnten sich unsere Daten hinsichtlich der CIndU nicht mit denen in der Literatur decken. Bei unserem Patientenkollektiv zeigten sich neben der CSU bei 27 Patienten (47,4 %) das Vorliegen mindestens einer weiteren Urtikaria Form. Dies zeigt eine 50/50% Verteilung.

Bei unserem Kollektiv stellte die Druckurtikaria mit 12 Patienten (21,1%) den am häufigsten vorkommenden zusätzlichen Subtyp dar, wobei die Urtikaria factitia als die am häufigsten vorkommende, induzierbare Urtikaria Form in der Literatur beschrieben wird.(28, 93) Ihre Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung wird mit 2-5 % beschrieben.(9, 94) Die restliche Verteilung unseres Kollektivs zeigte die Urtikaria factitia mit 8 Patienten (14 %), die Kälteurtikaria mit 4 Patienten (7%) und die cholinergische Urtikaria mit 3 Patienten (5,3%). Zweithäufigste Form der induzierbaren Urtikaria ist die Kälteurtikaria. Etwa 1-3% der Patienten mit chronischer Urtikaria leiden an einer Kälteurtikaria (95), bei unserem Kollektiv sind es 7% (N= 4). Fälle von cholinergischer Urtikaria werden mit Angaben von 2-6% in der Literatur gefunden (96). Auch hier zeigen wir eine ähnliche Größenordnung mit 5,3% (N=3).

5.6 Therapiemanagement der CSU

Eine symptomatische Therapie sollte nach dem von den Leitlinien empfohlenen Stufenschema erfolgen.(97) Antihistaminika der zweiten Generation stellen die Grundpfeiler der Therapie der CSU dar. Antihistaminika der 2. Generation und Omalizumab sind die einzigen derzeit zugelassenen Therapien zur Therapie der CSU. Die Therapie ist unabhängig davon, ob Quaddeln und/oder Angioödeme vorliegen. Es werden zusätzliche und bessere Behandlungen für die CSU, aber auch für CIndU benötigt.(37)

In unserem Kollektiv zeigten sich bei der Erstvorstellung viele Patienten nicht optimal therapiert, weshalb eine Add-on Therapie mit Omalizumab bei nichtansprechenden Personen auf hochdosierte Antihistaminika erfolgte.

Das gesamte Patientenkollektiv (N=57) erhielt zum Zeitpunkt der Datenerhebung vor Einleitung der Omalizumab Therapie Antihistaminika als Therapie in einer Höherdosierung bis zum Vierfachen der zugelassenen Dosis, wobei die meisten Patienten Desloratadin (23%) oder Cetirizin (16%) erhielten. 48 Patienten wurden ausschließlich mit AH (hochdosiert) und die anderen 9 Patienten additiv mit z.B. oralen Kortikosteroiden vor Beginn der Omalizumab Therapie therapiert.

Antihistaminika der 2. Generation und Omalizumab sind derzeit zugelassene Therapien und es werden zusätzliche und bessere Behandlungen für die CSU benötigt, insbesondere für CIndU.(37)

Fragebögen und Scores

5.7 Urtikaria-Aktivitäts-Score über 7 Tage (UAS7)

Eines der besten Instrumente zur Erfassung der Krankheitsaktivität der chronisch spontanen Urtikaria ist der UAS7 (3, 4, 8, 14, 27, 28, 67). Ein wesentliches Ziel dieser Dissertation war die Erfassung und Evaluation der Krankheitsaktivität unserer Patienten, welche die Wirksamkeit der Therapie mit Omalizumab mittels UAS7 subjektiv im Verlauf bewertet haben. Bei der Erhebung der Ergebnisse des UAS7 unseres Kollektivs lässt sich eine signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität unter Omalizumab Therapie im Verlauf zeigen. Die Messwerte bestätigen eine Reduktion des UAS7. Bei 5 (8%) von 57 Patienten unter Omalizumab Therapie verbesserte sich die Krankheitsaktivität nicht oder war während des Beobachtungsintervalls von 18 Wochen stabil. Sie sprachen nicht auf Omalizumab an oder zeigten nur eine geringe Verbesserung des UAS7.

Der Median fiel von anfangs 26 Punkten (1.Quartil bei 18,5 Punkten und 3.Quartil bei 35 Punkten; Min.-Max.: 0-42 Punkte) vor Injektionsbeginn, was einer hohen Krankheitsaktivität entspricht, im Verlauf nach der Omalizumab-Erstgabe bei T1 auf 16 Punkte und nach zweiter Injektion auf 9 Punkte. Zum letzten dokumentierten Injektionstag nach 18 Wochen verringerte er sich auf 5 Punkte. (1.Quartil bei 0 Punkten und 3.Quartil bei 16,5 Punkten; Min.-Max.: 0-37 Punkte). (Abb. 29). Schaut man sich die Diagramme und Boxplots der verschiedenen Injektionszeitpunkte genauer an, wird schnell deutlich, dass die Werte des UAS7 im ersten Injektionsintervall am deutlichsten sinken, was wiederum den bisherigen Ergebnissen von Studien entspricht (98), bei denen bei den meisten Patienten nach Erstgabe von Omalizumab eine schnelle Verbesserung der Krankheitsaktivität nachgewiesen werden konnte. (99) In jeder dieser Studien zeigte Omalizumab bereits in Woche zwei eine Verbesserung des UAS7 wie Kaplan et al. (2009) in einer kleinen Kohortenstudie mit 12 Patienten und Gober et al. (2008) mit 20 Patienten sowie Saini et al. (2011) in einer randomisierten internationalen Studie aus Deutschland und der UAS zeigten, während beim Asthma ein klinisch relevantes Ansprechen erst nach 12–16 Wochen zu erwarten ist. Ein vollständiges Ansprechen (komplette Beschwerdefreiheit; Urticaria Activity Score 7 [UAS7] = 0) konnte bei 24 (42%) von unseren 57 Patienten durch Omalizumab erreicht werden wie auch bei der randomisierten Zulassungsstudie von Omalizumab mit 1000 Patienten gezeigt werden konnte.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse außerhalb von Studien, das zeitliche Ansprechen einer Omalizumab Therapie mit Hilfe des UAS7. Bislang konnten keine Rückschlüsse auf das zeitliche Ansprechen eines Therapieerfolgs gezogen werden. Der UAS7 hat mehrere Einschränkungen. Er wurde bei Kindern nicht validiert und eignet sich nicht zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit CIndU. Angioödeme bei der CSU werden im UAS7 nicht erfasst.(29)

Der Median des UAS7 von insgesamt 57 Patienten (100%) sinkt bei den 34 weiblichen Patienten (60%) von 28 Punkten auf 9 Punkte und bei den 23 männlichen Patienten (40%) sinkt der Median von 25 Punkten auf 3 Punkte nach viermaliger Erhebung von T1 zu T4, was zeigt, dass es nur leichte geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. Die Scores entwickeln sich unabhängig von Alter und Geschlecht.

5.8 Spezifischer UAS7

Der spezifische UAS7 von 57 Patienten wurde als Morgen- und Abendeintrag einzeln ausgewertet. Der Morgeneintrag zeigt von T1 zu T2 eine Verbesserung. Der Median sinkt von 27 Punkten auf 15 Punkte. Der Abendeintrag zeigt auch von T1 zu T2 eine Verbesserung. Hier sinkt der Median von 29 Punkten auf 19 Punkte.

Der spezifische UAS7 zeigt insgesamt zwar eine Verbesserung, jedoch keine wesentlichen Unterschiede im Morgen oder Abendeintrag wie bereits in der multizentrischen ASSURE - STUDIE (2018) mit 600 Patienten und in einer Kohortenstudie mit 130 Patienten von Hawro et al. (2017) beschrieben wurde. Die Ergebnisse der einmal und zweimal täglich durchgeführten UAS7-Tests stimmten in hohem Maße überein, was die Verwendung beider Versionen bei der Bewertung der CSU-Aktivität unterstützt.(100, 101) Da die Ergebnisse der beiden UAS-Versionen vergleichbar sind, empfehlen wir die Verwendung des UAS7, der weniger aufwändig in der Anwendung und Auswertung ist.

Der spezifische UAS7 zeigt beim Morgen- und Abendeintrag bei den 34 Frauen (60%) wie bei den 23 Männern (40%) eine Verbesserung von T1 zu T2. Der Median des Morgeneintrags der Frauen sank von 28 Punkten auf 21 Punkte und der Median des Abendeintrags von 31 Punkten auf 23 Punkte. Der Median des Morgeneintrags der Männer sank von 24 Punkten auf 11 Punkte und der Median des Abendeintrags von 28 Punkten auf 14 Punkte. Zusammenfassend zeigt uns dies, dass die Männer morgens wie auch abends eine stärkere Verbesserung ihrer Symptome nach Omalizumab empfanden als die Frauen.

5.9 UAS7 und CU-QoL2

Beim Vergleich des UAS7 mit dem CU-QoL2 ist zu erkennen, dass sich beide gemeinsam verändern. Der Median beider Parameter sinkt und verbessert sich somit im Verlauf. Der Median des Cu-Q2oL vor der 1. Injektion betrug 52 Punkte. Im Verlauf zum Zeitpunkt T2 sank der Median nach Omalizumab Gabe auf 27 Punkte und nach der 2. Injektion (T3) auf 19 Punkte und erreichte zum letzten dokumentierten Injektionstag (T4) 20 Punkte.

Dies zeigt im Verlauf eine kontinuierliche Reduktion des CU-Q2oL und des UAS7 und somit eine kontinuierliche Verbesserung der Lebensqualität unter Omalizumab nach viermaliger Erhebung. Unsere Ergebnisse deuten, wie bei Koti et al. (2013) einer griechischen Studie mit 110 Patienten darauf hin, dass es neben der Krankheitsaktivität weitere Faktoren gibt, die für die ausgeprägte Beeinträchtigung der Lebensqualität bei CSU verantwortlich sind, und dies unterstützt die Empfehlung, sowohl die Krankheitsaktivität als auch die Lebensqualität bei CSU-Patienten zu bewerten und zu überwachen, was unsere Daten auch zeigen. Es erscheint somit sinnvoll, beide Parameter zu bestimmen.(102)

Baiardini et al. zeigten (2019) in ihrer Studie mit 130 Patienten aus der CUPP-Studie, dass kleine Veränderungen im CU-Q2oL von nur 3 Punkten schon relevant für die Bestimmung der Lebensqualität sind und forderten andere auf, weiter in diesem Rahmen zu forschen und zu klären, inwieweit es eine Verbindung des UAS und/oder UCT in Zusammenhang mit der Veränderung der Lebensqualität gibt.(103)

5.10 Urtikaria-Aktivitäts-Score über 7 Tage (UAS7) nach CSU und CSU plus CIndU

Der Median des UAS7 von 57 Patienten sinkt bei den 29 Patienten mit CSU (51%) von 25 Punkten nach Omalizumab-Erstgabe auf 16 Punkte und nach Zweitgabe auf 10,5 Punkte und zum Zeitpunkt T4 auf 11 Punkte. Bei den 28 Patienten mit CSU plus CIndU (49%) sinkt der Median nach Omalizumab-Erstgabe von 27 Punkten auf 16 Punkte und nach Zweitgabe auf 5,5 Punkte und zum Zeitpunkt T4 auf 5 Punkte. Der UAS7 sinkt bei beiden Gruppen initial gleich, aber bei CSU Patienten plus CIndU ist die Reduktion im Verlauf stärker ausgeprägt. In zweier prospektiver Phase-2- Studien der Charité in Berlin (2017) und Maurer et al (2017) in einer randomisierten Studie mit 61 Patienten und Metz et al (2017) mit 31 Patienten aus 3 Studienzentren zeigen alle die gute Wirksamkeit von Omalizumab bei CSU plus CIndU, jedoch beurteilten alle Studien die Wirksamkeit nicht mit dem UAS7.(92)

Wie unsere Daten auch zeigen, eignet sich der UAS7 nicht zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit solitärer CIndU, weil es nicht die tatsächliche Last der CSU Patienten plus CIndU widerspiegelt.(29)

Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit CIndU können neu entwickelte Tests wie die CIndU-spezifischen Krankheitsaktivitäts-Scores verwendet werden, die validiert werden sollen. Krankheitsaktivitäts-Scores für CIndU berücksichtigen die tatsächliche tägliche Exposition der Patienten gegenüber relevanten Auslösern (Triggerschwelltest). CIndU-spezifische Fragebögen zur Lebensqualität sind für einige CIndUs verfügbar, z. B. der Cholinergic Urticaria Quality of Life Questionnaire für cholinerge Urtikaria oder der ColdUAS für die Kälteurtikaria und der SDAS für symptomatischen Dermografismus(97), aber nicht für alle. Die Krankheitskontrolle bei Patienten mit CIndU kann weiterhin mit dem UCT gemessen werden.(37)

5.11 Urtikaria-Kontroll-Test (UCT)

Ein wesentliches Ziel dieser Dissertation war auch die Erfassung und Evaluation der Krankheitskontrolle unserer Patienten, welche die Wirksamkeit der Therapie mit Omalizumab mittels UCT subjektiv im Verlauf bewertet haben. Ein Instrument zur Erfassung der Krankheitskontrolle der chronisch spontanen Urtikaria ist der UCT.

Bei der Erhebung der Ergebnisse des UCT unseres Kollektivs lässt sich eine Verbesserung der Krankheitskontrolle analog zu UAS7 zeigen. Als Messwert lässt sich ein Anstieg des UCT von Woche zu Woche bestätigen. Bei 4 von 57 (7%) Patienten unter Omalizumab Therapie verbesserte sich die Krankheitssituation nicht oder hielt sich stabil. Sie sprachen nicht auf Omalizumab an oder zeigten nur eine geringe Verbesserung des UCT. Ein großer Vorteil des UCT ist aber, dass er am selben Tag der Injektion ausgefüllt wird, womit wir eine konkrete Aussage mit nur vier Fragen über den momentanen Krankheitsstatus des Patienten sofort erhalten.

Der Median stieg von anfangs 4 Punkten (1.Quartil bei 1 Punkt und 3.Quartil bei 6 Punkten; Min.-Max.: 0-13 Punkte) vor Injektionsbeginn auf 10 Punkte und nach der zweiten Injektion auf 11 Punkte (T3) und erreichte bis zum letzten dokumentierten Injektionstag 12 Punkte (1.Quartil bei 8 Punkten und 3.Quartil bei 15 Punkten; Min.-Max.: 0-15 Punkte), was einer adäquaten Urtikaria Kontrolle im Vergleich zur globalen AWARE -Studie (2018) mit 1032 Patienten entspricht.(92, 99) Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse außerhalb von Studien, dass unter der Omalizumab Therapie eine Krankheitskontrolle und Real life Bedingungen zu erreichen sind. Das Ziel einer kompletten Kontrolle der Beschwerden laut den aktuellen Leitlinien konnte in kurzer Zeit erreicht werden. Einschränkend ist, dass die erhobenen Parameter über eine subjektive Beurteilung der Patienten erhoben werden, allerdings gibt es bislang keine alleinigen objektiven Parameter bei der Beurteilung der CU.

Der UCT korreliert stark mit dem UAS und weist eine hohe Validität und Zuverlässigkeit auf und identifiziert mit hoher Genauigkeit Patienten mit unzureichend kontrollierter Erkrankung, einschließlich CIndU. Eine Version für Kinder ist noch nicht verfügbar.(29)

Der UCT von 57 Patienten gesplittet nach Geschlecht (weiblich/männlich) zeigt einen Unterschied bei der Verbesserung im Verlauf. Der Median stieg bei den 34 Frauen (60%) von 4 Punkten auf 9 Punkte nach Erstgabe und auf 11 Punkte zum Zeitpunkt T4 und bei den 23 Männern (40%) stieg der UCT von 4 auf 12 Punkte und hielt sich zum Zeitpunkt T4 bei 13 Punkten. Im Verlauf hält sich der Anstieg bei beiden Geschlechtern konstant, was zeigt, dass es keine geschlechtsspezifischen Veränderungen gibt.

Lebensqualität

5.12 Fragebogen über die Lebensqualität (Cu-Q2oL)

Der Cu-Q2oL ist der erste krankheitsspezifische Fragebogen zur Bestimmung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria. (104) Der CU-Q2oL kann sowohl zur Bestimmung der allgemeinen Belastung bei chronischer spontaner Urtikaria als auch zur Überprüfung der Effektivität einer Behandlung verwendet werden und kann somit zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria verwendet werden.(104)

Die Analyse des Cu-Q2oL unseres Kollektivs zeigt eine Verbesserung der Lebensqualität. Bei allen 57 Patienten (100%) konnte eine Reduktion des CU-Q2oL gezeigt werden.

Der Median sank von anfangs 52 Punkten (1.Quartil bei 42 Punkt und 3.Quartil bei 64 Punkten; Min.-Max.: 21-82 Punkte) vor Injektionsbeginn nach Omalizumab Gabe auf 27 Punkte und nach der 2. Injektion auf 19 Punkte und erreichte zum letzten dokumentierten Injektionstag T4 20 Punkte (1.Quartil bei 11 Punkten und 3.Quartil bei 30 Punkten; Min.-Max.: 1-66 Punkte). Im Verlauf kam es zu einer kontinuierlichen Reduktion nach viermaliger Erhebung und somit einer mäßigen Einschränkung der Lebensqualität. Dies zeigt im Verlauf eine kontinuierliche Reduktion des CU-Q2oL und somit eine kontinuierliche Verbesserung der Lebensqualität unter Omalizumab nach viermaliger Erhebung an.

Beim Vergleich des UAS7 mit dem CU-QoL2 erkennt man, dass der CU-Q2oL sich mit dem UAS7 gemeinsam verändert. Der Median beider Parameter sinkt im Verlauf und zeigt somit eine Verbesserung. Der Gesamtscore des CU-Q2oL korrelierte stärker mit dem UAS7 als mit dem DLQI, was eine Studie von Mauer et al. (2011) mit 51 Patienten zeigte.(105) Wir empfehlen, dass sowohl der UAS7- als auch die CU-Q2-oL zumindest zu Beginn zur Beurteilung des Ansprechens der Patienten auf die Therapie verwendet werden sollten.

Der Großteil unserer Patienten war anamnestisch vom Pruritus (Pruritus) geplagt. Außerdem zeigen die Ergebnisse des Fragebogens die Belastung im Alltag sowie nächtliche Schlafstörungen und zunehmende Müdigkeit mit Konzentrationsschwierigkeiten am Tag. CSU-Patienten zeigen eine größere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Psoriasis-Patienten, was eine Querschnittsanalyse von Balp et al. (2017) mit 769 CSU- und 7857 Psoriasis-Patienten zeigte.(106)

Baiardini et al. belegten (2005) mit 125 Patienten, dass der CU-Q2oL spezifisch genug ist, um als valides Instrument zur Ermittlung der relativen Bewertung der Lebensqualität bei CSU Patienten zu dienen.(104)

Der CU-Q2oL wurde entwickelt, um die CSU-spezifische Beeinträchtigung der Lebensqualität zu erfassen und ist in den Leitlinien als das Messinstrument für die Lebensqualität bei CSU Patienten empfohlen.(52)

Der CU-Q2oL trifft auf Grenzen für die Bewertung der Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Angioödemen und es gibt keine Version für die Anwendung bei Kindern. Außerdem ist es nicht für CIndU geeignet.(29)

5.13 Fragebogen über Lebensqualität bei CSU (CU-Q2oL) gesplittet nach Geschlecht (w/m)

In der Studie von Mlynek et al. (2009) mit 157 Patienten (52) zur Validierung der deutschen Version des CU-Q2oL waren es die Frauen, die stärker von Pruritus betroffen waren. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass sich sowohl weibliche als auch männliche Studienteilnehmer in ihrer Lebensqualität ähnlich eingeschränkt fühlten. Ein signifikanter Unterschied konnte weder in der Geschlechterverteilung noch in der Altersverteilung festgestellt werden.

5.14 Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index (DLQI)

Die krankheitsspezifische Lebensqualität von Patienten mit einer chronischen Hauterkrankung wurde mit Hilfe vom DLQI (Dermatology Life Quality Index) gemessen. Es ist ein valides und zuverlässiges Messinstrument, mit denen die Einschränkung, die die Patienten in den letzten 7 Tagen durch ihre Hauterkrankung erfahren haben, beurteilt werden soll.(107) Der DLQI erfasst die psychosozialen Auswirkungen chronischer Hauterkrankungen auf verschiedene Lebensbereiche, wie tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit/Schule, persönliche Beziehungen sowie Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag.(107) Der DLQI wurde bei 57 Patienten zu zwei Zeitpunkten neben den anderen Scores bestimmt. Bei 3 (5%) von 57(5%) Patienten unter Omalizumab Therapie verbesserte sich die Lebensqualität nicht oder hielt sich stabil.

Der Median sank von anfangs 15 Punkten (1.Quartil bei 10 Punkt und 3.Quartil bei 21 Punkten; Min.-Max.: 1-27 Punkte) vor Injektionsbeginn nach Omalizumab-Erstgabe auf 5 Punkte. (1.Quartil bei 2 Punkten und 3.Quartil bei 11 Punkten; Min.-Max.: 0-21 Punkte). Im Verlauf kam es zu einer kontinuierlichen Reduktion nach zweimaliger Erhebung und somit einer mäßigen Einschränkung der Lebensqualität. Wie man erkennen kann, ist der Score kongruent zu publizierten Studien.(107)

Dieses Instrument ist zwar gut geeignet, um die Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit CSU mit der von Patienten mit anderen Krankheiten zu vergleichen, sie liefert jedoch keine Informationen über CSU-spezifische Aspekte der Beeinträchtigung der Lebensqualität zitiert von Maurer et al beim Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020.(29) Weiterhin sind nicht alle 10 Fragen für alle Patienten relevant, was die Ergebnisinterpretation verzerrt.

Gesplittet nach Geschlecht zeigte die Entwicklung des DLQI im Verlauf unter Omalizumab Therapie eine Verbesserung in beiden Gruppen ohne nennenswerte Unterschiede.

Hiernach waren in unserer Studie die Frauen in ihrer Lebensqualität nicht stärker beeinträchtigt als die Männer. Laut unseren DLQI-Ergebnissen fühlten sich alle Personen gleich stark durch die Urtikaria eingeschränkt.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der DLQI die Lebensqualitätsverbesserung unter der Omalizumab-Therapie hier gut erfasst hat, ohne signifikante Unterschiede im Geschlecht festzustellen. (92)

5.15 Vergleich der Fragebögen DLQI und CU-Q2oL

Bei 57 Patienten konnten beide Fragebögen ausgewertet werden. Der Median des DLQI sinkt bei den Patienten von 15 auf 5 Punkte und der Median des CU-Q2oL von 52 Punkten auf 27 Punkte nach zweimaliger Erhebung von T1 zu T2. Dies zeigt eine dreifache Reduktion vom DLQI und eine Reduktion um die Hälfte beim CU-Q2oL.

Das Alter oder Geschlecht der Patienten, das Vorhandensein oder Fehlen von Angioödemem sowie die Dauer oder Ursache des CSU hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität wie eine interdisziplinäre Interview-/Fragebogen-basierte Studie (2006) von Staubach et al. mit 100 Patienten, die in einer Dermatologie-Abteilung eines Universitätskrankenhauses behandelt wurden, zeigte.(6)

Der DLQI ist zwar gut geeignet, um die Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit CSU mit der von Patienten mit anderen Krankheiten zu vergleichen, sie liefert jedoch keine Informationen über CSU-spezifische Aspekte der Beeinträchtigung der Lebensqualität wie der CU-Q2oL, zitiert von Maurer et al beim Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020.(29)

Angioödeme

Zur Erfassung der Lebensqualität und der Krankheitsaktivität von Patienten mit einer chronischen spontanen Urtikaria mit Angioödem wurden geeignete Messinstrumente wie der AAS7 und der AE-QoL angewendet.

5.16 AAS- Angioödem-Aktivitäts-Score über 7 Tage (AAS7)

Der AAS wird wie auch der UAS zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und des Behandlungserfolgs als objektives Messinstrument herangezogen, aber nur bei Patienten mit Angioödem, was Grundvoraussetzung ist. (108)

Der AAS wurde durch unser Kollektiv an 3 Terminen erhoben und anschließend ausgewertet (T1-T3). 39 (68%) der 57 Patienten hatten neben Quaddeln auch Angioödeme.

Auch die Analyse des AAS7 unseres Kollektivs zeigt eine Verbesserung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit CSU und Angioödem. Bei 4(10%) von 39 Patienten unter Omalizumab-Therapie verbesserte sich die Krankheitsaktivität nicht oder hielt sich stabil. Sie sprachen nicht auf Omalizumab an oder zeigten nur eine geringe Verbesserung des AAS7.

Der Median sank von anfangs 39 Punkten (1.Quartil bei 21,7 Punkt und 3.Quartil bei 75 Punkten; Min.-Max.: 5-119 Punkte) vor Injektionsbeginn nach Omalizumab-Gabe auf 0 Punkte und nach der zweiten Injektion stieg er wieder auf 10 Punkte (1.Quartil bei 0 Punkten und 3.Quartil bei 52,25 Punkten; Min.-Max.: 0-105 Punkte), wobei zum Zeitpunkt T1 noch 32 Patienten und zum Zeitpunkt T2 noch 16 Patienten und zum Zeitpunkt T3 nur noch 12 Patienten unter Angioödem litten.

Aufgesplittet nach Geschlecht zeigt der AAS7 von 39 Patienten bei 22 Frauen (56%) und 17 Männer (44%) mit Quaddeln und Angioödem einen Unterschied bei der Verbesserung im Verlauf. Der AAS7 sinkt bei den Männern kontinuierlich bis auf 0 im Vergleich zu den Frauen. Zusammenfassend kann man sagen, dass der AAS7 die Krankheitsaktivität von Patienten mit Angioödem hier gut erfasst hat.

5.17 AE-QoL-Fragebogen über Lebensqualität mit wiederkehrenden Schwellungen (Angioödemen)

Auch der AE-QoL „Angioedema Quality of Life Questionnaire“ Fragebogen beinhaltet Fragen zur Erfassung der Lebensqualität und Krankheitsaktivität und zur Effektivität der Therapie von Patienten mit Angioödemen bei chronisch spontaner Urtikaria.(109-111)

Es sind Fragen über soziale Beziehungen, Müdigkeit, Stimmung, Ängste, Scham, Einfluss auf Alltag und Beruf und Schlafstörungen und Ernährung, die sich auf die Zeit der letzten 4 Wochen beziehen.

Der AE-QoL wurde bei 39 Patienten über vier Termine ausgefüllt und ausgewertet (T1-T4).

Die Analyse des AE-QoL unseres Kollektivs zeigt eine Verbesserung der Lebensqualität.

Bei 6 von 39 (15%) Patienten unter Omalizumab Therapie verbesserte sich die Lebensqualität nicht oder hielt sich stabil.

Der Median sank von anfangs 43 Punkten (1.Quartil bei 30 Punkt und 3.Quartil bei 50 Punkten; Min.-Max.: 0-59 Punkte) vor Injektionsbeginn und nach Omalizumab-Erstgabe auf 20 Punkte und schließlich auf 19 Punkte (1.Quartil bei 7 Punkten und 3.Quartil bei 29 Punkten; Min.-Max.: 0-50 Punkte), wobei zum Zeitpunkt T1 noch 32 Patienten; zum Zeitpunkt T2 noch 16 Patienten und zum Zeitpunkt T3 nur noch 12 Patienten unter Angioödemen litten. Im Verlauf kam es zu einer kontinuierlichen Reduktion nach viermaliger Erhebung und somit einer mäßigen Einschränkung der Lebensqualität. Jedoch fällt von T3 zu T4 eine erneute Verschlechterung auf.

Gesplittet nach Geschlecht ergab die Befragung von 39 Patienten keine wesentlichen Unterschiede.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der AE-QoL die Lebensqualität von Patienten mit Angioödemen hier gut, ohne jeglichen signifikanten Unterschied im Geschlecht, erfasst hat.

Insgesamt haben wir eine eindeutige Verbesserung der Lebensqualität anhand von drei Parametern wie CU-Q2oL, DLQI und AE-QoL bei Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria und Angioödemen unter der Omalizumab Therapie zeigen können.

5.18 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ist ein Screening-Fragebogen, der Hinweise auf Angststörungen (-A-) und Depressionen (-D-) liefert. Der HADS-Test liefert keine Diagnose, sondern nur eine Orientierung.

Der HADS wurde bei 52 Patienten zu vier Zeitpunkten neben den anderen Scores bestimmt.

Die Auswertung des HADS zeigt insgesamt eine leichte Verbesserung der Stimmung von Patienten mit einer chronisch spontanen Urtikaria. Bei den Messwerten lässt sich eine signifikante ($p < 0,001$) Reduktion des HADS bestätigen.

Der Median sank von anfangs 21 Punkten (1.Quartil bei 19 Punkt und 3.Quartil bei 22 Punkten; Min.-Max.: 15-26 Punkte) vor Injektionsbeginn bis zum letzten dokumentierten Injektionstag auf 19 Punkte (1.Quartil bei 17 Punkten und 3.Quartil bei 20 Punkten; Min.-Max.: 13-23 Punkte). Es kommt zu keiner deutlichen Reduktion nach der Omalizumab-Therapie.

Für die Bestimmung auffälliger Werte für Angst und Depression wurde entsprechend der Empfehlung der deutschen Version von Herrmann- Lingen und Buss 1994 (77) der Wertebereich ab 11 Punkte (Angst) bzw. 9 Punkte (Depression) festgelegt. Zigmond u. Snaith, die 1983 den HADS entwickelt haben, (78) empfehlen (gemeinsam für Angst und Depression) den Cut-off von 8 Punkten für leichte und 11 Punkten für deutliche Auffälligkeiten.

Alle Werte über diesen Cut-offs gelten als klinisch auffällig. Punkte >10 wie bei unsrem Kollektiv sind als auffällig zu bewerten.

In einer Studie von Chu et al. (2011) in Taiwan mit 167.132 Patienten konnte gezeigt werden, dass dermatologische Erkrankungen die Lebensqualität beeinträchtigen und mit psychiatrischen Störungen einhergehen.(112) Fast einer von drei CSU-Patienten hat mindestens eine psychiatrische Grunderkrankung.(112) Die Prävalenz psychiatrischer Komorbiditäten bei Patienten mit chronischer Urtikaria CSU in einer nationalen Population ist weitgehend unbekannt.(113) Die Übersichtsarbeit von Gerasimos N. Konstantinou et al. (2019) aus 25 Studien zeigte, dass in keiner Studie geklärt werden konnte, ob die psychiatrischen Störungen bereits vor dem Auftreten der CSU bestanden, und es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad und der Dauer der CSU und der psychischen Funktionsfähigkeit festgestellt. Frühere Studien haben eine hohe Prävalenz psychiatrischer Komorbiditäten bei Patienten mit chronischer Urtikaria (CU) gezeigt, wobei die Raten laut Chu et al (2011) zwischen 35% und 60% liegen. Angstzustände, Depressionen und somatoforme Störungen wurden bei Chu et al als die häufigsten psychischen Störungen bei Patienten mit CU angegeben.(113) Patienten mit CSU leiden häufiger unter psychiatrischen Störungen, was Tat et al. (2019) in einer Studie mit 50 CSU-Patienten und 60 Kontroll-Patienten zeigte.

Dies bestätigen unsere Daten ebenfalls.(114) 52 (91%) von unseren 57 Patienten haben den HADS ausgefüllt.

Gerasimos N. Konstantinou et al. (2019) konnten in ihrer Übersichtsarbeit zeigen, dass die Ergebnisse die Notwendigkeit eines multidisziplinären therapeutischen Ansatzes unterstreichen, der neben der Urtikaria-Behandlung auch die sofortige Erkennung und Behandlung möglicher psychiatrischer Störungen umfasst. Weitere Studien sind erforderlich, um festzustellen, ob psychiatrische Störungen unabhängig von der CSU auftreten oder dem Auftreten der Urtikaria folgen und ob eine psychologische oder psychiatrische Intervention zur Kontrolle der CSU beitragen kann.(112) Die Beurteilung und Behandlung der psychischen Gesundheit sollte ein wichtiger Bestandteil des CSU-Managements sein. CSU-Patienten hatten ein höheres Risiko für Angstzustände, Depressionen und Schlafstörungen und einen höheren Verbrauch an Gesundheitsressourcen im Vergleich zur gesamten Psoriasis-Patienten laut Tat et al. (6, 106)

5.19 Hospital Anxiety Scale (HADS-Angst)

Die Auswertung der HADS-Angst zeigt keine eindeutige Verbesserung der ängstlichen Stimmung von Patienten mit einer chronisch spontanen Urtikaria. Der Median sank von anfangs 9 Punkten (1.Quartil bei 8 Punkt und 3.Quartil bei 11 Punkten; Min.-Max.: 6-15 Punkte) vor Injektionsbeginn nach Omalizumab-Erstgabe auf 8 Punkte, dann bis zum letzten dokumentierten Injektionstag auf 7 Punkte (1.Quartil bei 6 Punkten und 3.Quartil bei 9 Punkten; Min.-Max.: 3-12 Punkte). Im Verlauf kam es zu einer leichten Reduktion nach viermaliger Erhebung und somit zu einer immer noch bestehenden Einschränkung von Angstzuständen durch die Erkrankung. Unsere Patienten haben mit dem Wert von 9 deutliche Ängste im Bezug ihrer CSU. Im Verlauf kam es im Beobachtungszeitraum zu keiner deutlichen Verbesserung.

5.20 Hospital Depression Scale (HADS- Depression)

Die Auswertung des HADS-D-Depression zeigt keine eindeutige Verbesserung der depressiven Stimmung von Patienten mit einer chronisch spontanen Urtikaria. Die Analyse der Messwerte des HADS-D zeigen von Untersuchungszeitpunkt zum nächsten Untersuchungszeitpunkt keine besondere Veränderung. Der Median steigt von anfangs 11 Punkten (1.Quartil bei 10 Punkt und 3.Quartil bei 13 Punkten; Min.-Max.: 7-16 Punkte) vor Injektionsbeginn bis zum letzten dokumentierten Injektionstag minimal auf 12 Punkte (1.Quartil bei 10 Punkten und 3.Quartil bei 12 Punkten; Min.-Max.: 8-15 Punkte). Auch nach viermaliger Erhebung blieb es im Verlauf bei einer Stabilität der Messwerte und es kam somit zu einer stabil anhaltenden depressiven Stimmung durch die Erkrankung mit einer chronisch spontanen Urtikaria. Tat et al. konnten zeigen, dass Depressionen bei CSU-Patienten häufiger vorkommen als bei Psoriasis Patienten.(115)

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der HADS-A in unserer Studie von suspekt auf unauffällig umschlug und sich der HADS-D im Beobachtungszeitraum in einer stabilen depressiven Stimmung hielt.

5.21 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) gesplittet nach Geschlecht

Die Befragung des HADS von 52 Patienten gesplittet nach Geschlecht wurde von 30 Frauen (58%) und 22 Männern (42%) erhoben. Beim gemeinsamen HADS sank der Median bei den weiblichen Patientinnen von initial 21 auf 19 Punkte und blieb dort konstant, während der Median der männlichen Befragten zunächst von 20 auf 18 Punkte sank und wieder auf 19 Punkte anstieg.

Insbesondere in Bezug auf HADS-Angst ergab die Befragung einen wesentlichen Unterschied. Bei den Frauen betrug der Median anfangs 10 Punkte und sank auf 8 Punkte, wo er sich stabilisierte. Der Median der Männer lag von Anfang an bei 8,5 Punkten und sank auf 7 Punkte. Die Ergebnisse der Befragung gesplittet nach Geschlecht in Bezug auf der HADS-Depression ergaben keinen nennenswerten Unterschied.

5.22 Hospital Anxiety (HADS-Angst) gesplittet nach Angioödemen

Die Befragung der HADS-Angst wurde von 52 Patienten ausgefüllt. Gesplittet nach Quaddeln und Quaddeln mit Angioödemen ergab sich eine Verteilung von 15 Patienten (29%) nur mit Quaddeln und 37 Patienten (71%) mit Quaddeln und Angioödemen. Bei beiden betrug der Median initial 9 Punkte und sank im Verlauf bei denen nur mit Quaddeln auf 7 und hielt sich bei 8 Punkten. Bei Quaddeln und Angioödemen sank der Median kontinuierlich von 9 auf 8 und dann auf 7 Punkte. Dies zeigt eine Verbesserung der Angst bei Patienten mit Angioödemen unter der Omalizumab Therapie, da die Werte alle unter dem Cut-Off-Wert liegen. Diese Erkenntnis zeigt, dass die Komorbiditäten abhängig von den Symptomen sind. Sollten diese behoben werden, dann verbessert sich die Angst wie die Studie von Huang et al. (2021) mit 2385 Studenten zeigen konnte.(116)

5.23 Hospital Depression Scale (HADS-Depression) gesplittet nach Angioödemen

Die Befragung der HADS-Depression wurde auch von 52 Patienten ausgefüllt. Gesplittet nach Quaddeln und Quaddeln mit Angioödemen ergab dies eine Verteilung von 15 Patienten (29%) nur mit Quaddeln und 37 Patienten (71%) mit Quaddeln und Angioödemen. Bei beiden betrug der Median initial 11 Punkte und stieg im Verlauf bei denen nur mit Quaddeln auf 12 und hielt sich dabei. Bei Quaddeln und Angioödemen hielt sich der Median bei 11 Punkten. Dies zeigt keine Verbesserung der Depression bei Patienten mit Angioödemen unter Omalizumab Therapie, da die Werte alle über dem Cut-Off-Wert von 10 Punkten liegen. Depressionen sind häufig bei CSU -Patienten zu finden und mit dem Symptom Angioödem hielt es sich konstant und verbesserte sich kaum.

6 Zusammenfassung

6.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE:

- Alter:** Das Durchschnittsalter unseres Kollektivs von 57 Patienten betrug 45,4 Jahre. (Tabelle 12) (Abbildung 20) Beim Vergleich des Altersdurchschnitts zwischen 34 Frauen (60%) und 23 Männern (40%) stellte sich dieser Unterschied als nicht signifikant dar.
- Geschlecht:** Bei der Geschlechterverteilung ist deutlich zu erkennen, dass der weibliche Anteil unter den Befragten dominiert. Unsere Kohorte teilte sich in 34 Frauen (60%) und 23 Männer (40%).
- BMI:** Der Mittelwert des BMI betrug 26, was einen Präadipositas darstellt. Dies zeigt eine erhöhte Prävalenz von Adipositas bei CSU-Patienten und dass Adipositas einen Zusammenhang zur Urtikaria aufweist.
- Krankheitsdauer:** Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Patienten vor Therapiebeginn mit Omalizumab betrug 27 Monate bzw. 2,2 Jahre.
- CSU-Form:** 18 Patienten (32%) unseres Kollektivs hatten nur Quaddeln, 39 Patienten (68%) Quaddeln und Angioödeme. Angioödeme allein wurden bei keinem Patienten beobachtet. Die Mehrheit der 57 Patienten, 39 Patienten (68%) litt unter beiden Symptomen.
- Angioödem-Attacken:** 45 (78%) der 57 Patienten wiesen in den letzten drei Monaten keine bis 20 Angioödem Attacken auf. Insgesamt litten 2 (0,05%) von 57 Patienten an 80 oder 90 Episoden mit Angioödem innerhalb der letzten 3 Monate.
- CSU plus CIndU:** Bei unserem Patientenkollektiv zeigten sich neben der CSU bei 27 Patienten (47,4 %) das Vorliegen mindestens einer weiteren Urtikaria Form, der Rest hatte lediglich eine reine CSU. Das bedeutet eine 50/50% Verteilung. Bei unserem Kollektiv stellte die Druckurtikaria mit 12 Patienten (21,1%) den am häufigsten vorkommenden zusätzlichen Subtyp dar.
- Medikation:** 48 Patienten (87,28%) erhielten Therapien mit oralen nsAH der 2. Degeneration. 13 Patienten (23%) erhielten Desloratadin und 9 Patienten (16%) erhielten Cetirizin. Als zweithäufigste Therapie wurde eine Systemtherapie mit oralen Kortikosteroiden bei 4 Patienten angegeben.

Fragebögen und Scores:

UAS: Der Median fiel von anfangs 26 Punkten (1.Quartil bei 18,5 Punkten und 3.Quartil bei 35 Punkten; Min.-Max.: 0-42 Punkte) vor Injektionsbeginn, was einer hohen Krankheitsaktivität entspricht und im Verlauf nach Omalizumab-Erstgabe bei T1 auf 16 Punkte und nach zweiter Injektion auf 9 Punkte. Zum letzten dokumentierten Injektionstag verringerte er sich auf 5 Punkte. (1.Quartil bei 0 Punkten und 3.Quartil bei 16,5 Punkten; Min.-Max.: 0-37 Punkte).

UAS7 aufgesplittet nach Geschlecht

Der Median des UAS7 von insgesamt 57 Patienten (100%) sinkt bei den 34 weiblichen Patienten (60%) von 28 Punkten auf 9 Punkte und bei den 23 männlichen Patienten (40%) sinkt der Median von 25 Punkten auf 3 Punkte nach viermaliger Erhebung von T1 zu T4, was zeigt, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede gibt.

UAS7 und CU-QoL2

Der Median beider Parameter sinkt und verbessert sich somit im Verlauf gemeinsam. Dies zeigt im Verlauf eine kontinuierliche Reduktion des CU-Q2oL und des UAS7 und somit eine kontinuierliche Verbesserung der Lebensqualität unter Omalizumab nach viermaliger Erhebung.

SpezifischerUAS7

Der Morgeneintrag zeigt von T1 zu T2 eine Verbesserung. Der Median sinkt von 27 Punkten auf 15 Punkte. Der Abendeintrag zeigt auch von T1 zu T2 eine Verbesserung. Hier sinkt der Median von 29 Punkten auf 19 Punkte. Der spezifische UAS7 zeigt eine Reduktion im Verlauf, aber keine wesentlichen Unterschiede im Morgen- oder Abendeintrag.

Spezifischer UAS7 aufgesplittet nach Geschlecht

Der spezifische UAS7 zeigt beim Morgen- und Abendeintrag bei den 34 Frauen(60%) wie bei den 23 Männern (40%) eine Verbesserung von T1 zu T2. Der Median des Morgeneintrags der Frauen sank von 28 Punkten auf 21 Punkte und der Median des Abendeintrags von 31 Punkten auf 23 Punkte. Der Median des Morgeneintrags der Männer sank von 24 Punkten auf 11 Punkte und der Median des Abendeintrags von 28 Punkten auf 14 Punkte. Zusammenfassend zeigt uns dies, dass die Männer morgens wie auch abends eine stärkere Verbesserung ihrer Symptome nach Omalizumab empfanden als die Frauen.

Urtikaria-Aktivitäts-Score über 7 Tage (UAS7) nach CSU und CSU plus CIndU

Der Median des UAS7 von 57 Patienten sinkt bei den 29 Patienten mit CSU (51%) von 25 Punkten nach Omalizumab-Erstgabe auf 16 Punkte und nach Zweitgabe auf 10,5 Punkte und zum Zeitpunkt T4 auf 11 Punkten. Bei den 28 Patienten mit CSU plus CIndU (49%) sinkt der Median nach Omalizumab-Erstgabe von 27 Punkten auf 16 Punkte und nach Zweitgabe auf 5,5 Punkte und zum Zeitpunkt T4 auf 5 Punkte. Der UAS7 sinkt bei beiden Gruppen initial gleich, aber bei CSU Patienten plus CIndU sinkt er im Verlauf drastischer im Vergleich zu vorangehenden Analysen und Daten.

UCT: Der Median stieg von anfangs 4 Punkten (1.Quartil bei 1 Punkt und 3.Quartil bei 6 Punkten; Min.-Max.: 0-13 Punkte) vor Injektionsbeginn auf 10 Punkte und nach der zweiten Injektion auf 11 Punkte (T3) und erreichte bis zum letzten dokumentierten Injektionstag 12 Punkte (1.Quartil bei 8 Punkten und 3.Quartil bei 15 Punkten; Min.-Max.: 0-15 Punkte), was einer adäquaten Urtikaria Kontrolle entspricht, wodurch eine schnelle Verbesserung der Krankheitskontrolle nachgewiesen werden konnte. Der Urtikaria-Kontroll-Test (UCT) gesplittet nach Geschlecht (w/m) zeigt, dass es keine geschlechtsspezifischen Veränderungen gibt.

CU-Q2ol: Der Median sank von anfangs 52 Punkten (1.Quartil bei 42 Punkt und 3.Quartil bei 64 Punkten; Min.-Max.: 21-82 Punkte) vor Injektionsbeginn nach Omalizumab Gabe auf 27 Punkte und nach der 2. Injektion auf 19 Punkte und erreichte zum letzten dokumentierten Injektionstag T4 20 Punkte (1.Quartil bei 11 Punkten und 3.Quartil bei 30 Punkten; Min.-Max.: 1-66 Punkte). Ein signifikanter Unterschied konnte weder in der Geschlechterverteilung noch in der Altersverteilung festgestellt werden.

DLQI: Der Median sank von anfangs 15 Punkten (1.Quartil bei 10 Punkt und 3.Quartil bei 21 Punkten; Min.-Max.: 1-27 Punkte) vor Injektionsbeginn nach Omalizumab- Erstgabe auf 5 Punkte. (1.Quartil bei 2 Punkten und 3.Quartil bei 11 Punkten; Min.-Max.: 0-21 Punkte). Der DLQI hat die Lebensqualitätsverbesserung unter Omalizumab-Therapie hier gut ohne signifikante Unterschiede im Geschlecht erfasst.

Vergleich der Fragebögen DLQI und CU-Q2oL

Bei 57 Patienten konnten beide Fragebögen ausgewertet werden. Der Median des DLQI sinkt bei den Patienten von 15 auf 5 Punkte und der Median des CU-Q2oL von 52 Punkten auf 27 Punkte nach zweimaliger Erhebung von T1 zu T2. Dies zeigt eine dreifache Reduktion vom DLQI und eine Reduktion um die Hälfte beim CU-Q2oL.

AAS: Der Median sank von anfangs 39 Punkten (1.Quartil bei 21,7 Punkt und 3.Quartil bei 75 Punkten; Min.-Max.: 5-119 Punkte) vor Injektionsbeginn nach Omalizumab-Gabe auf 0 Punkte und nach der zweiten Injektion stieg er wieder auf 10 Punkte (1.Quartil bei 0 Punkten und 3.Quartil bei 52,25 Punkten; Min.-Max.: 0-105 Punkte), wobei zum Zeitpunkt T1 noch 32 Patienten und zum Zeitpunkt T2 noch 16 Patienten und zum Zeitpunkt T3 nur noch 12 Patienten Angioödeme aufwiesen.

Angioödem-Aktivitäts-Score (AAS) gesplittet nach Geschlecht(w/m)

Zusammenfassend kann man sagen, dass der AAS die Krankheitsaktivität von Patienten mit Angioödem hier gut mit einem signifikanten Unterschied im Geschlecht erfasst hat.

AE-QoL: Der Median sank von anfangs 43 Punkten (1.Quartil bei 30 Punkt und 3.Quartil bei 50 Punkten; Min.-Max.: 0-59 Punkte) vor Injektionsbeginn und nach Omalizumab-Erstgabe auf 20 Punkte und schließlich auf 19 Punkte (1.Quartil bei 7 Punkten und 3.Quartil bei 29 Punkten; Min.-Max.: 0-50 Punkte), wobei zum Zeitpunkt T1 noch 32 Patienten und zum Zeitpunkt T2 noch 16 Patienten und zum Zeitpunkt T3 nur noch 12 Patienten unter Angioödem litten. Im Verlauf kam es zu einer kontinuierlichen Reduktion nach viermaliger Erhebung und somit zu einer mäßigen Einschränkung der Lebensqualität. Jedoch fällt von T3 zu T4 eine Verschlechterung auf.

AE-QoL gesplittet nach Geschlecht (w/m)

Zusammenfassend kann man sagen, dass der AE-QoL die Krankheitsaktivität von Patienten mit Angioödem hier gut erfasst hat, mit einem signifikanten Unterschied im Geschlecht.

HADS-(A/D): Der Median sank von anfangs 21 Punkten (1.Quartil bei 19 Punkt und 3.Quartil bei 22 Punkten; Min.-Max.: 15-26 Punkte) vor Injektionsbeginn bis zum letzten dokumentierten Injektionstag auf 19 Punkte (1.Quartil bei 17 Punkten und 3.Quartil bei 20 Punkten; Min.-Max.: 13-23 Punkte). Es kommt zu keiner deutlichen Reduktion. nach Omalizumab-Therapie. Patienten mit CSU leiden häufig unter psychiatrischen Störungen, was unsere Daten bestätigen. Zusammenfassen kann man sagen, dass der HADS-A in unserer Studie von suspekt auf unauffällig umschlug und der HADS-D sich in einer stabilen depressiven Stimmung hielt.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) gesplittet nach Geschlecht

Die Ergebnisse der Befragung gesplittet nach Geschlecht in Bezug auf der HADS-Depression ergaben keinen nennenswerten Unterschied. Insbesondere in Bezug auf HADS-Angst ergab die Befragung einen wesentlichen Unterschied. Bei den Frauen betrug der Median anfangs 10 Punkte und sank auf 8 Punkte, wo er sich stabilisierte. Der Median der Männer lag von Anfang an bei 8,5 Punkten und sank auf 7 Punkte.

Hospital Anxiety (HADS-Angst) gesplittet nach Angioödemen

Bei beiden betrug der Median initial 9 Punkte und sank im Verlauf bei den Personen nur mit Quaddeln auf 7 und hielt sich bei 8 Punkten; bei Quaddeln und Angioödemen sank der Median kontinuierlich von 9 auf 8 und dann auf 7 Punkte. Dies zeigt eine Verbesserung der Angst bei Patienten mit Angioödemen unter Omalizumab Therapie, da die Werte alle unter dem Cut-Off-Wert liegen.

Hospital Depression Scale (HADS-Depression) gesplittet nach Angioödemen

Bei beiden betrug der Median initial 11 Punkte und stieg im Verlauf bei den Personen nur mit Quaddeln auf 12 und hielt sich dabei; bei Quaddeln und Angioödemen hielt sich der Median bei 11 Punkten. Dies zeigt keine Verbesserung der Depression bei Patienten mit Angioödemen unter Omalizumab Therapie, da die Werte alle über dem Cut-Off-Wert von 10 Punkten liegen. Depressionen sind häufig bei CSU -Patienten zu finden und mit dem Symptom Angioödem hält es sich konstant und verbessert sich kaum

Zusammenfassend bestätigt unsere Studie somit den schnellen Wirkungseintritt von Omalizumab und somit die rasche Verbesserung der Krankheitskontrolle und Symptomkontrolle unter Omalizumab-Therapie bei Patienten mit einer chronisch spontanen Urtikaria.

6.2 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund:

Die chronische spontane Urtikaria ist eine häufig auftretende Erkrankung, deren Therapie sich bei mittelschwer bis schwer Betroffenen schwierig gestaltet. Die Erkrankung geht mit einem hohen Leidensdruck und einer hohen Einschränkung der Lebensqualität einher. Zu Beginn dieser Dissertation gab es nicht ausreichend wissenschaftliche Daten zur Therapie der chronischen spontanen Urtikaria im Real Live Setting. Das Biologikum Omalizumab ist eine seit einigen Jahren leitliniengerechte Therapieoption für Patienten mit hohem Leidensdruck und unzureichendem Ansprechen auf hochdosierte Antihistaminika bei der chronisch spontanen Urtikaria.

Zielsetzung:

Das Ziel der vorliegenden Arbeit und unserer Untersuchung war die Erfassung und Bewertung der Krankheitslast mit Bestimmung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, die Darstellung der Krankheitsaktivität und die Bedeutung der Therapie und des Therapieerfolges bei Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria mit oder ohne Angioödemem und mit oder ohne induzierbare Urtikaria.

Methodik:

Die Datenerhebung von 57 Patienten erfolgte im Rahmen einer Patientenbefragung, bei der mit Hilfe von einem ausführlichen Fragebogen Patienten mit einer chronisch spontanen Urtikaria unter Omalizumab-Therapie befragt wurden. Als erstes wurden zunächst soziodemographische Daten und Daten zu medikamentösen Vortherapien, Erstdiagnosen, Dauer der CSU und Komorbidität als Basis für eine gute Anamnese abgefragt. Die Wirksamkeit der Therapie und des Therapieerfolgs wie auch der Verlauf der Krankheitsaktivität wurden mit zwei international validierten Messinstrumenten wie dem Urtikaria-Aktivitätsscore (UAS) und dem Urtikaria-Kontroll-Test (UCT) analysiert. Die Lebensqualität wurde mithilfe vom DLQI, CU-Q2oL und dem AE-QoL bei Patienten mit Angioödemem erfasst. Additiv gab es einen Fragebogen zum HADS. Der AAS und AE-QoL wurde nur bei Patienten mit Angioödemem erhoben.

Ergebnisse:

Es wurden 57 Patienten in die Befragung eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Probanden lag bei 45 Jahren, wobei der Anteil der weiblichen Teilnehmerinnen überwog. Die Krankheitsdauer vor der Omalizumab-Therapie betrug im Durchschnitt etwa 2 Jahre. Alle Patienten erhielten eine leitliniengerechte Therapie mit nsAH der 2. Generation mit einem Updosing. Über 68% der Patienten zeigten eine chronisch spontane Urtikaria mit Angioödem. Rund die Hälfte der Patienten litt zusätzlich an einer chronisch induzierten Urtikaria (CIndU). Die Schwere der Beeinträchtigung der Lebensqualität war anhand der vorliegenden Daten unabhängig von Alter oder Geschlecht. Mit der Erfassung der Krankheitsaktivität plus Lebensqualität konnte gezeigt werden, dass sich die Krankheitslast von Patienten mit einer chronisch spontanen Urtikaria unabhängig von Subtyp der Erkrankung oder der Krankheitsaktivität (Urtikaria und/ohne Angioödem) mit der Omalizumab-Therapie überzeugend verbessern lässt. Es konnte gezeigt werden, dass binnen kurzer Zeit die Krankheitsaktivität und Krankheitskontrolle signifikant verbessert wurde.

Schlussfolgerung:

Insgesamt konnte mit der vorliegenden Arbeit die Erkenntnis hervorgebracht werden, dass die chronische spontane Urtikaria ein häufiges und ernstzunehmendes Krankheitsbild darstellt, welches große Herausforderungen in der Diagnostik und Therapie an den behandelnden Arzt stellt. Zudem stellte sich heraus, dass Omalizumab eine wirksame und gut verträgliche Add-on Therapieoption bei Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle durch Antihistaminika darstellt. Um die Lebensqualität und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung weiter zu verbessern, ist das Beachten und Befolgen der aktuellen internationalen medizinischen Leitlinien von enormer Bedeutung.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Daten der Doppelblinden, placebokontrollierte Asteria I, Asteria II, Glacial -Studie mit mehr als 1000 Patienten (117) mit unseren Daten kongruent sind. Angesichts der zu Beginn geschilderten hohen Krankheitslast, die CSU Patienten aufgrund unzureichender Firstline Therapie erleiden, ist Omalizumab als Therapieeskalation eine optimale Ergänzung, was in den nationalen und internationalen Leitlinien inkludiert ist.

Limitation meiner Arbeit

Eine Einschränkung der vorliegenden Arbeit liegt darin, dass sie nur an einem ausgewählten Zentrum durchgeführt wurde, das als Excellence und Reference Center in der Versorgung der Urtikaria spezialisiert ist und deshalb wahrscheinlich ein Patientengut versorgt, der besonders schwer und lange betroffen ist. Eine andere große Einschränkung ist die Compliance und Mitarbeit der Patienten, die die Fragebögen nach bestem Gewissen ausfüllen und ordentlich dokumentieren mussten, was nicht immer einfach und verlässlich war. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich das Spektrum des Patientennutzens sowie die Lebensqualität in der allgemeinen Versorgung anders darstellen lassen, da wir hier keine große, repräsentative Kohorte haben und somit die statistische Auswertung darauf begrenzt ist.

7 Literaturverzeichnis

1. e.V. UN. Ein kleiner historischer Exkurs, URL: <http://www.urtikaria.net/de/ueber-urtikaria/ueberblick.html>. 2019.
2. Zuberbier T. ea. S3-Leitlinien Urtikaria Teil 2. Therapie der Urtikaria-deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinien. Allergo J. 2011.
3. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66.
4. Evidenzreport zur S3-Leitlinie „Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Urtikaria“ AWMF-Register-Nr.: 013 - 028, 2022 JDDG in press.
5. e.V. UN. Ein kleiner historischer Exkurs, URL: <http://www.urtikaria.net/de/ueber-urtikaria/geschichte.html>. 2019.
6. 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):294-8.
7. <https://www.roche.com/de/media/releases/med-cor-2014-03-24.htm>.
8. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
9. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2018;54(1):88-101.
10. Maurer M, Grabbe J. Urtikaria – gezielte Anamnese und ursachenorientierte Therapie. *Dtsch Arztebl International*. 2008;105(25):458-65.
11. 1 Henz BM ZT GJ, Monroe E, (eds.). Urticaria - clinical, diagnostic, 3-540-62973-4 ataS-VI.
12. In: Stiftung ECARF U, Zugriff am 11.04.2017, URL: <http://www.e-carf.org/info-portal/erkrankungen/urtikaria/>, Bearbeitungsstand: 14.05.2017. In: Stiftung ECARF, Urtikaria, Zugriff am 11.04.2017, URL: <http://www.e-carf.org/info-portal/erkrankungen/urtikaria/>, Bearbeitungsstand: 14.05.2017.
13. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. 8 Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30.
14. Krankheitsgruppe Eh, Therapie U-t-dzd, Urtikaria v, Petra Staubach KuPfd, Universitätsmedizin Mainz. 9 Eine heterogene Krankheitsgruppe Up-to-date zu der Therapie von Urtikaria Petra Staubach, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsmedizin Mainz
15. 61:750–757 H, 10.1007/s00105-010-1933-8 D, 2010 OpA, 2010 S-V. *Hautarzt* 2010 · 61:750–757 DOI 10.1007/s00105-010-1933-8 Online publiziert: 6. August 2010 © Springer-Verlag 2010
16. Diagnostik TKu, Version dUd, S3-Leitlinie* di.
17. Sachdeva S, Gupta V, Amin S, Tahseen M. Chronic urticaria. *Indian Journal of Dermatology*. 2011;56(6):622-8.
18. Staubach P. Urticaria: an update on diagnostics, therapy, and differential diagnosis. *Allergo J Int* 2018;27:20–4 <https://doi.org/10.1007/s40629-017-0045-8>.
19. 2 Zuberbier T. ea, S3-Leitlinie Urtikaria Teil 2: Therapie der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. *Allergo J*, 20. 259-76.
20. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. n/a(n/a).
21. 7 Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(3):196-205.

22. Maurer M, Grabbe J. Urticaria. Dtsch Arztebl International. 2008;105(25):458-66.
23. <https://www.urtikaria.net/de/ueber-urtikaria/pathophysiologie.html>.
24. <https://www.urtikaria.net/de/fuer-betroffene/galerie/album-urtikaria.html>.
25. (Quelle: Hautklinik Universitätsmedizin Mainz)
26. In: Urticaria Network e.V SU, Zugriff am 01.10.2017, URL: <https://www.urtikaria.net/de/formen-der-urtikaria/spontane-urtikaria/akute-spontane-urtikaria.html>.
27. PROF. DR. MED. DR. H. C. TORSTEN ZUBERBIER Klinik für Dermatologie VuA, Charité – Universitätsmedizin Berlin, WELLER P-DDMK, Klinik für Dermatologie VuA, Charité – Universitätsmedizin Berlin, PROF. DR. MED. PETRA STAUBACH Institut für Dermatologie UM, MAURER PDMM, Klinik für Dermatologie VuA, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Diagnose und Therapie der chronisch spontanen Urtikaria. 2019/2020.
28. Bettina Wedi D, Wieczorek, Ulrike Raap, Alexander, Kapp A. Urtikaria Urticaria. 2014.
29. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. International Archives of Allergy and Immunology. 2020;181(5):321-33.
30. Maurer M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Staubach P. Autoreaktive Urtikaria und Autoimmunurtikaria. Der Hautarzt. 2004;55(4):350-6.
31. <https://www.urtikaria.net/de/formen-der-urtikaria/spontane-urtikaria/chronische-spontane-urtikaria.html>.
32. Maurer ,Ärztliches Journal Dermatologie 2018;2:20-2.
33. Nosbaum A, Augey F, Nicolas JF, Bérard F. Physiopathologie de l'urticaire. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2014;141:S559-S64.
34. Altman K, Chang C. Pathogenic Intracellular and Autoimmune Mechanisms in Urticaria and Angioedema. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2013;45(1):47-62.
35. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. Clinical & Experimental Allergy. 2009;39(6):777-87.
36. Maurer MG, Jürgen. Urtikaria – gezielte Anamnese und ursachenorientierte Therapie Urticaria: Its History-Based Diagnosis and Etiologically Oriented Treatment ; 105(25): 458-65; DOI: 10.3238/arztebl.2008.0458 Dtsch Arztebl International. 2008.
37. Weller K, Donoso T, Magerl M, Aygören-Pürsün E, Staubach P, Martinez-Saguer I, et al. Validation of the Angioedema Control Test (AECT)—A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2020;8(6):2050-7.e4.
38. Maurer M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Krause K. Chronische Urtikaria – Was bringt die neue Leitlinie? JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2018;16(5):585-95.
39. https://www.rosenfluh.ch/media/dermatologie-aesthetische-medizin/2012/02/Fortschritte_bei_Urtikaria_und_Angiooedem.pdf.
40. Chicharro P, Rodríguez P, de Argila D. Omalizumab in the Treatment of Chronic Inducible Urticaria. Actas Dermosifiliogr. 2017;108(5):423-31.
41. <https://de.wikipedia.org/wiki/Omalizumab>
42. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab. Dtsch Arztebl International. 2011;108(11):A-600-A-4.
43. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011;128(1):202-9.e5.
44. Xolair als Fertigspritze: EU-Zulassung erteilt. Dtsch Arztebl International. 2019;116(7):[41].
45. Marta F, Isabelle B-G, Margarida G, Hüseyin Serhat İ, André K, Hilde L, et al. Expert opinion: defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. European Journal of Dermatology. 2017;27(5):455-63.

46. https://www.novartis.de/system/files/product-info/404427_FAQ_Xolair.pdf.
47. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *Journal of Dermatological Science*. 2014;73(1):57-62.
48. https://www.novartis.de/system/files/product-info/400854_FAQ_Xolair.pdf.
49. Gabler S. Immunmodulation: Asthmatherapie mit anti-IgE-Antikörper. *Dtsch Arztebl International*. 2001;98(6):A-342.
50. <https://www.medicoconsult.de/omalizumab/>.
51. Okayama Y, Matsumoto H, Odajima H, Takahagi S, Hide M, Okubo K. Roles of omalizumab in various allergic diseases. *Allergology International*. 2020;69(2):167-77.
52. 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):927-36.
53. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005-16.
54. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Bauer A, Ruëff F, et al. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought - first results of the multicenter real-life AWARE study. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(5):684-92.
55. 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.
56. 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):621-3.
57. 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):289-95.
58. Wedi B, Zuberbier T. Update „Urtikaria“. *Der Hautarzt*. 2010;61(9):735-6.
59. Raap U, Kapp A, Wedi B, Ständer S. Pruritus bei Urtikaria. *Der Hautarzt*. 2010;61(9):737-42.
60. Silveiras MR, Fortes MR, Miot HA. Quality of life in chronic urticaria: a survey at a public university outpatient clinic, Botucatu (Brazil). *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2011;57(5):577-82.
61. https://www.uniklinikum-jena.de/derma_media/UAS7_Score.pdf.
62. Termeer C, Staubach P, Kurzen H, Strömer K, Ostendorf R, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria – a management pathway for patients with chronic spontaneous urticaria. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2015;13(5):419-28.
63. Wedi B, Wiczorek D, Raap U, Kapp A. Urtikaria. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2014;12(11):997-1010.
64. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575-96.
65. <http://www.urtikaria.net/fileadmin/documents/PMUKALENDER.pdf>.
66. Tavakol M, Mohammadinejad P, Baiardini I, Braidó F, Gharagozlou M, Aghamohammadi A, et al. The persian version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2014;13(4):278-85.
67. K. Weller TZ, M. Maurer*. Chronic urticaria: tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice.
68. Copyright: Allergie-Centrum-Charité, Arbeitsgruppe Maurer 2011. For information on the terms of use of this instrument please contact Prof. Dr. Marcus Maurer: +49-030-450-518043.
69. Finlay VLaAY, Department of Dermatology UoWCoM, Cardiff, UK. 10 Years Experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI).

70. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-6.
71. <https://www.hautarzt-maxdorf.de/wp-content/uploads/2016/04/DLQI-Fragebogen.pdf>.
72. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Maurer M, et al. Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data. *Allergy*. 2018;73(3):576-84.
73. www.moxie-gmbh.de.
74. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Weerasubpong P, Maurer M, Weller K. Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) - interpretability and sensitivity to change. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):160-.
75. Zigmund, AS, Snaith, RP., The, hospital, et al. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983; 67: 361---370.
76. Andreas Hinz RS. Angst und Depression in der Allgemeinbevölkerung Eine Normierungsstudie zur Hospital Anxiety and Depression ScaleAnxiety and Depression in the General Population: Standardised Values of the Hospital Anxiety and Depression Scale
77. C Herrmann UB, R.P. Snaith. HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale-Deutsche Version; Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Verlag Hans Huber, Bern (1995).
78. A.S. Zigmund RPS. The hospital anxiety and depression scale *Acta Psychiatr Scand*, 67 (1983), pp. 361-370
79. <https://docplayer.org/52800946-Bedarf-und-inanspruchnahme-psychoonkologischer-behandlung-im-brustzentrum-suedbaden.htm>.
80. Weller K, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Magerl M, Metz M, et al. Chronische Urtikaria. *Der Hautarzt*. 2010;61:750-7.
81. Maurer M, Grabbe J. Urticaria. *Dtsch Arztebl International*. 2008;105(25):458-66.
82. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergológica* 2005. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* : official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología. 2009;19 Suppl 2:21-6.
83. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30.
84. Zuberbier T, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(2):171-80.
85. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-32.
86. Staubach P, Mann C, Peveling-Oberhag A, Lang BM, Augustin M, Hagenström K, et al. Epidemiologie der Urtikaria bei Kindern in Deutschland. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2021;19(7):1013-20.
87. Hon KL, Leung AKC, Ng WGG, Loo SK. Chronic Urticaria: An Overview of Treatment and Recent Patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):27-37.
88. 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):869-73.
89. Gaig P, Olona M, Muñoz LD et al (2004) Epidemi-ology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol ClinImmunol* 14:214–220.
90. Brehler R. Chronisch rezidivierendes Angioödem. *Pneumo News*. 2020;12(4):34-7.
91. https://www.springermedizin.de/emedpedia/braun-falcos-dermatologie-venerologie-und-allergologie/urtikaria-und-angiooedem?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-49546-9_29.

92. Rönsch H, Berndt K, Bauer A. Behandlungszufriedenheit bei chronischer Urtikaria unter leitliniengerechter Therapie. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2021;19(6):833-41.
93. Siegmund-Schultze N. Urtikaria: Omalizumab ist effektiv gegen induzierbare Urtikaria. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(20):A-1004.
94. Nobles T, Muse ME, Schmieder GJ. Dermatographism. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
95. <https://www.altmeyers.org/de/allergologie/kalteurtikaria-2007>.
96. <https://www.altmeyers.org/de/allergologie/urtikaria-cholinergische-4176>.
97. Bauer A, Dickel H, Jakob T, Kleinheinz A, Lippert U, Metz M, et al. Expertenkonsensus zu praxisrelevanten Aspekten bei der Behandlung der chronischen Urtikaria. *Allergo Journal*. 2021;30(2):40-55.
98. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):567-73.e1.
99. Maurer M, Raap U, Staubach P, Richter-Huhn G, Bauer A, Oppel EM, et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria: 1-year data from the AWARE study. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(5):655-62.
100. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1185-90.e1.
101. Hollis K, Proctor C, McBride D, Balp M-M, McLeod L, Hunter S, et al. Comparison of Urticaria Activity Score Over 7 Days (UAS7) Values Obtained from Once-Daily and Twice-Daily Versions: Results from the ASSURE-CSU Study. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):267-74.
102. Koti I, Weller K, Makris M, Tiligada E, Psaltopoulou T, Papageorgiou C, et al. Disease activity only moderately correlates with quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Dermatology*. 2013;226(4):371-9.
103. Baiardini I, Fasola S, Maurer M, Weller K, Canonica GW, Braido F. Minimal important difference of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *Allergy*. 2019;74(12):2542-4.
104. 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):1073-8.
105. 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. *Archives of Dermatology*. 2011;147(10):1221-3.
106. Balp MM, Khalil S, Tian H, Gabriel S, Vietri J, Zuberbier T. Burden of chronic urticaria relative to psoriasis in five European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):282-90.
107. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA, Antonova EN, Balp MM, Zazzali J, et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1715-21.
108. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-92.
109. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016;71(8):1203-9.
110. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Weerasubpong P, Maurer M, Weller K. Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) - interpretability and sensitivity to change. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):160.

111. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-98.
112. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:42.
113. Chu CY, Cho YT, Jiang JH, Chang CC, Liao SC, Tang CH. Patients with chronic urticaria have a higher risk of psychiatric disorders: a population-based study. *Br J Dermatol*. 2020;182(2):335-41.
114. Tat TS. Higher Levels of Depression and Anxiety in Patients with Chronic Urticaria. *Med Sci Monit*. 2019;25:115-20.
115. Choi GS, Nam YH, Park CS, Kim MY, Jo EJ, Park HK, et al. Anxiety, depression, and stress in Korean patients with chronic urticaria. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1507-16.
116. Huang Y, Xiao Y, Jing D, Li J, Zhang J, Chen X, et al. Association of Chronic Spontaneous Urticaria With Anxiety and Depression in Adolescents: A Mediation Analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12:655802.
117. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):474-81.

8 **Eidesstattliche Erklärung**

(gelöscht)

9 Danksagung

(gelöscht)

10 Tabellarischer Lebenslauf - *Curriculum Vitae*

(gelöscht)