

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

Patientenmanagement bei chronischer Urtikaria und Komorbidität

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

Vorgelegt von

Benedikt Johannes Immanuel Bilo
aus Bocholt

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 16.12.2024

Für meine lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	7
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	8
Diagrammverzeichnis	8
1. Einleitung	9
2. Zielsetzung / Synopsis	11
3. Literaturdiskussion.....	12
3.1. Urtikaria.....	12
3.1.1. Definition.....	12
3.1.2. Klinik und Ausprägung	12
3.1.2.2. Angioödeme	13
3.1.2.3. Krankheitsdauer	14
3.1.3. Epidemiologie und Kosten der chronischen Urtikaria	14
3.1.4. Ätiologie.....	15
3.1.4.1. Autoreaktive Urtikaria	15
3.1.4.2. Infekt - Urtikaria	16
3.1.4.3. Intoleranz- Urtikaria	17
3.1.4.4. Chronische Urtikaria anderer Genese	17
3.1.5. Pathogenese und Histologie.....	18
3.1.6. Diagnostik.....	20
3.1.6.1. Diagnostik in CSU	20
3.1.6.2. Empfohlene diagnostische Tests in Subtypen der Urtikaria	21
3.1.6.3. Beurteilung von Krankheitsaktivität, Krankheitskontrolle sowie Lebensqualität.....	22
3.1.7. Therapie	24
3.1.7.1. Antihistaminika	25
3.1.7.2. Omalizumab.....	26
3.1.7.3. Ciclosporin A	28
3.1.8. Komorbidität und Kombinationstherapien	29
3.1.8.1. Komorbidität.....	29
3.1.8.2. Kombinationstherapien der chronischen Urtikaria	31
3.1.8.3. Komedikation.....	34
4. Methoden	35

5. Ergebnisse.....	37
5.1. Allgemein	38
5.1.1. Verteilung der chronischen Urtikaria	39
5.1.2. Therapieschemata der chronischen spontanen Urtikaria	41
5.1.2.1. Kombinierte Therapie der chronischen Urtikaria (DT)	41
5.1.2.2. Tripel-Therapie als Behandlungsoption.....	41
5.2. Komorbidität und Komedikation	42
5.2.1. Kardiovaskuläre Komorbiditäten.....	45
5.2.1.1. Arterielle Hypertonie.....	45
5.2.1.2. Kardiovaskuläre Prophylaxe	46
5.2.1.3. Dyslipidämien	46
5.2.1.4. Diabetes mellitus	47
5.2.1.5. Herzrhythmusstörungen.....	47
5.2.2. Schilddrüsenerkrankungen	47
5.2.3. Autoimmunerkrankungen/ Autoinflammationssyndrom	48
5.2.4. Depression	49
5.2.5. Schlafstörungen	50
5.2.6. Schmerz	50
5.2.6.1. Chronische Schmerzen.....	50
5.2.6.2. Schmerzmittel bei Bedarf.....	51
5.2.7. Onkologische Erkrankungen.....	51
5.2.8. Weitere Komorbiditäten/Komedikation	52
5.3. Von Patienten beklagte unerwünschte Ereignisse und/oder.....	
Nebenwirkungen.....	61
5.3.1. Überblick der unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen.....	62
5.3.2. Notfallmäßige Vorstellungen.....	63
5.3.3. Nebenwirkungen nach Substanzklassen der CSU Therapie	63
5.3.3.1. Antihistaminika	63
5.3.3.2. Omalizumab.....	63
5.3.3.3. Ciclosporin A	64
5.3.3.4. Dapson.....	65
5.3.3.5. Hydroxychloroquin.....	65
5.3.3.6. Montelukast	65
5.3.3.7. Kurzzeitige systemische Steroide.....	65

5.3.3.8.	Unerwünschte Ereignisse: Akute kurzfristige Exazerbation der CU mit spezifischem Auslöser	66
5.3.3.9.	Weitere nicht mit der CSU Therapie zusammenhängende unerwünschte Ereignisse	66
5.3.3.9.1.	Infektionen	66
5.3.3.9.2.	Unerwünschte muskuloskelettale Ereignisse	67
5.3.3.9.3.	Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse.....	67
5.3.3.9.4.	Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse.....	67
5.3.3.9.5.	Unerwünschte Ereignisse des zentralen und autonomen Nervensystems	67
5.3.3.9.6.	Unerwünschte Ereignisse des Auges	67
5.3.3.9.7.	Andere unerwünschte Ereignisse	67
5.3.3.9.8.	Dermatologische Nebenbefunde.....	68
5.4.	Schlussfolgerung	68
6.	Diskussion	69
7.	Literaturverzeichnis	80
8.	Zusammenfassung	88
	Danksagung	89
	Anhang	90

Abkürzungsverzeichnis

AE	Angioödem
AAK	Autoantikörper
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AiCSU	Autoimmune chronisch spontane Urtikaria
ASS	Acetylsalicylsäure
ASST	Autologer Skin – Serum Test
BAT	Basophile activity test
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CI	Konfidenzintervall
CIIndU	Chronische induzierbare Urtikaria
CRP	C-reaktives Protein
CsA	Ciclosporin A
CSU	Chronische spontane Urtikaria
CU	Chronische Urtikaria
DLQI	Dermatology life quality index
DT	Doppel-Therapie
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonisten
MTX	Methotrexat
MS	Metabolisches Syndrom
NSAR	Nicht steroidale Anti-Rheumatika
OMA	Omalizumab
SD	Schilddrüse
TT	Tripel-Therapie/ Dreifach-Therapie
UAS	Urtikaria Aktivitäts Score
2gAH	nicht sedierende H1-Antihistaminika der 2. Generation

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Therapiealgorithmus der CU	24
Abbildung 2: Entstehung der Patientenkohorte	38

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Einteilung der chronischen Urtikaria	13
Tabelle 2: UAS7	23
Tabelle 3: Übersicht der Komorbiditäten	43
Tabelle 4: Durchschnittliche Dauer der häufigsten Komedikationen	51
Tabelle 5: Komedikation nach Komorbidität bei simultaner CU-Therapie.....	57
Tabelle 6: AE/NW, NW durch CU Medikation	62

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Verteilung der chronischen Urtikaria in Prozent.....	39
Diagramm 2: Verteilung Angioödeme in Prozent	40
Diagramm 3: CIndU-Typen mit Patientenanzahl in absoluten Zahlen.....	40
Diagramm 4: Cross-Verlinkung von TT und Komorbidität mit Komedikation	42
Diagramm 5: Anzahl der Komorbidität(en) pro Patient	42

1. Einleitung

Die Urtikaria ist ein Erkrankungsbild, welches bereits in der Zeit vor Christus beschrieben wurde. Neben der mutmaßlich frühesten Beschreibung durch die Chinesen, fand auch Hippokrates einen Namen für diese Krankheit: *Knidos*, welches dem Wort *knido*, was griechisch für Nesseln steht, entstammt. Es sollten weitere verschiedene Bezeichnungen folgen. Im Jahre 1769 führte William Cullen den bis heute gültigen Namen *Urtikaria* ein (1).

Die Urtikaria ist eine Erkrankung, die mit dem Auftreten von Quaddeln, Angioödemem oder beidem begleitet von starkem Jucken einhergeht. Die Quaddeln sind von juckendem, manchmal auch brennendem Charakter. Begleitet sind die Quaddeln von einem Reflexerythem. Die Größe der Quaddeln ist variabel. Die Dauer, mit der die Quaddeln auftreten, reichen von 30 Minuten bis hin zu 24 Stunden (2).

Die Angioödeme von Patienten mit Urtikaria sind Schwellungen der unteren Dermis und Subkutis oder der Schleimhäute, die plötzlich auftreten, gerötet sein können und deren Symptomausprägung bis zu 72 Stunden andauern kann. Sie werden manchmal als schmerzhaft empfunden (2). Grundsätzlich ist die Urtikaria nach der aktuellen Leitlinie primär nach der Dauer einzuteilen. So wird in akute Urtikaria und bei einer Dauer von ≥ 6 Wochen in chronische Urtikaria (CU) unterschieden. Die akute Urtikaria ist dabei 10 bis zu 100 Mal häufiger als die chronische Urtikaria (3). Die Urtikaria wird als einer der häufigsten Gründe für das Aufsuchen medizinischer Konsultation angesehen. Die Lebenszeitprävalenz der akuten Urtikaria liegt bei bis zu 25% (4).

Die chronische Urtikaria wird in zwei Subgruppen klassifiziert: die chronische spontane Urtikaria (CSU) und die chronische induzierbare Urtikaria (CIndU). Beide können auch gemeinsam auftreten (2).

Zu den Unterformen der CIndU zählen zum einen physikalisch ausgelöste, wie symptomatischer Dermographismus (früher: *Urtikaria factitia*), Kälte-, Wärme-, und Lichturtikaria sowie Druckurtikaria und das vibratorische Angioödem, zum anderen die cholinergische, die aquagene Urtikaria und die Kontakturtikaria (2) .

Die Häufigkeitsverteilung von CIndU zu CSU liegt schätzungsweise bei 1: 2-3 (3).

Die chronische Urtikaria ist eine weltweit vorkommende Erkrankung, wobei regionale Unterschiede bezüglich der Prävalenz existieren. In Europa liegt die Punktprävalenz bei 0,5%, wohingegen sie in Asien bei 1,4% und in Nordamerika bei 0,1% liegt (5).

Diverse Studien zeigen, dass Frauen häufiger unter Urtikaria leiden als Männer (6, 7).

Patienten, die an chronischer Urtikaria leiden, erfahren erhebliche Einschränkungen in ihrer Lebensqualität. Bei Patienten mit CU gleichen die Ergebnisse in den Bereichen Energie, emotionaler Reaktion und sozialer Isolation, erhoben mit dem *Nottingham Health Profile*, denen von Patienten mit einer schweren koronaren Gefäßerkrankung, die auf eine Bypass Operation warten. Im Sozialleben, in der Sexualität, im täglichen Alltag, aber auch im Bereich der Mobilität sind Urtikaria Patienten durch die Erkrankung limitiert. Psychische bzw. emotionale Probleme, wie ein reduziertes Selbstwertgefühl, Frustration, unspezifische Ängste sowie der unberechenbare Charakter der CU, zu welchem Zeitpunkt die Symptome auftreten, sind hierbei nicht außer Acht zu lassen. Zu den am schlimmsten empfundenen Symptomen zählen die Unvorhersehbarkeit der Symptome, die Angioödeme, der Juckreiz, die Müdigkeit, bedingt durch einen beeinträchtigten Schlaf, Schmerzen und das Gefühl des Verlusts der Kontrolle über das eigene Leben (8).

Bei Patienten mit chronischer (spontaner) Urtikaria sind Komorbiditäten zu beobachten. Dazu zählen unter anderem Schilddrüsendysfunktionen (9), Erkrankungen der Psyche (10-12), des Herz-Kreislaufsystems, wie ein erhöhtes Bluthochdruck- (13) bzw. Hyperlipidämie-Risiko (14) sowie Autoimmunerkrankungen (15).

Sofern eine pharmakologische Behandlung der CU erforderlich ist, können behandelnde Ärztinnen und Ärzte im Rahmen des leitliniengerechten Therapiealgorithmus auf verschiedene Therapeutika zurückgreifen. Dazu zählen zum einen nicht sedierende H1-Antihistaminika der 2. Generation (2gAH), die bis auf ein vier-faches der zugelassenen Dosierung erhöht werden können, als Zweitlinientherapie wird additiv das Anti-IgE-Biologikum Omalizumab (OMA) und bei Nichtansprechen auf Dosiserhöhung und/oder Intervallverkürzung von Omalizumab zusätzlich zu 2gAH Ciclosporin A als Calcineurinantagonist (CsA) leitliniengerecht empfohlen (2). In den letzten Jahren hat sich Omalizumab als sicheres und wirksames Therapeutikum für die CSU erwiesen (2, 16). Allerdings sind die Daten zu Komedikationen, zur Sicherheit und somit Möglichkeit von Therapiekombinationen aus diesem Gesichtspunkt noch überschaubar. Es stellt sich die Frage, ob Patienten, die eine Doppeltherapie (DT) für die CU bekommen, diese abbrechen bzw. gänzlich auf Therapieoptionen verzichten müssen aufgrund des Vorliegens von Komorbidität und Komedikation oder einem dritten Therapeutikum für die CU.

2. Zielsetzung / Synopsis

Patienten mit CU sind häufig schwer betroffen, sodass die Goldstandardtherapie mit Antihistaminika der 2. Generation (2gAH) inklusive Hochdosierung bis zur vier-fachen Dosis der zugelassenen Tagesdosis nicht zur Symptomkontrolle führen (4), weshalb sie additiv ein weiteres Medikament, wie z.B. Omalizumab (OMA) oder Ciclosporin A (CsA) für ihre CU Symptome einnehmen.

Additiv sind bei Therapierefraktärität weitere Behandlungskombinationen möglich, die nicht zuletzt aufgrund von Komorbidität/Komedikation oder unzureichendem Ansprechen auf OMA und hochdosierten 2gAH, erforderlich sind. Hier gilt es zu entscheiden, inwieweit derartige kombinierte Zusatztherapien möglich und sicher sind. In dieser Arbeit wird untersucht, ob Patienten, die eine Zweifachtherapie für die Urtikaria bekommen (bestehend aus 2gAH und einem weiteren Therapeutikum), diese aufgrund einer Ko-Therapie, respektive der Einnahme von Komedikation, wegen Komorbidität und/oder der Hinzunahme eines dritten Medikamentes für die urtikarielle Symptomatik wegen Sicherheitsbedenken möglich ist oder diese aufgrund von Unverträglichkeiten/Bedenken abubrechen oder nicht zu empfehlen ist.

Um hier anhand einer größeren Kohorte eine Empfehlung aussprechen zu können, wurden Patienten in der Urtikaria–Spezial-Sprechstunde mit Mehrfachtherapien zur CU und/oder Komorbidität mit Komedikation retrospektiv evaluiert. Auch jene Fälle, wo keine Medikation der Komorbidität möglich/nötig war, wurden eingeschlossen. Der Schwerpunkt der Betrachtung liegt hier auf der Sicherheit und Möglichkeit der Zweifachtherapie im Rahmen der Therapiekombinationen, um praktische Empfehlungen für das Real-Life-Setting zu erarbeiten.

Diese Arbeit ist ein Pilotprojekt für eine weltweite Analyse dieser Fragestellung im Rahmen des UCARE, des „urticaria centres of refrence and excellence“ Netzwerkes. Die internationale Initiierung des weltweiten Projektes ist ebenfalls Teil dieser Arbeit. Sichere Therapien, bei Patienten, die nicht auf 2gAH ansprechen, werden von Maurer et al. (4) als ein „unmet need“ beschrieben. Auch die aktuelle Leitlinie von 2022 (2) beschreibt das Sicherheitsprofil der verfügbaren Therapeutika und eine längerfristige Überwachung der Pharmakotherapien als ein Feld weiterer künftiger Forschung. Diese Arbeit leistet dazu Beitrag.

3. Literaturdiskussion

3.1. Urtikaria

3.1.1. Definition

Die Urtikaria umschreibt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, deren Formen sowie Unterformen ein charakteristisches Muster von Hautreaktionen gemeinsam haben. Dazu zählen die Quaddeln mit Juckreiz und/oder Angioödeme (17).

3.1.2. Klinik und Ausprägung

Als eine der häufigsten Hauterkrankungen (4) präsentiert sich die Urtikaria in folgendem klinischem Bild:

Die Quaddel ist eine von einem Reflexerythem umgebene Schwellung, die sich in ihrer Größe als variabel präsentiert. Empfundener wird diese Hauteffloreszenz als juckend bzw. brennend und ist von der Dauer ihres Auftretens limitiert. Der Rückgang der Quaddel erfolgt in einem Zeitkorridor von 30 Minuten bis 24 Stunden. Angioödeme bei Patienten mit Urtikaria sind plötzliche Schwellungen der tieferen Dermis und Subkutis oder auch der Schleimhäute. Dieses betonte Anschwellen kann sich als erythematös präsentieren. Angioödeme werden eher als schmerzhaft empfunden und weniger juckend. Das Abklingen der Angioödeme kann bis zu 72 Stunden andauern. Sind die Symptome innerhalb von 6 Wochen wieder rückläufig, spricht man von einer akuten Urtikaria. Bleiben die Symptome länger als 6 Wochen bestehen, bezeichnet man dies als chronische Urtikaria. Die chronische Urtikaria, ist wiederum einzuteilen in die chronische spontane Urtikaria, bei der die Auslöser bekannt oder unbekannt sind, und in die chronische induzierbare Urtikaria und ihre Unterformen sowie Kombinationen von beiden (2).

3.1.2.1. Klassifikation der CU

Die Leitlinie der Urtikaria von 2022 (2) empfiehlt die folgende Einteilung der verschiedenen Unterformen der chronischen Urtikaria:

Tabelle 1: Einteilung der chronischen Urtikaria

Chronische spontane Urtikaria (CSU)	Chronische induzierbare Urtikaria
Erscheinung von Quaddeln in oder ohne in Verbindung mit Angioödem, ausgelöst durch bekannte oder unbekannte Ursachen für einen Zeitraum von über 6 Wochen.	Symptomatischer Dermographismus, früher <i>Urtikaria factitia</i> genannt.
	Kälteurtikaria
	Wärmeurtikaria
	Lichturtikaria
	Druckurtikaria
	Cholinergische Urtikaria
	Kontakturtikaria
	Aquagene Urtikaria
	Vibratorisches Angioödem

Modifiziert nach Zuberbier et al. (2)

Eine Manifestierung von zwei oder mehr Urtikaria-Subtypen in einem Patienten sind möglich. Die akute spontane Urtikaria ist von der CSU durch den Zeitraum, der weniger als sechs Wochen beträgt, in dem die Symptome auftreten, abzugrenzen (2) .

3.1.2.2. Angioödeme

Das gleichzeitige Vorkommen von Angioödem (AE) bei Patienten mit einer Urtikaria liegt bei bis zu 48,4% (18) Im Falle der CSU, wird in einem Review die Spannweite von Patienten mit CSU und Angioödem auf den Bereich von ein bis zwei Dritteln betitelt (4). Im Umkehrschluss liegt der Anteil der CSU-Patienten, die nur unter Angioödem leiden und nicht unter zusätzlichen Quaddeln bei 1-13% (4). Die AWARE-Studie von Maurer, Staubach et al. beziffert den Anteil der Patienten mit CSU, die ausschließlich an AE leiden auf 2,9%, was sich in die bisherigen Zahlen einreicht (19).

3.1.2.3. Krankheitsdauer

Ob eine akute Urtikaria chronisch wird und in wie vielen Fällen das der Fall ist, bleibt weiterhin ungewiss (4). Liegt eine CU vor, ist die Krankheitsdauer sehr variabel, wie die ATTENTUS Studie (20) aus dem Jahre 2014 deutlich macht. So liegt die durchschnittliche Dauer bei 17 508 in einer online Umfrage befragten Patienten einer CU im Bereich von $11,5 \pm 10,8$ Jahren, also im längsten Falle bei fast 22 Jahren (20). Bei 74% der Patienten, die 15 Jahre oder länger von CU betroffen sind, resultierte dies in der Resignation, sprich: behandelnde Ärzte werden nicht mehr aufgesucht, Patienten behandelt sich selbst oder finden sich mit der Erkrankung ab (20). Gaig et al. beschrieben 2004 hingegen, dass bei 52,3% der 147 Patienten, die in der Vergangenheit an CU litten, diese zwischen 6-12 Wochen andauerte. Auch wenn eine Chronifizierung nicht immer der Fall ist, erfahren 11% eine Krankheitsdauer von über 5 Jahren (21).

3.1.3. Epidemiologie und Kosten der chronischen Urtikaria

Die Urtikaria ist eine der häufigsten Hauterkrankungen (4). Frauen sind fast doppelt so häufig von Urtikaria betroffen wie Männer (6, 7), wobei das nicht nur auf die Urtikaria im Allgemeinen zutrifft, sondern auch für die CSU (4). Dies gilt für Europa und Nordamerika, allerdings nicht für Asien. Kinder unter 15 Jahren weisen ebenfalls keine tendenzielle geschlechterspezifische Verteilung auf, sondern ein äquivalentes Verhältnis (5). Staubach et. al differenzierten innerhalb der Kinder in weitere Altersgruppen und kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl Jungen als auch Mädchen nahezu gleichhäufig betroffen sind. Lediglich die Gruppe der 14-18-jährigen Kinder wies eine leicht höhere Prävalenz auf der Seite der Mädchen auf (22). Die CSU kann in jedem Alter auftreten, wobei ein Anstieg der Inzidenzen in den Altersklassen von 20-40 Jahren zu verzeichnen ist (4).

Die Gesamtlebenszeitprävalenz der chronischen Urtikaria liegt bei 4,4%. Dies beschreibt ein systematisches Review mit Metaanalyse, veröffentlicht im Jahre 2020 (5). Diese Untersuchung beziffert die Gesamtpunktprävalenz der CU auf 0,7%, wobei es regionale Unterschiede gibt. Die europäische Punktprävalenz liegt bei 0,5%, wohingegen sie in Lateinamerika bei 1,5%, in Asien bei 1,4% und in Nordamerika bei 0,1% liegt (5).

Vergleicht man dies mit der Lebenszeitprävalenz der akuten Urtikaria, ist eine Diskrepanz ersichtlich.

Hier liegt die Lebenszeitprävalenz bei bis zu 25% (23). Den Fokus auf Deutschland gerichtet, liegt hier die Lebenszeitprävalenz an jeglicher Form der Urtikaria zu erkranken bei 8,8% (6). Der kaufkraftbereinigte durchschnittliche Geldbetrag, der jährlich in Deutschland durch Arbeitsproduktivitätsverlust bedingt durch CSU pro Patienten verloren geht, liegt bei rund 15.550 PPP\$ (Kaufkraftparität in Dollar) (24).

3.1.4. Ätiologie

Über 66% der Fälle von CU können im Wesentlichen je nach Mechanismus und Auftretshäufigkeit drei Gruppen zugeteilt werden. Dazu zählen: die autoreaktive Urtikaria, die Infekt-Urtikaria und die Intoleranz-Urtikaria. Trotz unterschiedlichen Mechanismen, nach den diese Gruppen eingeteilt sind, bewirken sie am Ende alle eine Degranulation der Mastzelle (25). Die subepidermal gelegenen Mastzellen bewirken dann über die Freisetzung von Histamin, Leukotrien, Prostaglandinen, Proteasen und Zytokinen die charakteristischen Symptome: Quaddeln, Reflexerythem, Juckreiz sowie Angioödem (26).

3.1.4.1. Autoreaktive Urtikaria

Bei der autoreaktiven Urtikaria kommt es zu einer Aktivierung der Mastzelle durch körpereigene Substanzen wie aktivierte Komplementfaktoren, Endothelin-1, Immunkomplexe sowie Neuropeptide. Neben körpereigenen Substanzen können auch beispielsweise Bakterien zu einer Mastzelldegranulation führen (26).

Zur Autoreaktiven Urtikaria wird auch die Autoimmunurtikaria bzw. Autoimmun chronisch spontane Urtikaria (AiCSU) gezählt. Hierbei werden Autoantikörper produziert, die sich gegen körpereigene Proteine richten. Im Falle der Autoimmunurtikaria häufig gegen IgE und gegen den IgE-Rezeptor (25). Diese Antikörper binden an bereits gebundene Antigene auf der Mastzelle oder direkt am FcεRI Rezeptor der Mastzelle und führen so zu einer Aktivierung und Freisetzung der Mediatoren aus der Mastzelle (26). Die Autoimmunitäten lassen sich in zwei Typen unterscheiden: Typ I, bei dem Auto-IgE-Antikörper gegen IL-24, Thyroidperoxidase (TPO), doppelsträngiger DNA sowie anderer Autoallergene vorliegen und Typ IIb, wo

Auto-IgG-Antikörper gegen das körpereigene IgE bzw. den FcεRI Rezeptor vorliegen (27). Ergebnisse aus einer Studie aus 2019 weisen darauf hin, dass Patienten mit einer reinen AiCSU deutlich höhere IgG-anti-TPO Titer aufweisen als Patienten mit partieller AiCSU oder jene bei denen überhaupt keine AiCSU vorliegt (27). Wie die aktuelle Leitlinie aus dem Jahr 2022 darstellt, ist ein hohes Verhältnis von erhöhtem IgG-anti-TPO zu erniedrigtem Gesamt-IgE aktuell der geeignetste Surrogat-Parameter hinweisend auf eine AiCSU vom Typ IIb. Ein BAT (basophile activity test) kann hierbei zusätzlich zu mehr Klarheit im Rahmen der Diagnosestellung führen (2). Die Krankheitsaktivität ist bei der Autoreaktiven/Autoimmunen CU im Vergleich zu anderen CU- Formen häufig hoch (3, 27). Therapeutisch ist die autoreaktive CU durch eine symptomatische Therapie mit ausreichender Dosierung meist gut zu behandeln (3). Ein weiterer Hauttest ist der ASST „autologous serum skin test“), um auf eine autoraktive Urtikaria zu testen (26). Obgleich der ASST in der vorherigen Leitlinie aus 2018 noch im Rahmen der Diagnostik angeführt wird (28), so findet er in der Leitlinie aus 2022 weniger Bedeutung. Beim ASST wird Patienten 50 Mikroliter ihres eigenen Serums intrakutan in die volare Seite ihres Unterarmes gespritzt. Histamin- sowie Kochsalzlösungen werden ebenfalls injiziert, diese dienen als Kontrollen (26). Der ASST verfügt je nach Literatur über eine Sensitivität von ca. 70% und eine Spezifität von rund 80% (29). Neben den Mastzellen verfügen Basophile Zellen ebenso über eine FcεRI Rezeptor und schütten nach Stimulation Histamine aus (30). Der BAT kann in der Diagnostik der Autoimmun-CU angewandt werden (31). Er erlaubt zudem aufgrund einer guten Korrelation eine Einschätzung der Krankheitsaktivität (32).

3.1.4.2. Infekt - Urtikaria

Dieser Form der CU liegen chronische Entzündungen sowie chronische Infektionen zugrunde. Ob es sich um eine Infekt- CU handelt, lässt sich durch Beseitigung des Infektionsherdes und einer damit verbundenen Besserung bzw. Rückgang der CU beweisen (25). Häufige Grundherde sind chronische Magen-Darm-Infektionen durch *H. pylori*, Infektionen im Nasen-Rachen-Raum sowie Infektionen im Zahnwurzelbereich (3). Ein Teil des Immunsystems des Menschen ist das Komplementsystem, welches eine Rolle in der Immunantwort bei Bakterien und Parasiten spielt. Man geht aktuell davon aus, dass aktivierte Komplementfaktoren, deren Produktion durch chronisch entzündliche Prozesse ausgelöst wird und diese

stark Mastzell-degranulierend wirken, eine Rolle bei der Infekt- CU spielen. Allerdings sind auch Immunkomplexe als möglicher Auslöser und Aktivatoren der Mastzellen denkbar (25).

3.1.4.3. Intoleranz- Urtikaria

Bei dieser Form der CU handelt es sich um Unverträglichkeiten von Nahrungsmittelzusatzstoffen (Konservierungs-, Farb- oder Aromastoffe) oder von Medikamenten wie z.B. Acetylsalicylsäure. Man spricht hierbei von Pseudoallergenen, welche einen Einfluss auf die Reizschwelle der Mastzellen haben und diese folglich leichter zu aktivieren sind. Durch eine Diät oder die Verwendung anderer Medikamente können Pseudoallergene vermieden werden, was in einer Besserung der CU resultieren kann (25). Dies ist allerdings nicht immer einfach, da die Intoleranzreaktionen und damit auch die urtikariellen Symptome dosisabhängig sind. Das heißt, selbst wenn eine Intoleranz vorliegt, muss dies nicht immer zu Beschwerden führen, was für Patienten irreführend sein kann (23). Abzugrenzen ist die Intoleranz-CU von einer Nahrungsmittelallergie. Diese kann zwar auch ein Auslöser für eine CU sein, macht aber insgesamt nur weniger als 1% aller CU-Fälle aus (25) und ist damit ein sehr seltener Auslöser einer CSU (2). Bei einer Nahrungsmittelallergie müsste das betreffende Allergen mehr oder weniger konstant zugefügt werden, um eine derartige Symptomatik zu verursachen. Zudem ist die Latenz, mit der die urtikariellen Symptome bei der Intoleranz- CU auftreten, deutlich länger und dauert einige Stunden (23). Die Diagnose einer Intoleranz- CU lässt sich stellen, wenn nach einer pseudoallergenarmen Diät von mindestens drei Wochen die Beschwerden der Urtikaria um mindestens 50% Besserung zeigen, dies in einem Urtikaria-Tagebuch dokumentiert worden ist und nach einer zwei bis viertägigen Provokationstestung mit pseudoallergenreicher Kost die Beschwerden wieder zunehmen (3).

3.1.4.4. Chronische Urtikaria anderer Genese

Hierunter fällt unter anderem auch die allergische Urtikaria, aber auch hormonelle sowie paraneoplastische Ursachen lassen sich hier dazu zählen. Wenn man von einer CU unbekannter Ursache spricht, dann betrifft dies Patienten (weniger als 10%), bei denen sich keine Ursache finden lässt (3).

3.1.5. Pathogenese und Histologie

Die zugrunde liegenden Pathomechanismen der CSU sind noch nicht vollständig geklärt (27, 33). Nichtsdestotrotz hat im Laufe der letzten Jahre die Erforschung der Pathogenese einige neue Erkenntnisse geliefert.

Die Grundsteine des heutigen pathophysiologischen Verständnisses der Urtikaria beruhen auf den Entdeckungen der Mastzelle (Paul Ehrlich, 1879), des Histamins (Dale und Wardlaw, 1920) und des IgEs (Ishizaka, 1966) (1).

Mastzellen befinden sich vor allem in der Haut und in den Schleimhäuten, was die Art und Weise der Ausprägung der Symptome begreiflicher macht. Das freigesetzte Histamin der Mastzelle bewirkt ebenso wie sezernierte Leukotriene und Zytokine eine erhöhte Gefäßpermeabilität, was die Genese der Quaddeln und angioödematösen Schwellungen je nach Lokalisation der Mastzelle in der Haut erklärt (34). Histologisch sind die Quaddeln Ödeme der mittleren und oberen Dermis, bedingt durch erhöhte Permeabilität und durch Gefäßerweiterungen von postkapillaren Venolen sowie der Lymphgefäße der oberen Dermis (2).

Betrachtet man die Quaddeln immunhistochemisch, finden sich hier neben Mastzellen auch eosinophile, neutrophile und basophile Zellen sowie CD3, CD4, CD8, und CD25 positive T-Zellen (35). Die freigesetzten Botenstoffe der Mastzelle bewirken zudem eine Stimulation von sensorischen Nervenendigungen. Diese setzen wiederum Neuropeptide frei, wie zum Beispiel das Substanz P, die ebenfalls wie das Histamin Juckreiz auslösen bzw. verstärken. Zudem stimulieren Neuropeptide Mastzellen, was folglich in einem Circulus vitosus endet (34) und verursachen das die Quaddel umgebende Reflexerythem (3). Substanz P- Spiegel sind bei Patienten mit CSU mehr als ein vier-faches höher und korrelieren mit der Krankheitsaktivität (36). Auch Serumspiegel von Tumornekrosefaktor- α , IL-17, IL-18 und IL-23 sind bei Patienten mit CU signifikant erhöht und weisen eine positive Korrelation zum UAS auf. In den erhöhten IL-17 und IL-23 Werten zeigt sich eine Th17- Zellantwort. Die Freisetzung dieser Zytokine erklärt möglicherweise ein Ansprechen mancher Patienten auf Immunsuppressiva und ein mangelnde Wirksamkeit von Antihistaminika (37). So zeigt sich bei Antihistaminika- und Omalizumab-refraktären Patienten mit CSU eine Therapie mit einem Anti-IL-17-Antikörper (Secukinumab) bezüglich Krankheitsaktivität sowie der Frequenz und Intensität der Angioödeme als wirksam (38).

Eine Aktivierung der Mastzellen kann, wie in Punkt 3.1.4. Ätiologie ff., beschrieben auf verschiedene Arten und Weisen erfolgen. Autoreaktiv/ autoimmun durch Autoantikörper vom IgE Typ gegen IL-24, gegen TPO oder ds-DNA bzw. durch Auto-IgG Antikörper gegen den Fc ϵ RI-Rezeptor der Mastzelle (27), aber auch durch Anaphylatoxine aufgrund von Infektionen oder durch Pseudoallergene, die wiederum ihrerseits die Reizschwelle der Mastzellen beeinflussen (25).

Weitere Rezeptoren, die nach adäquater Stimulation, die Mastzelle aktivieren können, sind u.a.: der PAR-2, Chemokin- und Komplementrezeptoren sowie Endothelin-1R, FcYRII für IgG, Toll-like-Rezeptoren und der ST2-Rezeptor für Interleukin-33 (39). Hieraus lässt sich die Komplexität der Erkrankung der CSU ableiten, wenn die Möglichkeiten der Mastzellstimulation sich in dieser Zahl präsentieren.

Kay et al. fanden heraus, dass die nicht-läsionale Haut von Patienten mit CSU im Gegensatz zu der Haut von gesunden Kontrollpatienten histologisch anders beschaffen ist. Neben einer grundsätzlich erhöhten Mastzellzahl finden sich in den läsions-freien Arealen auch dauerhaft angesiedelte Eosinophile sowie CD31 positive Endothelzellen und -Blutgefäße (40).

Neben Mastzellen verfügt auch eine andere Zellart über einen Fc ϵ RI-Rezeptor und schüttet bei der Degranulation unter anderem Histamin aus: die basophilen Zellen (30). Patienten, die von CSU betroffen sind, weisen erhöhte basophilen Zahlen in den urtikariellen Läsionen auf (dies gilt ebenfalls für T-Zellen und Makrophagen) (40). Dass die Anzahl der Basophilen in den Läsionen der CSU Patienten erhöht ist, ist ein möglicher Ansatz, die Basopenie dieser Patienten zu erklären. Nichtsdestotrotz ist auch eine Reduktion der Basophilen durch das Retikuloendotheliale System ein weiterer Erklärungsansatz (41).

3.1.6. Diagnostik

Im Rahmen der Diagnostik aller Urtikaria Patienten lauten nach der Leitlinie von 2022 (2) die ersten drei Schritte wie folgt:

1. detaillierte Anamnese der Patientengeschichte,
2. die körperliche Untersuchung: Hier sind Patienten dazu angehalten, Dokumentation von Symptomen (inklusive Bilder) von Angioödemen und/oder Quaddeln zu zeigen, da diese von vorübergehender Natur sind
3. Basisdiagnostik bei CU mit empfohlenen Routinetests je nach (Sub-)Typ der CU (s.u.)

Es gibt neben der CU auch noch andere Erkrankungen, bei denen es zu Quaddeln oder Angioödemen kommen kann, welche zunächst differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen. Bei Patienten, die ausschließlich Quaddeln aufweisen, gilt es eine urtikarielle Vaskulitis, Autoinflammationserkrankungen wie das Schnitzler Syndrom oder das Kryopyrin-assoziierte periodisches Syndrom (CAPS) auszuschließen. Leiden Patienten hingegen unter rezidivierenden Angioödemen und weisen keine Quaddeln auf, sollten je nach Anamnese hereditäre Angioödeme, und Bradykinin-vermittelte AE, wie die Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)- Hemmer-induzierte AE ausgeschlossen werden (2).

3.1.6.1. Diagnostik in CSU

Nach Zuberbier et al. (2) gibt es sieben wesentliche Ziele, die es bei der Diagnostik der CSU zu beachten gilt:

1. Ausschluss von Differentialdiagnosen und Bestätigung der Diagnose CSU
2. Untersuchung auf zugrundeliegende Ursachen wie AiCSU (Typ I, Typ IIb)
3. Identifikation von auslösenden bzw. verschlimmernden Kofaktoren
4. Prüfung auf Komorbiditäten
5. Ermittlung der Folgen der CSU auf bspw. Schlaf, Arbeit oder Sozialverhalten
6. Bewertung von Prädiktoren für den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen
7. Monitoring von Krankheitsaktivität, Auswirkungen und Kontrolle

3.1.6.2. Empfohlene diagnostische Tests in Subtypen der Urtikaria

Abhängig vom jeweiligen Subtyp der chronischen Urtikaria werden weitere Routine- und teils auch erweiterte Untersuchungen empfohlen:

Grundsätzlich sollte bei allen Patienten Differenzialblutbild und CRP und/oder die Blutsenkungsgeschwindigkeit ermittelt werden. Gesamt-IgE sowie IgG-Anti-TPO Antikörper bei fachärztlich betreuten Patienten (2).

Erweitert können Tests bei Verdacht auf Komorbidität oder Trigger durchgeführt werden. Dazu gehören Tests auf *Helicobacter pylori*, eine Stuhlanalyse bzgl. Parasiten und Hefen, Hepatitisserologie, AST sowie eine zahnärztliche und HNO-ärztliche Untersuchung z.A. einer Infekt-CU (3).

Ein BAT bei funktionalen Autoantikörpern, Schilddrüsenhormone bei Schilddrüsenstörungen (2), antinukleäre Autoantikörper, Schilddrüsen Autoantikörper z.A. einer autoreaktiven-CU (3).

Zudem sind Haut- und Vermeidungstests wie eine Diät bei Allergien, Verfahren der Testung auf begleitende ClndU (s.u.) und ggf. weitere bei Verdacht auf schwere systemische oder andere Erkrankungen möglich (2).

Die Durchführung von Diäten wie Pseudoallergen-/ Histaminarmer Diäten über mindestens drei Wochen im Rahmen der Diagnostik bei Verdacht auf eine Intoleranz-CU wird kritisch diskutiert und ist bei entsprechender Symptomatik und Anamnese in Ausnahmen über wenige Wochen zu empfehlen (3).

Bei der Kälte-, Wärme- und Druckurtikaria wird ein routinemäßiger Kälte- bzw. Hitzeprovokationstest bzw. ein Drucktest empfohlen. Bei allen zudem noch ein Schwellentest. Ein Differenzialblutbild mit CRP oder BSG ist bei der erweiterten Diagnostik der Kälteurtikaria, um andere Erkrankungen und vor allem Infektionen auszuschließen, indiziert. Im Falle der Kontakt- sowie aquagenen Urtikaria jeweils ein Provokationstest und bei der Lichturtikaria ein Licht- sowie Schwellentest. Hier sind andere lichtinduzierte Dermatosen auszuschließen. Bei der cholinergischen Urtikaria lässt sich routinemäßig ein Provokationstest z. B. auf dem Fahrradergometer durchführen. Um auf ein vibratorisches Angioödem zu prüfen, empfiehlt sich ein Vibrationstest (2).

Um auf urtikariellen Dermographismus zu testen, wird die Haut mit einem harten Gegenstand bestrichen, wodurch im positiven Falle strichförmige juckende Quaddeln auftreten. Generell sind die Beschwerden oft bereits über Fotografien der Patienten

objektivierbar (in Kombination mit einer detaillierten Beschreibung durch die Patienten). Additiv ist die Bestimmung des Gesamt-IgE empfehlenswert, um eine andere Genese auszuschließen (3).

Bei der akuten Urtikaria bedarf es keiner groß angelegten Diagnostik aufgrund ihrer hohen Spontanremissionsrate. Einzige Ausnahmen bilden hier akute Urtikaria, ausgelöst durch den Verdacht auf Typ I-Allergien gegenüber Nahrungsmitteln oder durch Medikamentenüberempfindlichkeit (2).

3.1.6.3. Beurteilung von Krankheitsaktivität, Krankheitskontrolle sowie Lebensqualität

Ein Instrument in der Beurteilung der Krankheitsaktivität und deren Kontrolle ist der UAS7. Hier werden die Quaddeln und der Juckreiz, hervorgerufen durch die Urtikaria, von den Patienten selbst täglich dokumentiert und erfasst. Dies geschieht nicht zuletzt vor dem Hintergrund, dass es sich bei der Urtikaria um eine Erkrankung mit wechselhafter Aktivität handelt. So sind Patienten dazu angehalten, alle 24 Stunden diese Selbstevaluation durchzuführen. Der UAS7 bildet die Summe der Symptome der vergangenen 7 Tage ab (2). Er generiert ein exaktes Bild der aktuellen CSU-Symptomatik. Der UAS7 ist nicht geeignet zur Selbstevaluation einer CIndU oder von Angioödemem (42). Pro Tag sind maximal 6 Punkte zu erreichen, was einen Maximalwert von 42 Punkten pro Woche bedeutet (2).

Tabelle 2: UAS7

Punktzahl	Quaddeln	Juckreiz
0	Keine	Keinen
1	Leicht (<20/24h)	Leicht (vorhanden, aber nicht als störend oder lästig empfunden)
2	Mäßig (20-50/24h)	Mäßig (lästig, aber beeinflusst die normale tägliche Aktivität ebenso wenig wie den Schlaf)
3	Stark (>50/24h oder großflächig konfluierende Quaddel-Areale)	Stark (Beeinträchtigung der normalen täglichen Aktivität oder den Schlaf)

Modifiziert nach Zuberbier et al. (2)

Für die Ermittlung der Krankheitsaktivität von CSU-Patienten, die mit oder ohne Quaddeln an Angioödemen leiden, empfiehlt die Leitlinie aus 2022 die Anwendung des Angioödem-Aktivitäts-Scores (AAS). Dieser beinhaltet sechs Fragen, von welchen wiederum fünf mit 0-3 Punkten zu bewerten sind. Es errechnet sich ein maximal möglicher Wert pro Tag von 15, pro Woche von 105 und pro vier Wochen von 420 Punkten (2).

Ein weiterer Fragebogen, der hingegen alle Symptome (auch Angioödeme) und die CIndU mitumfasst, ist der UCT (Urtikariakontrolltest). Im Gegensatz zum UAS7 handelt es sich hierbei um eine retrospektive Erfassung der Symptome. Dabei sollte beachtet werden, wie die aktuelle Therapie der Patienten aussieht, da dies sonst die Vergleichbarkeit der Werte (von UCT und UAS7) zu verschiedenen Zeitpunkten einschränken würde (42). Der Punktwert, ab welchem man von einer gut kontrollierten CU spricht, liegt bei ≥ 12 von 16 Punkten beim UCT. Für die Beurteilung der Krankheitskontrolle bei CSU-Patienten mit ausschließlich AE ist der AECT (Angioedema Control Test) geeignet (2).

Um die Lebensqualität von Patienten mit CU zu erfassen, wurde der chronic urticaria quality of life (CU-Q_{2oL}) entwickelt. Dieser ist ein valides Instrument, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit chronischer Urtikaria in Bezug auf klinische Behandlung und Bewertung der Behandlungsergebnisse zu ermitteln (43).

Der CU-Q_{2oL} ist bei CSU Patienten mit Quaddeln zur Ermittlung der Lebensqualität indiziert. Bei CSU-Patienten mit Angioödemen, mit oder ohne Quaddeln ist die

Anwendung des AE-QoL angebracht. Leiden Patienten sowohl an Quaddeln als auch an Angioödemen, empfiehlt die Leitlinie die Anwendung von sowohl CU-Q2oL und AE-QoL (2).

3.1.7. Therapie

Im Bereich des Managements, der Therapie der Urtikaria, ist das Ziel, die Behandlung bis zu dem vollständigen Verschwinden der Urtikaria durchzuführen. Neben der Vermeidung von auslösenden Stimuli, der Herausarbeitung und Beseitigung der Ursache der CU, einer Toleranzinduktion findet eine medikamentöse Behandlung parallel zur Ursachensuche statt. „Treat the disease until it is gone“ von Anfang an, ist die Devise. Es handelt sich um ein dynamisches Therapiekonzept, das sich dem Krankheitsverlauf anpasst (2). Krankheitskontrolle ist das Ziel, bis die Erkrankung sistiert. Zuberbier et. al (2) legen das Konzept des Anpassens der Therapie, der Bewertung von Therapie-, Patienten- und diagnostischen Faktoren sowie des Handelns dar.

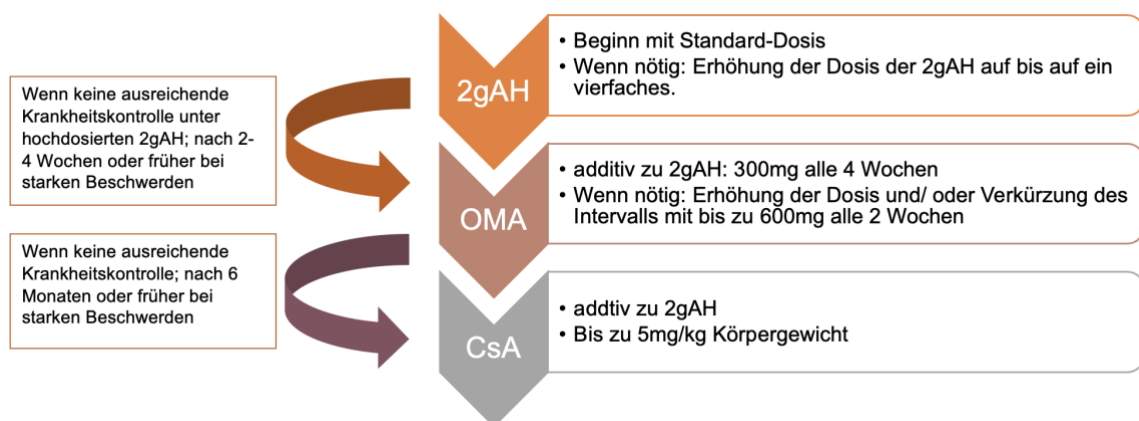


Abbildung 1: Therapiealgorithmus der CU

Modifiziert nach der Leitlinie von Zuberbier et al. 2022 (2), 2gAH: 2. Generation H1-Antihistaminika, OMA: Omalizumab, CsA: Ciclosporin A

Liegt der ermittelte UCT-Wert beim betreffenden Patienten <12 spricht man von einem unkontrollierten Zustand der CU. Hier gilt es dann entweder 2gAH, nach wenigen Tagen in diesem Zustand bis auf ein vierfaches der Standarddosierung einzuleiten/aufzudosieren. Gleiches gilt, wenn sich der Patient bereits >3 Monate in der Therapie mit OMA befindet, dieses anzupassen. Liegt der UCT- Wert zwischen 12

und 16, kann die Therapie so fortgeführt und ggf. optimiert werden. Liegt der UCT-Wert bei 16, gilt die CU als vollständig kontrolliert und es ist möglich, innerhalb des Therapie-Schemas zu deeskalieren. Wichtig dabei ist, die Krankheitskontrolle über mindestens 6 Monate zu erhalten, bevor ein Auslassversuch oder eine Verlängerung des Therapiezyklus veranlasst wird (2).

3.1.7.1. Antihistaminika

Die CU ist eine Erkrankung, wie oben bereits beschrieben, in der Histamin eine zentrale Rolle spielt (34). Über den endothelialen bzw. an Nervenendigungen gelegenen H1-Rezeptor löst es die Symptome aus (28). Daher liegt es nahe, dass die Medikamentenklasse der Antihistaminika in der Therapie der CU Einzug findet. Ihre Bedeutung in Bezug auf die gezielte Kontrolle der CSU-Symptome ist groß (44).

Das Wirkprinzip von Antihistaminika ist, dass sie als inverse Agonisten mit einer Affinität für den inaktiven Zustand des H1-Rezeptors eine Stabilisierung dessen bewirken (28). Die EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI Leitlinie von 2022 sieht vor, mit einem Antihistaminikum der zweiten Generation zu beginnen. Dabei ist zu beachten, das Antihistaminikum regelmäßig zu nehmen und darauf zu verzichten, verschiedene H1-Antihistaminika gleichzeitig einzunehmen. Antihistaminika existieren seit den 1950er-Jahren bereits in der Urtikariatherapie, doch wurde damals noch die erste Generation eingesetzt, von der heute aufgrund von Nebenwirkungen verschiedenster Art (sedative, anticholinergische Nebenwirkungen, Beeinflussung der Schlafphysiologie, Interaktion mit anderen Medikamenten etc.) abgeraten wird (2). Die Effektivität von 2gAH bei CU-Patienten ist unterschiedlich. Weniger als 50% der CSU-Patienten profitieren von der Erstlinientherapie mit regulärer Dosierung der 2gAH (4). Die Leitlinie von 2022 sieht eine Hochregulation der 2gAH auf bis zu einem Vierfachen der zugelassenen Dosis vor, sofern die Standarddosierung nicht ausreicht (2). Dennoch liegt die Zahl der CSU-Patienten, die trotz erhöhter Dosis der Antihistaminika symptomatisch bleiben bei 25-33% (4). Ein systematisches Review beziffert den Anteil der Patienten, die auf Standarddosierungen der 2gAH anspricht, auf 38,6%. Eine Hochdosierung führt zwar zur verbesserten Kontrolle des Pruritus, aber nicht zur Kontrolle der Anzahl der Quaddeln (45). Antihistaminika der 2. Generation in einer höheren Dosierung reichen bei vielen Patienten nicht aus, um die Erkrankung zu kontrollieren (46).

Darüber hinaus wird auch eine komorbide CIndU zur CSU mit einem weniger effektiven Therapieansprechen auf 2gAH in Verbindung gebracht (19). Verzögerte Druckurtikaria ist diejenige CIndU Unterform, die am schlechtesten auf 2gAH anspricht (47).

Patienten, die hochdosierte 2gAH der zweiten Generation einnehmen, erfahren z.T. auch Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit (48), obwohl diese als nicht liquorgängig angegeben ausgewiesen werden. Deshalb sind Nebenwirkungen unter täglicher Einnahme regelmäßig abzufragen (2). Die Sicherheit der Hochdosierung von 2gAH betreffend liegen aktuell wenige Publikationen wie zum Beispiel ein Review aus dem Jahr 2021, das die vorhandene Literatur zum Thema Sicherheit und Wirksamkeit von hochdosierten 2gAH analysierte, vor (49).

3.1.7.2. Omalizumab

Im Jahr 1992 wurde der Maus-Antikörper MaE11 humanisiert (50). Heute ist dieser Antikörper besser bekannt unter dem Namen Omalizumab (OMA) und für Patienten 2gAH refraktärer CSU ab einem Alter von 12 Jahren durch die europäische Arzneimittelbehörde zugelassen (51). OMA ist ein monoklonaler Antikörper, der auf freies Immunglobulin-E abzielt (52). Es erkennt die $Fc\epsilon 3$ Domäne des Immunglobulin E, die für die Bindung an den $Fc\epsilon RI$ -Rezeptor nötig ist (53), und liegt dann nach der Bindung als trimerer oder hexamerer Immunkomplex im Serum vor (54). Folglich kann es nicht mehr an IgE binden, welches bereits an den $Fc\epsilon RI$ -Rezeptor gebunden hat. Diese Eigenschaft ist von großer Bedeutung, da es somit nicht zu einer Kreuzvernetzung der $Fc\epsilon RI$ -Rezeptoren und einer resultierenden Aktivierung der Effektorzellen durch OMA kommen kann (50, 55). Grundsätzlich ist die Reduktion der Mastzelldegranulation durch OMA womöglich durch mehrere Prozesse zu erklären. Zum einen reduziert es das freie IgE, welches für Degranulation (mit)verantwortlich ist, und die Sezernierung von proinflammatorischen Botenstoffen, was eine Reduktion der proinflammatorischen Zellen wie T-Zellen oder Makrophagen bewirkt. Zum anderen erhöht es den Schwellenwert der Mastzellen für die Degranulation und verringert lokale Entzündungen. H1-Histaminrezeptoren werden durch Histamin vermehrt exprimiert, OMA vermag diesen autokrinen Kreislauf zu unterbrechen (52). Darüber hinaus wird die Anti- $Fc\epsilon RI$ - und Anti-IgE- IgG Autoantikörperaktivität reduziert, die Basopenie wird reversibel und IgE- $Fc\epsilon RI$ Verbindungen dissoziieren (42). Allerdings konnte noch

keiner dieser Wirkmechanismen im Rahmen der Urtikaria als endgültig nachgewiesen werden (56).

Der monoklonale Antikörper zeigt eine sehr gute Anspruchsrate unter sämtlichen CU-Subtypen unabhängig des IgE-Levels. Ein vollständiges Ansprechen ist bereits nach kurzer Zeit möglich (52). Ein systematisches Review beziffert die Ansprechrate von Omalizumab im „Real-World-Setting“ von kurzfristig, d.h. innerhalb von Stunden bis zu ein paar Wochen bei Patienten mit CSU, um eine Krankheitskontrolle zu erfahren (57). Zuberbier und Maurer (52) schrieben zusammenfassend über drei multizentrierte, randomisierte, doppelblind Placebo kontrollierte Parallelgruppen Phase III Studien, die bei Patienten mit CSU und Omalizumab durchgeführt wurden, dass der Antikörper in allen drei Studien eine schnelle und erhaltende Verbesserung der CSU-Symptomatik aufwies (52). Nichtsdestotrotz beschrieben Agache et al. (56) in einem systematischen Review, dass OMA in einer Dosis von 300mg/4 Wochen zwar signifikant die Symptome sowie Krankheitslast der CSU reduziert, dies aber aufgrund Ungenauigkeiten nur mit mäßiger Beweissicherheit gesagt werden kann. Eine Verbesserung der Lebensqualität konnte in Studien gezeigt werden. Zudem ist nicht nur für 300mg, sondern auch für die Dosis von 150mg eine Wirksamkeit beschrieben (56, 58). Dies deckt sich mit anderen Untersuchungen, so konnte ein vollständiges Ansprechen durch den Einsatz von OMA nach Beendigung der Behandlung ermittelt mit UAS7 bei 84% der CSU und/oder CIndU Patienten beobachtet werden (59). Nicht jeder Patient spricht jedoch auf OMA an. Dies kann beispielweise an niedrigen IgE-Spiegeln liegen, die mit einer niedrigeren Ansprechrate auf OMA in Verbindung gebracht worden sind (60, 61). Bei Patienten mit einer aiCSU werden niedrige IgE Spiegel beobachtet, was die Relevanz der Ätiologie für das Therapieansprechen wiederum betonen würde (27).

Ein systematisches Review und Metaanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von OMA bestätigte die Sicherheit von OMA aufgrund des vergleichbaren niedrigen Auftretens von Nebenwirkungen des Antikörpers versus Placebogruppen. Dies gilt für die empfohlenen Dosierungsschemata bei CSU (16).

OMA hat sich als das effektivste „add-on“ Medikament bei 2gAH-refraktären Patienten mit CSU erwiesen, zudem ist es ein sicheres Medikament und wird von Patienten gut toleriert (52). Eine Zulassung existiert ausschließlich für die chronische spontane Urtikaria. Omalizumab ist abseits der CSU in anderen Dosierungen für allergisches Asthma und chronische Sinusitis mit Nasenpolypen zugelassen (51).

3.1.7.3. Ciclosporin A

Sofern auch eine Therapie mit OMA und 2gAH bei Patienten mit CU trotz Dosierschemaangleichung (Dosiserhöhung und/oder Injektionsintervallverringerung) keine Wirksamkeit zeigt, empfiehlt die aktuelle Leitlinie aus 2022 (2) anstelle von OMA, Ciclosporin A (CsA) zu verwenden. Allerdings ist OMA vorher zu versuchen, da CsA für die Urtikaria nicht zugelassen ist und ein schlechteres Sicherheitsprofil als Omalizumab aufweist (2). Ciclosporin A ist ein schneller Inhibitor der Mediatorfreisetzung von Basophilen Zellen (62), es reguliert die Th1-Lymphozytenreaktionen und die T-Zell abhängige Antikörperproduktion durch B-Zellen herunter (63). Der Calcineurin-Inhibitor wirkt auch in der Verhinderung der Freisetzung von Mastzellmediatoren immunmodulatorisch (64) und hemmt die Sezernierung von Zytokinen aus eosinophilen Granulozyten (65). Die Wirksamkeit in der Behandlung der CSU mit Ciclosporin A konnte in den letzten 20 Jahren in über mehr als 20 Originalstudien bewiesen werden (66). Dass CsA auch in Kombination mit Antihistaminika bei Patienten mit CSU wirksam ist, konnte in der Vergangenheit gezeigt werden (63, 67). Da unerwünschte Ereignisse bekannt sind, vorwiegend unter längerer Einnahme (z.B. Hypertonus, gastrointestinale Probleme, Parästhesien oder Infektionen, Gingivahyperplasien) (67) ist eine orale Therapie mit CsA immer engmaschig zu monitorieren (68) und nur für eine Intervall-/Kurzzeittherapie empfehlenswert (48).

3.1.8. Komorbidität und Kombinationstherapien

3.1.8.1. Komorbidität

In der Vergangenheit wurden neue Erkenntnisse zu Komorbidität erhoben. Die aktuelle Leitlinie aus 2022 beschreibt als häufigste Komorbiditäten: CInus, Autoimmunkrankheiten sowie Allergien. Befunde z.B. aus der Anamnese, die auf eine Komorbidität der CSU hindeuten, sollte Anlass für weitere Analysen durch z.B. Fragebögen geben, so die Leitlinie (2).

Omalizumab an sich, stellt eine mögliche Langzeitbehandlungsoption für Patienten mit CU dar (58). Nichtsdestotrotz sind Daten bezüglich der Sicherheit der Langzeitbehandlung mit OMA von Patienten mit CSU und ihren Komorbiditäten rar (69). Diese „komplexen“ Patienten, wie Vollono et al. (69) sie bezeichnen, sind Gegenstand unserer Untersuchung.

Eine dieser Komorbiditäten der CSU ist die Schilddrüsendysfunktion, deren Prävalenz nach dem Review von Kolkhir et al. (9) im Bereich von 0-54,5% bei Patienten mit CSU liegt. Eine komorbide klinische Hypothyreose liegt bei einer CSU in bis zu 42,6% der Fälle vor, eine Hashimoto Thyreoiditis bei bis zu 27,5%. Erwachsene Patienten zeigen erhöhte Raten der Schilddrüsendysfunktion im Gegensatz zu Kindern, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer. Patienten mit CSU weisen häufiger erhöhte IgG-Anti-TPO Antikörper auf und im Vergleich zu Kontrollen sind bei CSU-Patienten generell die Spiegel der antithyreoidalen IgG-Antikörper signifikant erhöht (9). Letztere führen über eine Entzündung zu einer Störung des Aufbaus der Schilddrüse und zellulärer Dysregulation zu einer Freisetzung von Antigenen (70). IgE-Autoantikörper können nach der Bindung dieser Antigene Mastzellen aktivieren, die wiederum zu den urtikariellen Symptomen führen (71). Dies ist ein möglicher pathophysiologischer Erklärungsansatz.

Ein weiteres Erkrankungsbild, welches möglicherweise einige pathophysiologische Signalwege mit der CSU teilt, ist das Metabolische Syndrom (MS). Als verbindendes Element wird hier eine geringgradige systemische Inflammation angesehen, die der Verschlimmerung und Aufrechterhaltung der CSU potenziell zugrunde liegt (72). Das metabolische Syndrom ist eine Kombination aus erhöhtem Blutdruck, erhöhter Nüchtern glukose, Dyslipidämie sowie zentraler Adipositas (14). Die Untersuchung dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Sicherheit der Behandlung dieser einzelnen

Kriterien in Kombination mit chronischer Urtikaria, weniger mit dem metabolischen Syndrom.

Patienten mit CSU zeigen ein erhöhtes Risiko für die zukünftige Entwicklung einer arteriellen Hypertonie (13). Chung et al. (14) konnten mit einer Kohorte von 9798 Patienten mit CU zeigen, dass diese ein 1,65-fach erhöhtes Risiko haben, die Diagnose einer Hyperlipidämie vor der Diagnose der CU gestellt zu bekommen. Eine Bereinigung der Kovarianten erfolgte (14). In einer weiteren großen Studie wurden u.a. die Prävalenzen der einzelnen Komorbiditäten des metabolischen Syndroms ermittelt. So zeigen 41,6% eine Hyperlipidämie, 28,1% eine arterielle Hypertension und 13,9% wiesen einen Diabetes auf (73). In einer weiteren Studie wurde der Zusammenhang von CU und kardiovaskulären Erkrankungen untersucht. Es konnte kein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt, einen ischämischen Schlaganfall sowie kardiovaskuläre Todesfälle gefunden werden (74).

Auch psychische Erkrankungen sind bei Patienten mit CSU vorhanden. In der Literatur findet sich, dass bei fast 32% aller Patienten mit CSU eine solche vorliegt (12).

Staubach et al. (10) zeigten in einer Untersuchung, dass bei Patienten mit CSU Angststörungen bei 30% Depressionen und somatoforme Störung je bei 17% vorliegen. Auch in der AWARE Studie aus dem Jahr 2017 wiesen 9,5 % der Patienten mit 2gAH refraktärer CSU eine Depression auf und 4,7% eine Angststörung (19). Dies zeigt, dass auch psychische Störungen bei Patienten mit CSU häufig sind (10), wobei die CSU nicht nur als Risikofaktor für solche gilt, sondern auch das Vorhandensein psychischer Störungen wie Angst-, dissoziative und somatoforme Störungen das Risiko einer CSU erhöhen (75).

Die CSU weist Verbindungen zu anderen Autoimmunerkrankungen auf (15). So wurden die Häufigkeiten einiger autoimmuner Störungen bei CSU in einem Review untersucht. Nach diesem Review liegen die Häufigkeiten autoimmuner Krankheiten unter Patienten mit CSU bei systemischem Lupus erythematodes zwischen 0-3,1% bei der Colitis ulcerosa bei 0,9% im Falle der Addison-Krankheit zwischen 0,6-2,2% und bei der Psoriasis zwischen 0,8-3,3% der Fälle vor (15).

Eine taiwanesische Studie demonstrierte ein erhöhtes Risiko vor allem an hämatologischen Krebsformen zu erkranken, wenn eine CU besteht (76). Lindelöf et al. (77) beschrieben hingegen, dass es keinen statistischen Zusammenhang zwischen CU und malignen Erkrankungen gibt.

So existiert zu diesem Zeitpunkt noch nicht ausreichend Evidenz, die onkologische Erkrankungen mit Urtikaria in einen kausalen Zusammenhang setzt, so die Leitlinie aus 2018 (28). Allerdings werden immer wieder Fälle beschrieben, bei denen beide Erkrankungen gleichzeitig vorkommen, sowohl chronische Urtikaria als auch onkologische Erkrankungen (78), sodass eine Ermittlung von kombinierten Therapien für beide Erkrankungen bezüglich ihrer Sicherheit wichtig ist. Bisher gibt es nur einige wenige Einzelfallstudien in denen Chemotherapien in Kombination mit CSU-Therapie beschrieben werden (79, 80).

Gegenstand von Untersuchungen ist unter anderem auch die Koagulabilität des Blutes bei Patienten mit CSU. So liegen Daten vor, die aussagen, dass Patienten mit einer aktiven CSU erhöhte Faktor VII_a und D-Dimer Plasmaspiegel aufweisen (81). Thrombin, das Ende der Gerinnungskaskade bildend, verstärkt außerdem die urtikarielle Inflammation bei CU durch eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität (33).

Es stellt sich die Frage bezüglich der Therapie der Antikoagulation bei erhöhtem thrombotischem Risiko, wenn zusätzlich etwaige weitere kardiovaskulären Risikofaktoren bei Hautkrankheiten wie der CU vorliegen (33).

Ob bei selteneren Erkrankungen wie der Hepatitis C bei CSU ($\leq 2\%$) diese die Ursache der CSU darstellen, wie sich eine Behandlung der Hepatitis C auf den Verlauf, die Aktivität der Urtikaria auswirkt, muss noch weiter erforscht werden (82).

3.1.8.2. Kombinationstherapien der chronischen Urtikaria

Gemäß der aktuellen Leitlinie von Zuberbier et al. aus dem Jahre 2022 (2) können bei Unwirksamkeit der Therapie der CU Adjustierungen vorgenommen werden. Neben der Erhöhung der Dosis der Antihistaminika wird im dritten Schritt bei nach wie vor refraktären Beschwerden OMA additiv hinzugenommen. Sollte diese Kombination bzw. eine Hochdosierung und/oder eine Intervallverkürzung des OMA ebenso keine Wirksamkeit aufweisen, ist eine Therapie mit CsA statt OMA möglich. Der Algorithmus ist mit den empfohlenen Dritt- und Viertlinien Therapien auf Omalizumab bzw. CsA begrenzt, basierend auf der Grundlage des Evidenzniveaus. Andere Therapiemöglichkeiten sind z.B. Leukotrienrezeptorantagonisten, H₂-Antihistaminika, Sulphone, Antidepressiva, Methotrexat, Mycophenolatmofetil oder eine Histamin-/Pseudoallergen-arme Diät. Dabei handelt es sich aufgrund mangelnder Evidenz aber nur um Alternativen (2). Neben dem Ziel, bei allen Patienten eine vollständige

Symptomkontrolle zu erzielen, hat dieser Therapiealgorithmus das Management der CSU im letzten Jahrzehnt revolutioniert (83).

Durch die Hinzunahme von OMA nimmt die Verwendung von Begleitmedikation für die Urtikaria ab (84, 85), allerdings bleiben rund 10% der Patienten trotz der globalen Verfügbarkeit von 2gAH und der Zulassung von Omalizumab nicht zufriedenstellend behandelt und brauchen Alternativen (86). Omalizumab ist für CSU, nicht aber für die alleinige CIndU zugelassen (87).

Die klinische Erfahrung zeigt, dass es immer wieder Patienten gibt, die auf eine Kombinationstherapie bestehend aus Antihistaminika und Omalizumab inklusive Dosismodifikation oder CsA nicht ausreichend ansprechen, sodass weitere Schritte, weitere Therapien nötig sind. Die Datenlage zu Kombinationstherapien bei Patienten mit CU ist überschaubar. Daten zu Dreifach- bzw. Tripeltherapien, bestehend aus Omalizumab und Antihistaminika und einem weiteren Medikament fehlen. Dies gilt auch für die gleichzeitige Präsenz von Komorbiditäten inklusive deren Behandlung neben den Therapien für die Urtikaria. Nichtsdestotrotz gibt es einige wenige Studien, in denen Kombinationen bei refraktären Patienten eingesetzt wurden:

In einer Studie wurde bei 3 von 106 Patienten die Kombination von Dapson und Colchicin mit Omalizumab und Antihistaminika eingesetzt. Die Autoren glauben, dass in manchen Patienten, bei denen Omalizumab nur partiell Wirksamkeit zeigt, Kombinationstherapien mit immunmodulatorischen Medikamenten wirksam und sicher sind (88). So beschreiben Maoz-Segal et al. (83) ein Therapieschema, ein „intensiviertes Protokoll“, indem Omalizumab mit Immunsuppressiva wie CsA, MTX oder Azathioprin für einen Zeitraum von 14 ± 8 Monaten kombiniert wurden. Dieses Protokoll war sowohl wirksam als auch vor allem sicher. Antihistaminika waren jedoch nicht Teil dieser intensivierten Therapie.

Auch Rutkowski et al. (89) beschreiben die Verwendung von OMA neben CsA oder MTX als sicher für die Mehrheit der Patienten in einer kleinen Kohorte von 15 CSU-Patienten, wobei im Vorfeld eine Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt wurde und alle Patienten genau überwacht wurden. Bei 3 Patienten, die OMA zusammen mit CsA erhielten, wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt.

Ähnliches wurde in einer Studie festgestellt, in der 21 Patienten CsA in Kombination mit OMA erhielten. Hier bildeten auch Antihistaminika einen Bestandteil des Therapieschemas (90).

In zwei weiteren Studien wurde ein Score aufgestellt, indem die Begleitmedikation für die CU zusammengefasst wurde (91, 92). So beschreiben Sussman et al. (91), dass zu Beginn der Intervention mit Omalizumab in einer der zwei Kohorten neben H1-Antihistaminika 10 Patienten Leukotrienrezeptorantagonisten und 7 Patienten CsA erhielten. Für wie lange diese jeweiligen Kombinationen jedoch genau existierten, geht aus der Publikation nicht hervor. Grundsätzlich nimmt der Gebrauch der zusätzlichen CU-Medikation zwar ab, da der Score sinkt, allerdings sind in dem zusammenfassenden Score auch Glucokortikoide und Antihistaminika erfasst, wonach es schwierig ist, die einzelnen Kombinationstherapien nachzuvollziehen. Dennoch wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Bezüglich Kombinationstherapien bei CSU inklusive LTRA liefert eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppel-blinde Parallelgruppen Phase III Studie, eine Kohorte von 36 Patienten, die H1-Antihistaminika mit LTRA und Omalizumab und weitere 64 Patienten, die zusätzlich noch H2-Antihistaminika einnahmen. Es konnten keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt werden (93).

Tagka et al. (44) untersuchten die Wirksamkeit von Omalizumab in Gegenwart von Kombinationen der Begleitmedikation bzw. in Gegenwart von Komorbiditäten in einer griechischen Kohorte. So erfuhren sieben Patienten eine Dreifachtherapie, bestehend aus Omalizumab, Dapson und H1-Antihistaminika, ein Patient Omalizumab, CsA und H1-Antihistaminika sowie zwei weitere Patienten mit jeweils einer der beiden oben genannten Kombinationen plus Glucocorticoide. Die Komorbiditäten beschränken sich in dieser Studie auf Angioödeme, Atopien in der Vorgeschichte bzw. in der Familienanamnese, Schilddrüsenerkrankungen sowie ein positiver ASST. Das gleichzeitige Vorkommen von Komorbiditäten und Therapiekombinationen wird nicht genauer dargestellt.

3.1.8.3. Komedikation

Als Komedikation wird in dieser Arbeit, diejenige Medikation definiert, die Patienten für Komorbiditäten neben der CSU einnehmen.

Daten zur Komorbidität als Teil von Analysen unter verschiedensten Gesichtspunkten bei Patienten mit CU/CSU gibt es in der Literatur (44, 47, 69, 84, 94-96).

Vollono et al. (69) zeigen den Mangel an Daten über die Anwendung von Omalizumab in einem Real-life-Setting bei Patienten, die neben der CSU noch andere Erkrankungen haben, auf. Die Medikation dieser Begleiterkrankungen wird jedoch kaum näher betrachtet, weshalb es hierzu noch wenig Daten gibt.

Das wirft die Frage nach der Sicherheit von derartigen Therapiekombinationen auf.

Im Falle der Psoriasis beispielweise beschrieben Duvetorp et al. (97) in einer Studie mit 4587 Patienten mit Psoriasis und einer Kontrollgruppe mit 268 949 Personen die Komedikation in der untersuchten Kohorte.

In einer indischen Untersuchung wurde unter Patienten mit akuter Urtikaria, die an Diabetes mellitus litten, die Komedikation ermittelt. Das Ziel der Untersuchung war den Einfluss der Komedikation auf die Auslösung oder Verschlechterung der akuten Urtikaria. Die Therapie bestand in der Regel aus 2gAH, außer in zwei Fällen aus CsA für 3 Monate (98).

Eine taiwanische Studie konnte eine erhöhte Prävalenz von psychiatrischer Medikation bei Patienten mit CU ermitteln. Die Medikation für die Urtikaria ist aber nicht eindeutig zu identifizieren. So bedurfte es beispielweise einer Verwendung von 2gAH und Omalizumab für mindestens 28 Tage, um als schwerer Fall von CU eingestuft und als solcher in die Studie eingeschlossen zu werden. Ob und wenn wie lange eine parallele Pharmakotherapie von psychischen Erkrankungen nebst CU genau lief, geht nicht genau aus der Studie hervor (11).

Eine weitere Studie ermittelte die Wirksamkeit von Atorvastatin als additive Behandlung zu H1- und H2 Antihistaminika bei 25 Patienten mit CSU für einen Zeitraum von 3 Monaten. Diese Therapiekombination war laut den Autoren wirksam (99).

4. Methoden

Die Untersuchung wurde in der Urtikaria-Spezial-Sprechstunde an der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurden 179 Patienten retrospektiv untersucht, die über einen Zeitraum von 3 Monaten hinweg regelmäßig von den Ärztinnen und Ärzten der Mainzer Haut- und Poliklinik gesehen wurden sowie 41 weitere aus einem früheren Zeitraum der Urtikaria-Spezial-Sprechstunde, die ebenfalls regelmäßig gesehen wurden.

In die Untersuchung wurden diejenigen Patienten eingeschlossen, bei denen eine doppelte Systemtherapie für die CU sowie eine Komorbidität mit entsprechender Ko-Therapie/Komedikation im klinisch-elektronischen Erfassungssystem dokumentiert wurde bzw. die Patienten, bei denen ein drittes Medikament additiv für die Urtikaria im Krankheitsverlauf dokumentiert wurde. Auch jene Fälle, wo keine Medikation der Komorbidität möglich/nötig war, wurden eingeschlossen. Atopienkriterien wurden begleitend erhoben.

Es wurde die gesamte ärztliche Dokumentation sowie hinterlegte in- und externe Arztbriefe gesichtet.

Geschlecht, Alter zu Therapiebeginn, Atopiehistorie, Subtyp und Dauer der chronischen Urtikaria zu Therapiebeginn, das Vorliegen von Angioödemem, Art und Dauer der Urtikaria-Therapien, Komorbiditäten, Komedikation, Dauer der unterschiedlichen Komedikationen sowie Nebenwirkungen der CU Medikation und unerwünschte Ereignisse sowie akute Verschlechterung der CU durch Komedikation während des Beobachtungszeitraums wurden erhoben.

Die Erhebung erfolgte mithilfe eines speziell entwickelten Fragebogens für diese und die folgende globale Untersuchung. Dieser Fragebogen wurde von sieben Urtikaria-Spezialisten erstellt.

Es wurden alle Urtikaria Therapien (DT und TT) der Patienten erfasst, in denen eine Komorbidität bestand, beziehungsweise eine Komedikation verordnet wurde. Eine Doppeltherapie (DT) besteht immer aus einem 2gAH und einem weiteren Therapeutikum, eine Tripeltherapie (TT) immer aus 2gAH mit OMA und einem weiteren Therapeutikum. Auch von Patienten, die aufgrund ihrer unzureichenden Doppeltherapie eine Tripeltherapie erhielten, wurden nebst der Dauer der TT die Dauer(n) der Doppeltherapien erfasst. Kam es zu einer Änderung des Therapeutikums

abseits der Antihistaminika, so wurde dies als neuer Therapiezeitraum für die Urtikaria-DT aufgefasst.

Darüber hinaus wurde eine DT als beendet angesehen, wenn ein weiteres Medikament für die CU zu einer TT hinzugefügt wurde. Wurde das dritte Medikament wieder abgesetzt, begann ein neuer DT-Zeitraum. Wurde die DT aufgrund von guter Symptomkontrolle oder anderen Gründen auf eine Monotherapie reduziert, so galt der DT Zeitraum als damit beendet bzw. beschränkt sich auf den Zeitraum, in dem 2gAH und mindestens ein weiteres Therapeutikum für die CU angewendet wurden. Wenn Patienten absichtlich auf 2gAH verzichtet haben und dies dokumentiert wurde, wurde dieser Zeitraum exkludiert.

Sofern die Komedikation nicht als abgesetzt, umgestellt oder bei Bedarf dokumentiert worden ist, wurde sie als durchgehend eingenommen erfasst.

Die Dauer der Komedikation wurde so ausgewertet, dass die Änderung einer Urtikariatherapie (DT/TT) sowie eine Änderung der Komedikation einen neuen Zeitraum der Komedikation parallel zur CU Therapie darstellt. So wurde der mindestmögliche Zeitraum einer Komedikation nebst einer CU DT erfasst.

Es wurden diejenigen CU-Therapien ausgeschlossen, bei denen keine Komorbidität/Komedikation oder TT dokumentiert wurde. Die Komedikation wurde in Haupt- und darunter in Wirkstoffgruppen unterteilt. Dosierungen wurden nicht erhoben. Eine Komedikation ohne eindeutige Indikation bzw. angegebene Komorbidität wurde nicht erfasst. Kam es zu Auslassversuchen, wurden diese zeitlich berücksichtigt und herausgerechnet, da während dieser Zeit keine Medikation für die CU eingenommen wurde.

Eine Kontrollgruppe liegt der Analyse nicht zugrunde. Die Auswertung erfolgte mit Microsoft® Excel®. Für die Erstellung von Tabellen sowie Grafiken wurde Microsoft® Excel®, Microsoft® PowerPoint® und Microsoft® Word® verwendet.

5. Ergebnisse

Eine statistische Beratung erfolgte durch Herrn Dr. Markus Schepers des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz.

5.1. Allgemein

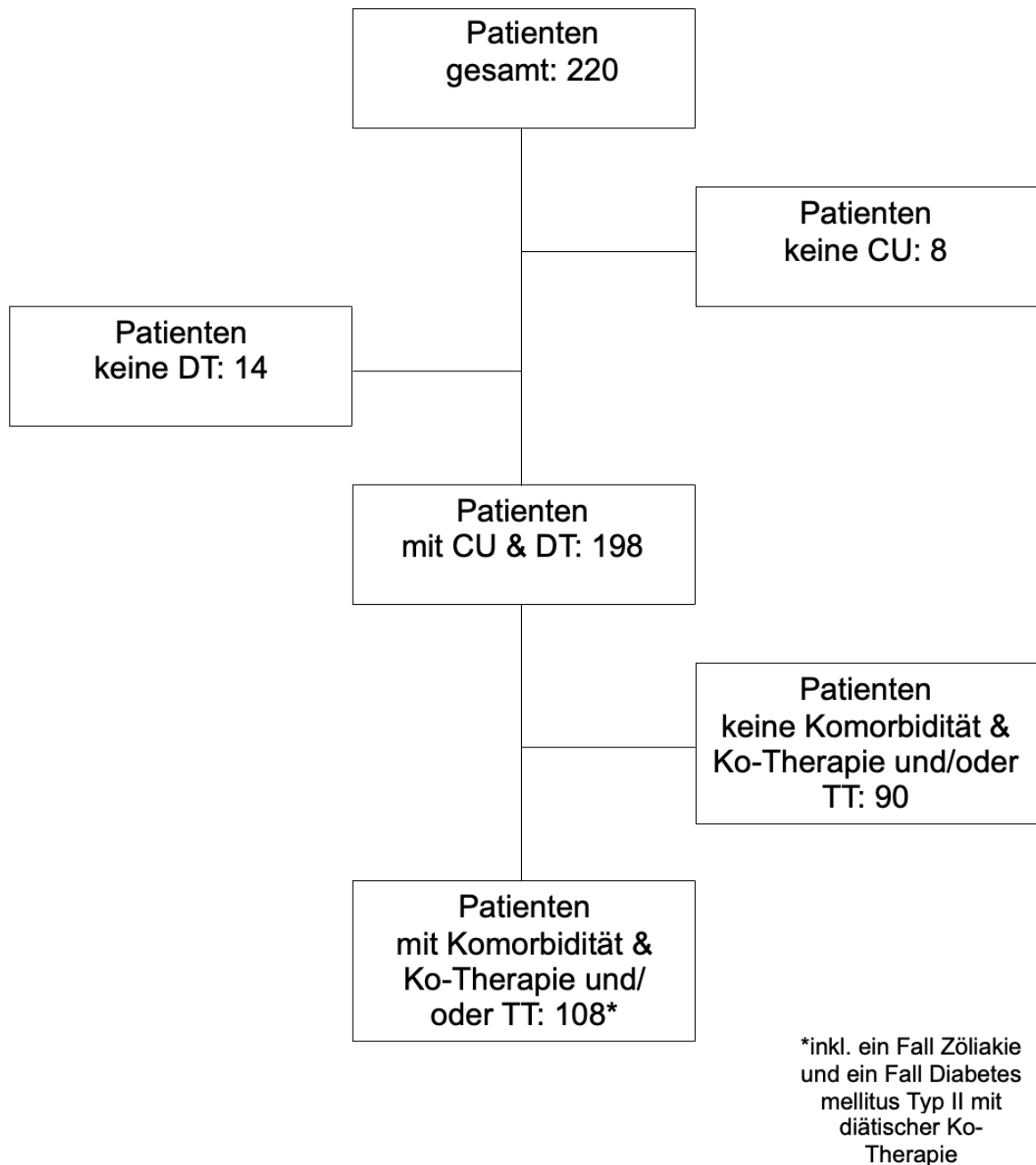


Abbildung 2: Entstehung der Patientenkohorte

Insgesamt wurden von 220 Patienten, die die Urtikaria Sprechstunde besuchten, die Krankenakten retrospektiv studiert. Von diesen Patienten wiesen 212 eine chronische Urtikaria auf. 198 von diesen Patienten wiesen wiederum eine DT für die CU auf. 108 dieser Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Das Durchschnittsalter bei Beginn der DT betrug $48,9 \pm 15,0$ Jahre. Der älteste Patient war 78,5 Jahre alt, der jüngste 14,1 Jahre. 77 der 108 CU-Patienten waren weiblich (71,3%). 67 von 108 Patienten (62,0%) litten an CSU, 38 Patienten (35,2%) an einer Kombination aus CSU und

CIndU. 3 von 108 Patienten (2,8%) litten ausschließlich an Angioödemen. 25 (23,1%) Patienten litten nur an CU ohne AE. Die durchschnittliche Dauer der CU bis zur Einleitung der DT betrug $4,6 \pm 5,6$ Jahre. Für 4 Patienten konnte keine Dauer ermittelt werden. Die durchschnittliche Dauer der leitliniengerechten systemischen Therapie (bestehend aus einem 2gAH und einem weiteren Therapeutikum wie Omalizumab, Ciclosporin A (CsA), Dapson, Montelukast oder Hydroxychloroquin) für die CU betrug $24,6 \pm 21,3$ Monate (95% CI: 20,9-28,2 Monate, Median: 17,0 Monate). Die Behandlungsdauer einer DT lag zwischen 0,2 und 79,3 Monaten. In 12 von 108 Fällen (11,1%) war eine Dreifachtherapie erforderlich. Die durchschnittliche Dauer der TT für die CU betrug $4,9 \pm 3,2$ Monate (95% CI: 3,1 – 6,7 Monate, Median: 3,5 Monate). Die Dauer der TT reichte von 1,8 bis 13,0 Monaten.

5.1.1. Verteilung der chronischen Urtikaria

Alle Patienten in der Kohorte hatten eine CSU, 67 Patienten (62,0%) in der untersuchten Kohorte litten ausschließlich an CSU. Weitere 38 (35,2%) litten neben der CSU zusätzlich noch an mindestens einer Form der CIndU. In 3 Fällen (2,8%) diagnostizierten wir CSU bei ausschließlich Angioödemen als Symptome.

Bei insgesamt 83 von 108 Patienten (76,9%) wurden Angioödeme diagnostiziert.

Verteilung der chronischen Urtikaria

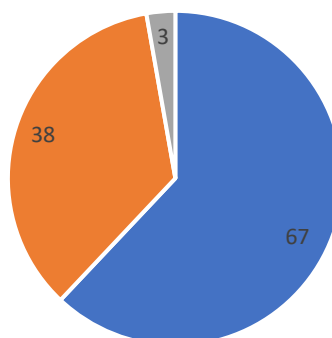


Diagramm 1: Verteilung der chronischen Urtikaria in Prozent

■ CSU ■ CSU und CIndU ■ CSU nur AE

Verteilung AE vs. kein AE

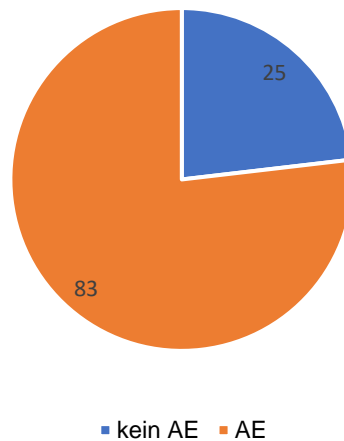


Diagramm 2: Verteilung Angioödeme in Prozent

Die verschiedenen Formen der chronischen induzierbaren Urtikaria wiesen bei den 38 Patienten (35,2%) folgende Verteilung auf: Insgesamt lag bei 16 von 38 (42,1%) ein symptomatischer Dermographismus (Urtikaria factitia) vor, bei 11 (28,9%) eine Druckurtikaria, bei 7 (18,4%) eine cholinergische Urtikaria, bei 5 (13,2%) eine Kälteurtikaria, bei 4 (10,5%) eine Wärmeurtikaria und in einem Fall (2,6%) eine Lichturtikaria. Bei 4 von diesen 38 Patienten (10,5%) lagen gleichzeitig zwei Formen der CIndU vor, in einem Fall (2,6%) drei.

CIndU-Typen mit Patientenanzahl

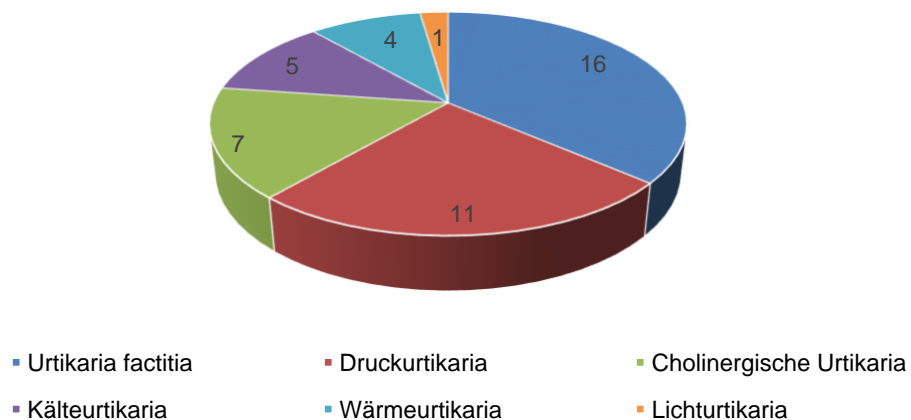


Diagramm 3: CIndU-Typen mit Patientenanzahl in absoluten Zahlen

5.1.2. Therapieschemata der chronischen spontanen Urtikaria

5.1.2.1. Kombinierte Therapie der chronischen Urtikaria (DT)

105 von 108 Patienten (97,2%) wurden mit Omalizumab in Kombination mit hochdosierten Antihistaminika behandelt. 10 Patienten (9,3%) wurden mit Ciclosporin A, 5 Patienten (4,6%) mit Montelukast, vier Patienten (3,7%) mit Dapson und ein Patient (1,0%) mit Hydroxychloroquin in Kombination mit einem hochdosierten Antihistaminikum behandelt. Die Anzahl der Therapien übersteigt die der Patienten, da in einigen Fällen Therapien im Beobachtungszeitraum gewechselt wurden.

5.1.2.2. Tripel-Therapie als Behandlungsoption

Insgesamt 12 von 108 (11,1%) Patienten erhielten ein zusätzliches Therapeutikum (Tripel-Therapie). Bei 10 von 12 (83,3%) Patienten kam die Kombination aus Antihistaminikum und Omalizumab in Kombination mit Montelukast vor, bei 2 (16,7%) zusammen mit Ciclosporin A, bei 2 (16,7%) mit Dapson und in einem Fall (8,3%) mit Hydroxychloroquin vor. Bei einem Patienten wurde die Dreifachtherapie zweimal gewechselt (drei verschiedene Therapien) und in einem anderen Fall wurde die Dreifachtherapie einmal gewechselt. In einem Fall kam es zu einer vierfach-Therapie, bestehend aus 2gAH, Omalizumab, Montelukast und Hydroxychloroquin. Bei 5 von 12 Patienten (41,6%), die eine TT erhielten, konnten additiv Komedikationen für diverse Komorbiditäten erfragt werden, wie in der untenstehenden Grafik (Diagramm 4) erkennbar.

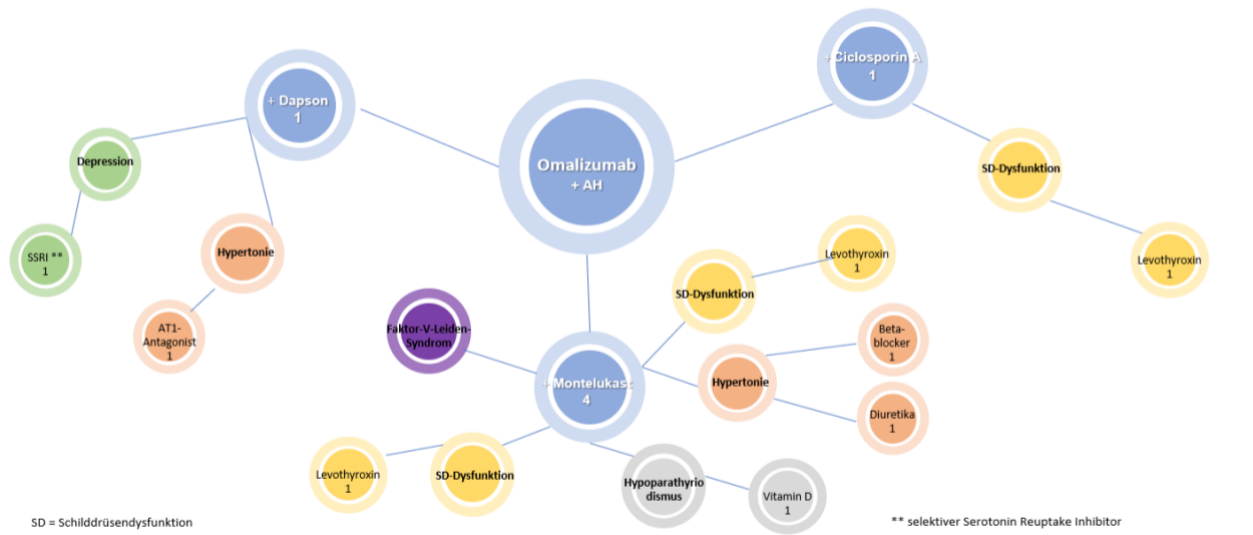


Diagramm 4: Cross-Verlinkung von TT und Komorbidität mit Komedikation

Abkürzungen: SSRI = selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor, SD = Schilddrüse, AH = Antihistaminika der 2. Generation

5.2. Komorbidität und Komedikation

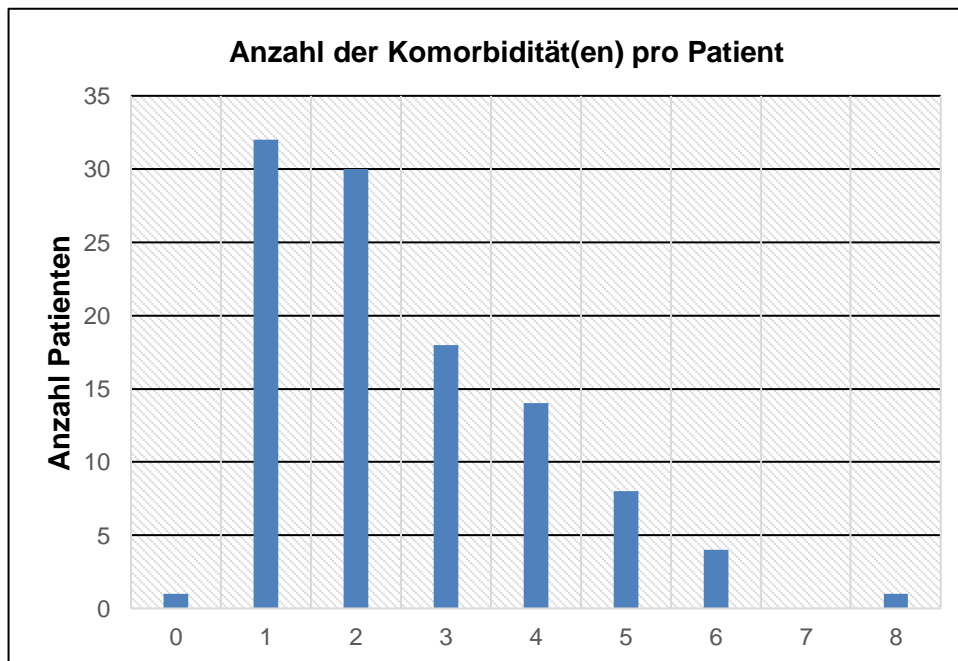


Diagramm 5: Anzahl der Komorbidität(en) pro Patient

107 von 108 (99,1%) Patienten wiesen Komorbiditäten auf, ein Patient (0,9%) hatte keine Komorbidität inklusive atopischer Diathese wurde mit einer Dreifachtherapie versorgt. Die Mehrzahl der Komorbiditäten entfiel auf kardiovaskuläre Erkrankungen.

Dazu gehören Bluthochdruck, Dyslipidämie, Diabetes und Herzrhythmusstörungen. Weitere häufige Komorbiditäten sind Schilddrüsenerkrankungen, Schlafstörungen und Depressionen. Insgesamt traten in der Kohorte 59 verschiedene Komorbiditäten auf. Lagen mehrere Erkrankungen des atopischen Formenkreises vor, wurden sie als Komorbidität Atopien und weitere Allergien als Komorbidität Allergien als eine Komorbidität für die obige Zusammenstellung zusammengefasst. Gleiches gilt für chronische Schmerzen (Tabelle 3). 1 Patient (0,9%) hatte keine n=0 Komorbidität, 32 Patienten (29,6%) hatten n=1 Komorbidität, 30 Patienten (27,8%) hatten n=2 Komorbiditäten, 18 (16,7%) hatten n=3 Komorbiditäten, 14 (13,0%) hatten n=4 Komorbiditäten, 8 Patienten (7,4%) hatten n=5 Komorbiditäten, 4 Patienten (3,7%) hatten n=6 Komorbiditäten, und ein Patient (0,9%) hatte n=8 Komorbiditäten.

Tabelle 3: Übersicht der Komorbiditäten

Komorbidität	n	% (von 108)
Schilddrüsendysfunktion	50	46,3%
Bluthochdruck	47	43,5%
Depression	16	14,8%
Schlafstörungen	14	13,0%
Dyslipidämie	12	11,1%
Diabetes	12	11,1%
Chronische Schmerzen	9	8,3%
Koronare Herzkrankheit	5	4,6%
Herzrhythmusstörung	4	3,7%
Chronische Gastritis	4	3,7%
COPD	4	3,7%
Restless-Legs-Syndrom	3	2,8%
Hyperurikämie	3	2,8%
Eisenmangel	3	2,8%
Angststörung	3	2,8%
Schlafapnoe	3	2,8%
Gutartige Prostatahyperplasie	2	1,9%
Migräne	2	1,9%
Faktor-V-Leiden-Syndrom	2	1,9%
Hepatitis C	1	0,9%
Chronische Hepatitis B	1	0,9%
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1	0,9%
von-Willebrand-Syndrom	1	0,9%
Osteoporose	1	0,9%
Kallmann-Syndrom	1	0,9%
Harnblasenhyperaktivität	1	0,9%
Hypoparathyreoidismus	1	0,9%

Nebennierenrinden-Insuffizienz	1	0,9%
Thalassaemia minor	1	0,9%
Eosinophile Ösophagitis	1	0,9%
Endometriose	1	0,9%
Onychomykose (system. Behandlung)	1	0,9%
Polycystisches Ovarial-Syndrom	1	0,9%
Divertikulose	1	0,9%
Chronische Divertikulitis	1	0,9%
Fruktoseintoleranz	1	0,9%
Protein S- Mangel	1	0,9%
Vitamin D-Mangel	1	0,9%
Sodbrennen	1	0,9%
Herpes labialis	1	0,9%
Chronische Bronchitis	1	0,9%
Hyperthyreose	1	0,9%
Autoimmunkrankheiten	12	11,1%
Psoriasis	3	2,8%
Colitis ulcerosa	2	1,9%
Lupus erythematoses	2	1,9%
Zöliakie	2	1,9%
Morbus Crohn	1	0,9%
Myasthenia gravis	1	0,9%
Vitiligo	1	0,9%
Subakuter kutaner Lupus erythematoses	1	0,9%
Morbus Bechterew	1	0,9%
Familiäres Mittelmeerfieber	1	0,9%
Maligne Erkrankungen	4	3,7%
Aktiver Brustkrebs	1	0,9%
Zustand nach Brustkrebs	1	0,9%
Chronische lymphatische Leukämie	1	0,9%
Myeloproliferatives Syndrom	1	0,9%
Atopien	27	25,0%
Rhinoconjunctivitis allergica	21	19,4%
Allergisches Asthma bronchiale	10	9,3%
Atopische Dermatitis	3	2,8%
Allergien	12	11,1%

5.2.1. Kardiovaskuläre Komorbiditäten

5.2.1.1. Arterielle Hypertonie

47 von 108 Patienten (43,5%) litten neben der CSU an Bluthochdruck. Bei 20 von 47 Patienten (42,6%) mit Bluthochdruck wurde die antihypertensive Therapie mit Betablockern durchgeführt, bei 14 (29,8 %) mit Kalziumantagonisten, bei weiteren 15 (31,9%) mit AT-1-Rezeptor-Antagonisten, bei 10 (21,3%) mit ACE-Hemmern und bei weiteren 10 Patienten (21,3%) mit Diuretika. Aldosteronantagonisten und Kaliumkanalöffner sowie Imidazolin-Rezeptor-Agonisten wurden jeweils einmal (2,1%) im Rahmen der Hypertonietherapie eingesetzt. In 2 Fällen (4,3%) lag ein Bluthochdruck vor, der jedoch nicht medikamentös behandelt wurde. Die durchschnittliche Dauer der Einnahme von Antihypertensiva in Kombination mit der DT betrug $26,4 \pm 23,2$ Monate (95% CI: 20,0 – 32,8 Monate, Median: 21,4 Monate). Die längste parallele Dauer der Hypertonietherapie betrug 79,5 Monate und die kürzeste 0,5 Monate. 45 von 47 (95,7%) dieser Patienten erhielten eine Therapie mit Omalizumab und 2gAH im Rahmen ihrer CSU. Ein Patient (2,1%) erhielt eine Therapie mit CsA und 2gAH und ein weiterer Montelukast und 2gAH. Bei 4 Patienten (8,5%) wurde die Urtikaria-Therapie gewechselt, so dass in 2 Fällen die CSU-Therapie aus 2gAH und Dapson, in einem anderen aus CsA und 2gAH und in einem Fall aus Hydroxychloroquin und 2gAH additiv zu der antihypertensiven Therapie bestand. Beim vierten Patienten wurde von Montelukast und 2gAH auf Omalizumab und 2gAH gewechselt. Patienten mit CsA als CSU-Therapie trotz Hypertonus aufgrund von fehlenden therapeutischen Alternativen wurden gut engmaschig monitoriert. Bei einem Patienten (2,1%) wurde die antihypertensive Therapie geändert. 2 Patienten (4,3%) in dieser Kohorte hatten eine Kombination aus antihypertensiver Therapie und Dreifachtherapie gegen CSU. In einem Fall über einen Zeitraum von 3,5 Monaten bestand diese aus 2gAH und Omalizumab und Dapson, im anderen Fall aus 2gAH und Omalizumab und Montelukast über 4,8 Monate.

5.2.1.2. Kardiovaskuläre Prophylaxe

15 von 108 Patienten (13,9%) gaben eine Komedikation im Rahmen der kardiovaskulären Prophylaxe an. In 11 Fällen (73,3%) wurden Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel), in 4 Fällen (26,7%) Faktor-X_a-Hemmer und in einem Fall (6,7%) Heparin gleichzeitig zur Urtikaria-Therapie eingesetzt. Die Dauer dieser Medikation parallel zur CSU-Therapie betrug im Durchschnitt $25,5 \pm 23,8$ Monate (95% CI: 12,8- 38,2 Monate, Median: 15,6 Monate). Die längste Einnahmedauer zum Untersuchungszeitpunkt betrug 78,1 Monate, die kürzeste einen halben Monat. Alle Patienten in dieser Gruppe erhielten Omalizumab und 2gAH zur Behandlung der Urtikaria. In einem Fall (6,7%) wurde die DT von 2gAH und Montelukast auf 2gAH und OMA geändert. Bei 5 der 15 Patienten (33,3%) lag eine koronare Herzerkrankung zugrunde, in einem Fall (6,7%) eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. Die restlichen 9 Patienten (60%) erhielten diese Form der Komedikation laut Anamnese prophylaktisch.

5.2.1.3. Dyslipidämien

12 von 108 Patienten (11,1%) litten an einer Dyslipidämie (Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie), von denen 8 (66,7%) mit Statinen, 2 (16,7%) mit Fibraten und ein Patient (8,3 %) mit Cholesterinresorptionshemmern behandelt wurden. Ein Patient hatte eine Hypertriglyceridämie, wurde aber nicht medikamentös behandelt. Im Durchschnitt betrug die Dauer der Komedikation der Dyslipidämie bei gleichzeitiger Therapie der CSU $17,2 \pm 20,1$ Monate (95% CI: 6,1 -28,3 Monate, Median: 7,7 Monate). Die längste Dauer der Komedikation betrug 61,8 Monate und die kürzeste einen halben Monat. Alle Patienten in dieser Gruppe erhielten zu einem Zeitpunkt eine Therapie mit Omalizumab und 2gAH bei CSU. In drei Fällen (25,0%) kam es zu einem Wechsel der CSU-Therapie: einmal von 2gAH und Omalizumab zu 2gAH und CsA, einmal von 2gAH und Omalizumab zu 2gAH und Dapson, einmal von 2gAH und Montelukast zu 2gAH und Omalizumab.

5.2.1.4. Diabetes mellitus

Unter den 108 Patienten wurden 12 Diabetiker (11,1%) beobachtet. 11 (91,2%) litten an Diabetes mellitus Typ II und einer (8,3%) an Diabetes mellitus Typ I. Bei den Typ-II-Diabetikern wurde in 6 Fällen (50,0%) Metformin, in 4 Fällen (33,3%) Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer, in 3 Fällen (25,0%) Insulin, in 2 Fällen (16,7%) SGLT2-Inhibitoren und bei je einem Patienten (8,3%) einmal Sulfonylharnstoffe und einmal GLP 1-Rezeptoragonisten angewendet. Bei zwei Patienten mit Diabetes II (16,7%) wurden nur diätetische Maßnahmen und keine Medikamente eingesetzt. Die mittlere Behandlungsdauer mit Antidiabetika bzw. Insulin zusätzlich zur DT betrug $19,0 \pm 22,6$ Monate (95% CI: 5,9 – 32,0 Monate, Median: 9,0 Monate). Die längste Behandlungsdauer betrug 62,0 Monate, die kürzeste einen halben Monat. Bei einem Patienten (8,3%) wurde die antidiabetische Therapie geändert. Alle Patienten in dieser Gruppe erhielten zu einem Zeitpunkt eine Therapie mit Omalizumab und 2gAH gegen CSU. In zwei Fällen (16,7%) kam es zu einem Wechsel der CSU-Therapie: einmal von Omalizumab zu CsA und einmal von Omalizumab zu Dapson.

5.2.1.5. Herzrhythmusstörungen

4 von 108 Patienten (3,7%) hatten Herzrhythmusstörungen. Die Komedikation bestand in 2 von 4 Fällen (50,0%) aus Betablockern, in einem Fall (25,0%) für 6,0 und in dem anderen für 22,3 Monate. Ein Patient (25,0%) nahm zusätzlich zu seiner CSU-Therapie 40,9 Monate lang einen Faktor-Xa-Inhibitor bei Vorhofflimmern ein. Ein Patient litt an Herzrhythmusstörungen, erhielt aber keine Medikamente. Alle Patienten in dieser Gruppe erhielten parallel Omalizumab und 2gAH zur Behandlung der CSU.

5.2.2. Schilddrüsenerkrankungen

Bei 50 von 108 Patienten (46,3%) wurden Schilddrüsenerkrankungen beschrieben und bei 45 von 50 (90,0%) Patienten mit dem Wirkstoff Levothyroxin behandelt. 5 von 50 Patienten (10,0 %) blieben ohne Therapie. 18 dieser 50 Patienten (36,0%) gaben als Komorbidität Hashimoto-Thyreoiditis an. Im Durchschnitt betrug die Behandlungsdauer parallel zur Urtikaria-Therapie $22,1 \pm 18,5$ Monate (95% CI: 17,0-27,1 Monate, Median: 16,9 Monate). Die längste Dauer betrug 70,6 Monate, die

kürzeste 0,2 Monate. 4 Patienten nahmen Levothyroxin gleichzeitig mit der Dreifachtherapie bei CSU ein: In einem Fall für 5,9 Monate neben der CSU Therapie bestehend aus 2gAH und Omalizumab und CsA und in drei anderen Fällen bestehend aus 2gAH und Omalizumab und Montelukast einmal für 4,8, einmal für 2,9 und einmal für 2,8 Monate gleichzeitig. Alle Patienten hatten in der Vorgeschichte eine Therapie mit Omalizumab und 2gAH bei bekannter CSU. Bei 4 Patienten (8,0%), die eine medikamentöse Therapie für die Schilddrüsenerkrankung erhielten, wurde die CSU-Therapie gewechselt. Die Kombination CsA und 2gAH wurde von 3 Patienten berichtet: einmal Montelukast und je einmal 2gAH sowie Dapson und 2gAH einmal. Von diesen 4 Patienten (8,0%) erhielten 2 Patienten jeweils drei verschiedene Therapien.

5.2.3. Autoimmunerkrankungen/ Autoinflammationssyndrom

12 von 108 Patienten (11,1%) hatten zusätzlich zur CSU eine Autoimmun-/autoinflammatorische Erkrankung. Die Therapie der Urtikaria bestand in allen Fällen aus der Kombination von 2gAH und Omalizumab, sofern nicht anders beschrieben, wobei im Falle von immunsuppressiven Therapien im Rahmen der Komorbidität davon ausgegangen werden kann, dass eine Symptomreduktion der CSU dadurch möglich ist.

Bei 2 von 108 Patienten (1,9%) lag ein systemischer Lupus erythematos vor. In einem Fall wurde er 44,9 Monate lang mit Hydroxychloroquin und anschließend weitere 8,1 Monate lang mit dem Antimetaboliten Azathioprin behandelt. Wegen eines Rückfalls der Lupuserkrankung wurde die CSU-Therapie für 5,4 Monate pausiert, dann aber weiter fortgesetzt. In dem anderen Fall wurde die Krankheit 15,4 Monate lang mit Hydroxychloroquin behandelt.

Bei 2 Patienten (1,9%) mit Colitis ulcerosa wurde in beiden Fällen mit Aminosalicylaten behandelt: im einen Fall 9,7 Monate mit Osalazin und im anderen 1,9 Monate mit Mesalazin. 2 von 108 Patienten (1,9%) gaben eine Zöliakie an. Die empfohlene Therapie war eine Diät. In einem Fall dauerte die CSU Therapie 31,3 Monate, im anderen Fall 48,5 Monate an.

Ein Patient (0,9%) litt an Morbus Crohn. Es gab keine Komedikation. Die Dauer der CSU-Therapie betrug hier 17,0 Monate.

Der dokumentierte Fall (0,9%) von Myasthenia gravis wurde parallel zur CSU-Therapie Omalizumab und 2gAH mit einer Kombination aus dem Inosinmonophosphat-Dehydrogenasehemmer Mycophenolatmofetil und dem β_3 -Sympathomimetikum Mirabegron über 15,4 Monate behandelt.

Bei SCLE (0,9%) wurde keine systemische Therapie bei engmaschigem Monitoring dokumentiert. Die Therapie der CSU wurde hier für einen Gesamtzeitraum von 8,4 Monaten dokumentiert.

Ein Patient (0,9%) hatte zusätzlich zur CSU ein autoinflammatorisches Syndrom in Form des familiären Mittelmeerfiebers als Komorbidität. Die Ko-Therapie erfolgte in diesem Fall mit dem Mitosehemmer Colchicin für 4,6 Monate.

Ein Patient wies die Erkrankung Vitiligo auf. Es erfolgte keine spezielle Ko-Therapie. Die Dauer der CSU Therapie betrug 21,4 Monate. In einem anderen Fall wurde die Diagnose Morbus Bechterew gestellt. Es erfolgte auch hier keine Komedikation, die CSU Therapie betrug 48,1 Monate.

3 Patienten (2,8%) litten an einer Psoriasis vulgaris. Es wurde in allen Fällen eine topische Therapie mit Calcipotriol durchgeführt.

5.2.4. Depression

16 von 108 Patienten (14,8%) litten parallel zu der CSU an einer Depression. 6 von 16 (37,5%) nahmen selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, 4 Patienten (25,0%) trizyklische Antidepressiva, 6 von 16 (37,5%) selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Die Einnahme von Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Wiederaufnahmeverstärker und 5HT_{2C}-Antagonisten sowie α -2-Adrenorezeptor-Antagonist wurden je einmal (6,3%) angegeben. Bei 3 Patienten (18,8%) wurde eine Depression als Komorbidität angegeben, aber keine Komedikation. Im Durchschnitt betrug die gleichzeitige Einnahme von Antidepressiva mit der dualen Urtikariatherapie $16,2 \pm 15,7$ Monate (95% CI: 9,4 - 22,9 Monate, Median: 11,3 Monate). Die längste gleichzeitige Einnahmezeit betrug 55,9 Monate, die kürzeste einen halben Monat. Ein Patient erhielt zusätzlich zur Dreifachbehandlung der Urtikaria mit Dapson und Omalizumab und 2gAH 3,5 Monate lang eine antidepressive Therapie. Alle Patienten hatten in der Vergangenheit eine Therapie mit Omalizumab und 2gAH gegen CU erhalten. Bei 2 Patienten (12,5%) erfolgte ein Wechsel der CSU-Therapie. CsA und 2gAH wurden in

dieser Gruppe zweimal als CSU-Therapie eingesetzt. 4 Patienten (25,0%) wechselten die Antidepressiva-Therapie, in zwei Fällen einmalig, in zwei Fällen zweimalig. In einem Fall wurde die DT aufgrund der Komorbidität einer Depression abgebrochen. Das heißt, das 2gAH wurde hier aufgrund von zusätzlicher Antriebsminderung gänzlich abgesetzt, Omalizumab als Monotherapie folgte.

5.2.5. Schlafstörungen

14 von 108 (13,0%) Patienten litten an Schlafstörungen. Alpha-2-Adrenorezeptor-Antagonisten wurden bei 7 Patienten (50,0%) eingesetzt. Bei weiteren 2 (14,3%) H1-Antagonisten. In einem Fall (11,1%) wurden trizyklische Antidepressiva eingenommen, in einem Fall (11,1%) weitere Benzodiazepine und in 4 Fällen (28,6%) wurde ein α -2-Adrenorezeptor-Antagonist nach Bedarf eingesetzt. Die durchschnittliche Dauer der Komedikation bei Schlafstörungen parallel zur Urtikaria-Therapie betrug $6,4 \pm 6,8$ Monate (95% CI: 1,2-11,7 Monate, Median: 3,8 Monate). Die Behandlungsdauer parallel zur CSU-Therapie reichte von 0,2 bis zu 19,7 Monaten. 13 Patienten (92,9%) erhielten Omalizumab und 2gAH, ein Patient (7,1%) Dapson und 2gAH. Bei dem Patienten, der Dapson erhielt wurde die Medikation der Schlafstörung geändert, was nicht von der Dapson Therapie abhängig war.

5.2.6. Schmerz

5.2.6.1. Chronische Schmerzen

Insgesamt wurden 9 von 108 Patienten (8,3%) mit chronischen Schmerzen identifiziert. Der Begriff chronische Schmerzen wurde als Überbegriff für diverse Schmerzzustände mit einer Dauer von mehr als 3 Monaten gewählt. Die Komedikation erfolgte in 5 Fällen (55,6 %) mit Opioiden, in vier (44,4 %) mit Antikonvulsiva, in je 3 (33,3 %) mit Metamizol und trizyklischen Antidepressiva, in 2 (22,2%) mit Diclofenac, in je einem (11,1%) mit Coxiben sowie Ibuprofen. Die durchschnittliche Dauer der Komedikation bei chronischen Schmerzen betrug $9,2 \pm 4,4$ Monate (95% CI: 6,2 – 12,1 Monate, Median: 9,2 Monate). Die maximale Dauer betrug 15,5 Monate, die minimale

2,3 Monate. Die CSU-Therapie bestand in allen Fällen aus Omalizumab und 2gAH. Änderungen dieser Komedikation wurden bei einem Patienten (11,1 %) dokumentiert.

5.2.6.2. Schmerzmittel bei Bedarf

Bei insgesamt 21 von 108 Patienten (19,4%) wurde die Einnahme von Schmerzmitteln nach Bedarf dokumentiert. In 11 Fällen (52,4 %) wurde Metamizol eingenommen, in 8 Fällen (38,1 %) Ibuprofen, in je 3 Fällen (14,3%) Diclofenac und Acetylsalicylsäure, in 2 Fällen (9,5%) Opioide und in je einem Fall (4,8 %) Naproxen, Piroxicam, Flurbiprofen, Paracetamol sowie ein Enzympräparat. 20 dieser 21 Patienten (95,2 %) erhielten Omalizumab und 2gAH als Therapie für CSU. Ein Patient (4,8%) erhielt Ciclosporin A und 2gAH. Bei einem weiteren Patienten (4,8%) wurde die CSU-Therapie von Omalizumab und 2gAH auf Dapson in Kombination mit 2gAH umgestellt.

Tabelle 4: Durchschnittliche Dauer der häufigsten Komedikationen

Komedikation	Mittelwert der Dauer der Komedikation neben der DT für CSU ± Standardabweichung in Monaten / Median	95% Konfidenzintervall Mittelwert
Komedikation Schilddrüsendysfunktion	22,1 ± 18,5 / 16,9	17,0 - 27,1
Komedikation Hypertonie	26,4 ± 23,2 / 21,4	20,0 - 32,8
Komedikation kardiovaskuläre Prophylaxe	25,5 ± 23,8 / 15,6	12,8 - 38,2
Komedikation Dyslipidämie	17,2 ± 20,1 / 7,7	6,1 - 28,3
Komedikation Diabetes mellitus	19,0 ± 22,6 / 9,0	5,9 - 32,0
Komedikation chronische Schmerzen	9,2 ± 4,4 / 9,2	6,2 - 12,1
Komedikation Depression	16,2 ± 15,7 / 11,3	9,4 - 22,9
Komedikation Schlafstörungen	6,4 ± 6,8 / 3,8	1,2 - 11,7

5.2.7. Onkologische Erkrankungen

Bei 4 von 108 Patienten (3,7%) wurde vor oder während der Behandlung mit 2gAH und Omalizumab über maligne Erkrankungen berichtet. 2 Fälle (50,0%) mit Brustkrebs erhielten parallel zu ihrer DT eine Behandlung mit Epirubicin und Cyclophosphamid über einen dokumentierten Zeitraum von 19,6 Monaten und im zweiten Fall mit Anastrozol über 14,3 Monate.

Ein Patient (25,0%) mit chronischer lymphatischer Leukämie erhielt keine Komedikation und war unter Monitoring. Ein weiterer Patient (25,0%) litt an einem JAK-2-positiven Myeloproliferativen Syndrom, das über einen Zeitraum von 56,4 Monaten mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt wurde.

5.2.8. Weitere Komorbiditäten/Komedikation

In allen folgenden Fällen bestand die CSU-Therapie aus Omalizumab und 2gAH, sofern nicht anders angegeben.

Bei 3 von 108 (2,8 %) wurde ein Restless-Legs-Syndrom festgestellt. Die hier dokumentierten Komedikationen waren: Levodopa über 15,3 Monate parallel zur CSU-Therapie, Levodopa und Levodopa-Decarboxylase-Hemmer über 21,8 Monate und in einem Fall wurde eine Bedarfsmedikation von einem Dopamin-Agonisten parallel zur CSU-Therapie angegeben.

Im Kollektiv trat ein Fall (0,9 %) von Hepatitis C auf, der zusätzlich zur bestehenden Urtikaria-Therapie mit den Virusmedikamenten Sofosbuvir und Ledipasvir über 5,2 Monate behandelt wurde. Es kam zu einer vollständigen Remission der Hepatitis C.

3 von 108 Patienten (2,8 %) hatten eine Hyperurikämie. 2 Patienten (66,6%) wurden 14,0 Monate bzw. einen halben Monat lang mit dem Xanthinoxidase-Hemmer behandelt. Im dritten Fall wurde keine explizite Therapie dokumentiert.

3 von 108 Patienten (2,8 %) litten an Angst- und/oder Panikstörungen. In einem Fall (33,3%) wurde sie zusätzlich zur Therapie des alleinigen Angioödems bei CSU über einen dokumentierten Zeitraum von 20,9 Monaten mit einem α -2-Adrenorezeptorantagonisten behandelt. Im zweiten Fall (33,3%) bestand die Komedikation aus einem selektiven Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer für 6,3 Monate, begleitet von Benzodiazepinen bei Bedarf. Im dritten Fall (33,3%) bestand die Komedikation aus einem Selektiven-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und einem α -2-Adrenorezeptorantagonisten parallel zur DT für 29,6 Monate.

Bei einem von 108 Patienten (0,9 %) mit CSU wurde das Kallmann-Syndrom, eine unteraktive Keimdrüse, begleitet von Anosmie, festgestellt. Während eines Therapiezeitraums von 8,3 Monaten bestand die Behandlung aus Brevactid und Menogon als Gonadotropine und für weitere 40,2 Monate aus dem Gonadotropin-Releasing-Hormon Testosteron an der Seite von Brevactid und Menogon.

In einem Fall (0,9 %) wurde die Komorbidität Osteoporose beschrieben, die über einen Zeitraum von 6,4 Monaten parallel zur CSU-Therapie mit Bisphosphonaten behandelt wurde.

Ein von 108 Patienten (0,9 %) berichtete über eine Blasenhyperaktivität, die über einen Zeitraum von insgesamt 15,8 Monaten mit einem systemischen Anticholinergikum sowie einem urologischen Spasmolytikum parallel zur Therapie der Urtikaria behandelt wurde.

Hypoparathyreoidismus trat einmal in der Kohorte auf. Die Behandlung erfolgte mit Vitamin D über einen Zeitraum von 3,2 Monaten zusätzlich zur CSU-Dreifachtherapie mit Omalizumab, 2gAH und Montelukast, in weiteren 12,0 Monaten zusätzlich zu DT mit Omalizumab und 2gAH.

Über eine Nebennierenrindeninsuffizienz wurde in einem Fall berichtet, eine Doppeltherapie der Urtikaria wurde parallel zur Einnahme von Prednisolon als Komedikation durchgeführt. Dieser Fall erhielt drei verschiedene Therapien für CSU: insgesamt 13,5 Monate Therapie mit Omalizumab und 2gAH, 4,7 Monate mit Hydroxychloroquin und 2gAH und 0,8 Monate mit Dapson und 2gAH.

In einem Fall war neben der CSU-Therapie eine systemische Behandlung der bekannten atopischen Dermatitis erforderlich. Hier wurde eine parallele Einnahme von Dupilumab dokumentiert. Die Therapie mit den zwei Biologika, Omalizumab und Dupilumab wurde für 4,4 Monate dokumentiert.

Bei 4 Patienten (3,7%) wurde eine chronische Gastritis erfasst. In 3 Fällen (75,0%) wurden Protonenpumpeninhibitoren als Therapie eingesetzt. Die Therapiedauern betragen 60,0 Monate, 20,2 Monate und 1,8 Monate parallel zur DT. Im letzten Fall kam es zu einer Änderung der CSU Therapie zu Dapson und 2gAH wodurch ein weiterer Therapiezeitraum von 7,4 Monaten beobachtet werden konnte. Der vierte Patient erhielt keine Komedikation, da es sich um eine chronisch inaktive Gastritis handelte, allerdings wurde in diesem Fall die CSU Therapie nach 15,0 Monaten umgestellt von Omalizumab und 2gAH auf CsA und 2gAH für 3,1 Monate als Intervalltherapie.

2 von 108 Patienten (1,9%) litten unter einer benignen Prostatahyperplasie. Die Therapie dieser Komorbidität bildete in beiden Fällen der α -Rezeptorblocker Tamsulosinhydrochlorid, über Zeiträume von 15,6 bzw. über 0,5 Monate.

2 Patienten (1,9%) litten an einem Faktor-V-Leiden-Syndrom. Diese Komorbidität wurde in beiden Fällen nicht explizit therapiert. Die DT wurden bei beiden Patienten mehrfach geändert. In einem Fall von Montelukast und 2gAH (3,2 Monate) zu einer TT mit Omalizumab erweitert (9,7 Monate) und dann auf Omalizumab und 2gAH reduziert (67,4 Monate). Im anderen Fall von Omalizumab und 2gAH (5,7 Monate) zu einer TT mit Dapson (0,8 Monate) erweitert, Dapson und Omalizumab abgesetzt und durch Hydroxychloroquin (4,7 Monate DT) ersetzt. Zuletzt war dieser Fall wieder unter der Therapie mit Omalizumab und 2gAH für 7,8 Monate.

Bei 2 Patienten (1,9%) wurde eine Migräne/rezidivierende migräneartige Kopfschmerzen dokumentiert. Ein Patient erhielt die Bedarfsmedikation: ASS, Ibuprofen. Im anderen Fall wurde keine Komedikation, die während der DT eingenommen wurde, dokumentiert.

In der untersuchten Kohorte konnte in 3 von 108 Patienten (3,0%) ein Eisenmangel identifiziert werden. Die Therapie erfolgte mit Eisensubstitution parallel zur DT für 15,4 und 2,0 Monate. Im 3. Fall wurde keine explizite Komedikation erwähnt. Die Urtikaria-Therapie wurde in diesem Fall allerdings umgestellt von Omalizumab und 2gAH auf Dapson und 2gAH. Zusätzlich liegt bei einem weiteren Patienten (0,9%) eine Thalässemia minor begleitet von einem Eisenmangel vor. Eine Eisensubstitution wurde über 16,6 Monate angegeben.

4 von 108 Patienten (3,7%) schilderten eine COPD als Komorbidität und die Komedikation bestand in einem Fall aus einem Anticholinergikum und einem beta-2-Rezeptoragonisten für 8,4 Monate, im zweiten Fall aus einem Glucocorticoid, einem Anticholinergikum und einem beta-2-Rezeptoragonisten für 56,4 Monate, im dritten und vierten Fall bestand keine Komedikation.

Eine Patientin wurde aufgrund einer Endometriose mit einem synthetischen Gestagen therapiert. Eine genaue Komedikationsdauer konnte nicht eindeutig herausgearbeitet werden.

Ein Patient litt an einer Onychomykose, die systemisch mit dem Antimykotikum Terbinafin neben der DT über einen Zeitraum von 35,2 Monaten behandelt wurde.

Ein Patient erhielt über 2,0 Monate prophylaktisch Aciclovir, bei einem rezidivierenden Herpes labialis.

Eine Patientin litt an einem Östrogenmangelsyndrom, welches mit einem Estradiol-Präparat für 6,6 Monate neben der DT therapiert wurde.

Ein Patient erhielt nebst der DT einen Protonenpumpeninhibitor für 78,1 Monate wegen Sodbrennen.

3 Patienten (2,8 %) litten an einem Schlafapnoe-Syndrom, welches für 9,7 bzw. für 48,5 und für 54,1 Monate bestand.

Folgende Komorbiditäten traten jeweils einmal (0,9%) auf, in Klammern befindet sich die Dauer parallel zur DT: von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWS) (22,3 Monate), eine chronische Hepatitis B (31,1 Monate), eine eosinophile Ösophagitis (14,5 Monate) und eine Divertikulose (12,4 Monate), rezidivierende Divertikulitis (78,1 Monate), Protein-S-Mangel (56,7 Monate), Fructose Intoleranz (14,5 Monate). Die Patienten mit diesen Erkrankungen erhielten für diese keine spezifische Medikation, bei der Ösophagitis wurden diätische Maßnahmen durchgeführt.

22 von 108 Patienten (20,4%) erhielten einen Protonenpumpeninhibitor bzw. ein H2-Antihistaminikum ohne eindeutig zuzuordnende Komorbidität während ihrer DT/TT. Bei 8 von 22 (36,4%) ließ sich eine durchschnittliche Dauer von $8,0 \pm 7,7$ Monate (95% CI: 2,0 – 13,9 Monate, Median: 4,0 Monate) der Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor ermitteln. Alle 8 erhielten eine DT aus 2gAH und Omalizumab. Bei einem dieser 8 Patienten (12,5%) wurde die Therapie von 2gAH und Omalizumab auf 2gAH und Dapson geändert. Weitere 9 von 22 (40,9%) hatten einen

Protonenpumpeninhibitor kurzfristig bzw. bei Bedarf nebst der CU Therapie. 5 von 22 Patienten (22,7%) hatten den das H2-Antihistaminikum Ranitidin in ihrem Therapieverlauf dokumentiert. Zwei von diesen 5 (40%) hatten es kurzfristig bzw. bei Bedarf im Therapieverlauf. Einmal nebst CU-DT bestehend aus 2gAH und Omalizumab und einmal bestehend aus 2gAH und Montelukast. Bei 3 von 5 (60%) ließen sich die Zeiträume von 4,0 Monate, 4,0 Monate und 3,2 Monate ermitteln. Letztere zwei erhielten diese Therapie neben der TT bestehend aus 2gAH, Omalizumab und Montelukast.

Es wurde ein Fall (0,9%) von der Komedikation einer Malariaphylaxe beschrieben. Diese erfolgte mit dem Wirkstoff Mefloquin für 15,6 Monate neben der DT für die CSU.

13 von 108 Patienten (12,0%) erhielten neben ihrer DT für die CSU eine Vitamin D Substitution für $13,1 \pm 14,1$ Monate (95% CI: 5,8 – 20,8 Monate, Median: 7,4 Monate). Ein tatsächlicher Mangel wurde dabei in einem Fall dokumentiert.

Bei 4 von 108 Patienten (3,7%) wurde eine orale Kontrazeption dokumentiert. Die Zeiträume betragen 2,0 Monate, 16,8 Monate, 19,1 Monate und 31,3 Monate.

Tabelle 5: Komedikation nach Komorbidität bei simultaner CU-Therapie

	n = Patienten von 108 in %																	
	Gruppe A (n=105)			Gruppe B (n=16)			Gruppe C (n=12)			Gruppe D (n=9)								
	B1	B2	B3	B4	C1	C2	C3	C4	C5	B1	B2	B3	B4	C1	C2	C3	C4	C5
Schilddrüsenendfunktion	50	46.3%	49	6	4	1	1	0	0	4								
L-Thyroxin	45	41.7%	45	6	4	1	1	0	0	3								
ohne Komedikation	5	4.6%	4	1	1	0	1	0	0	1								
arterielle Hypertonie	47	43.5%	45	6	4	2	2	1	0	2								
Beta-Blocker	20	18.5%	19	4	0	2	2	1	0	1								
Calcium-Kanal-Blocker	14	13.0%	13	1	1	0	0	0	0	0								
AT-1-Rezeptorantagonisten	15	13.9%	15	1	0	0	1	0	0	1								
ACE-Inhibitoren	10	9.3%	10	2	1	0	1	1	0	0								
Diuretika	7	6.5%	7	1	1	0	0	0	0	1								
Albosteron-Antagonisten	1	0.8%	1	0	0	0	0	0	0	0								
Kaliumkanalöffner	1	0.8%	1	0	0	0	0	0	0	0								
Imidazolrezeptoragonist	1	0.8%	1	0	0	0	0	0	0	0								
ohne Komedikation	2	1.9%	2	0	0	0	0	0	0	0								
Atopien	27	25.0%	25	7	2	2	2	0	0	2								
Allergische Rhinoconjunktivitis	21	19.4%	19	5	2	3	1	0	0	2								
Topische Therapie/ Bedarfstherapie	21	19.4%	19	5	2	3	1	0	0	2								
Allergisches bronchiales asthma	10	9.3%	10	3	1	1	1	0	0	0								
Inhalative/topische Behandlung	10	9.3%	10	3	1	1	1	0	0	0								
Atopische Dermatitis	3	2.8%	3	1	0	0	0	0	0	0								
Dupilumab	1	0.8%	1	0	0	0	0	0	0	0								
Topische Therapie	2	1.9%	2	1	1	0	0	0	0	0								
Depression	16	14.8%	16	2	2	0	0	0	0	1								
Selektiver Serotonin-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	6	5.6%	6	2	2	0	0	0	0	0								
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)	6	5.6%	6	0	0	0	0	0	0	0								
Trizyklische Antidepressiva	4	3.7%	4	0	0	0	0	0	0	0								
Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDR)	1	0.9%	1	0	1	0	0	0	0	0								
5HT2C-Antagonisten	1	0.9%	1	0	0	0	0	0	0	0								
Serotonin-Wiederaufnahme-Verstärker	1	0.9%	1	0	0	0	0	0	0	0								
Tetracyklische Antidepressiva	1	0.8%	1	0	0	0	0	0	0	0								
Benzodiazepine	1	0.8%	1	0	0	0	0	0	0	0								
ohne Komedikation	3	2.8%	3	0	0	0	0	0	0	0								
kardiovaskuläre Prophylaxe	15	13.9%	15	1	0	1	0	0	0	0								
Thrombozytenaggregationshemmer	11	10.2%	11	1	0	1	0	0	0	0								
Faktor-Xa-Hemmer	4	3.7%	4	0	0	0	0	0	0	0								
Heparin	1	0.9%	1	0	0	0	0	0	0	0								
Schlafstörungen	14	13.0%	13	1	0	0	1	0	0	0								
Tetracyklische Antidepressiva	7	6.5%	6	1	0	0	1	0	0	0								
Tetracyklische Antidepressiva bei Bedarf / kurzfristige Anwendung	4	3.7%	4	0	0	0	0	0	0	0								
H1-Antagonisten (erste Generation)	2	1.8%	1	1	0	0	1	0	0	0								
Trizyklische Antidepressiva	1	0.8%	1	0	0	0	0	0	0	0								
Benzodiazepine	1	0.8%	1	0	0	0	0	0	0	0								
Diabetes	12	11.1%	12	2	1	0	1	0	0	0								
Biguanide	6	5.6%	5	2	1	0	1	0	0	0								
DPP-Inhibitoren	4	3.7%	4	2	1	0	1	0	0	0								
Insulin	3	2.8%	3	0	0	0	0	0	0	0								
SGLT2-Inhibitor	2	1.9%	2	2	1	0	1	0	0	0								
Diät	2	1.9%	2	0	0	0	0	0	0	0								
GLP-1-Rezeptorantagonisten	1	0.9%	1	0	0	0	0	0	0	0								
Sulphonylharnstoffe	1	0.9%	1	0	0	0	0	0	0	0								
ohne Komedikation	2	1.9%	2	0	0	0	0	0	0	0								

	n = Patienten	von 108 in %	Gruppe A (n=105)	Gruppe B (n=16)	B1	B2	B3	B4	Gruppe C (n=12)	C1	C2	C3	C4	C5
Dyslipidämie	12	11,1%	12	3					0					
Statine	8	7,4%	8	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Fibrate	2	1,9%	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cholesterin-Absorptionshemmer ohne Komedikation	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Autoimmunkrankheiten	12	11,1%	12	0					0					
Psoriasis	3	2,8%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Topische Therapie	3	2,8%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Colitis Ulcerosa	2	1,9%	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aminosalicylate	2	1,9%	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Systemischer Lupus erythematoses	2	1,9%	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hydroxychloroquin	2	1,9%	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Azathioprin	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Zöliakie	2	1,9%	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ohne Komedikation	2	1,9%	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Morbus Crohn	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ohne Komedikation	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Myasthenia gravis	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Myoleoimmunofeill	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Beta-3-sympathomimetika	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Familiäre Mittelmeerfieber	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Colchizin	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Morbus Bechterew	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ohne Komedikation	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subakuter Lupus erythematoses	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ohne Komedikation	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vitiligo	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ohne Komedikation	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chronische Schmerzen	9	8,3%	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Opiode	5	4,6%	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Antikonvulsiva	4	3,7%	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metamizol	3	2,8%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trizyklische Antidepressiva	3	2,8%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NSAR	3	2,8%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Coxibe	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Maligne Erkrankungen	4	3,7%	4	0					0					
Brustkrebs	2	1,9%	2	0					0					
Epirubicin	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyclophosphamid	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anastrozol	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chronische lymphatische Leukämie	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ohne Komedikation	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Myeloproliferatives Syndrom	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombozytenukulationshemmer	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Herzrhythmusstörungen	4	3,7%	4	0					0					
Betalocker	2	1,9%	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Faktor-Xa-Hemmer	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ohne Komedikation	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	n = Patienten	von 108 in %	Gruppe A (n =105)	Gruppe B (n=16)	B1	B2	B3	B4	Gruppe C (n =12)	C1	C2	C3	C4	C5
Chronische Gastritis		0,0%												
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)	4	3,7%	4	2					0					
ohne Komedikation	3	2,8%	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	1	0,9%	1		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
COPD														
Inhalative Therapie	4	3,7%	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	3,7%	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Restless-legs-Syndrom														
L-Dopa	3	2,8%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-Dopa Decarboxylaseinhibitoren	2	1,9%	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dopaminagonisten	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperuricämie														
Allopurinol	3	2,8%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Xanthinoxidase-Hemmer	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ohne Komedikation	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eisenmangel														
Eisen-Substitution	3	2,8%	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	3	2,8%	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Angststörungen														
Tetracyklische Antidepressiva	3	2,8%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SNRI	2	1,9%	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Benzodiazepines bei Bedarf	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SSRI	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Schlafapnoe														
ohne Komedikation	3	2,8%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	2,8%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Benigne Prostatatyperplasie														
Alpha-1-Rezeptor-Blocker	2	1,9%	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	1,9%	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Migräne														
NSAR	2	1,9%	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	1,9%	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Faktor-V-Leiden -Mutation														
ohne Komedikation	2	1,9%	2	2	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0
	2	1,9%	2	2	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0
Divertikulose/ Divertikulitis														
ohne Komedikation	2	1,9%	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	1,9%	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatitis C														
Sofosbuvir	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ledipasvir	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chronische Hepatitis B														
ohne Komedikation	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
von-Willebrand-Erkrankung														
ohne Komedikation	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Osteoporose														
Bisphosphonate	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kallmann's Syndrom														
Gonadotropine	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blasenhypertrophie														
Anticholinergica	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypoparathyroidismus														
Vitamin D	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Nebennierenrindenschwäche														
Hydrocortison	1	0,9%	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	1	0,9%	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Thalassemia minor														
Eisen-Substitution	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0,9%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	n = Patienten	von 108 in %	Gruppe A (n=105)	Gruppe B (n=16)	B1	B2	B3	B4	Gruppe C (n=12)	C1	C2	C3	C4	C5
Eosinophile Ösophagitis	1	0,9%	1	0					0					
ohne Komedikation	1	0,9%	1	0					0					0
Endometriose	1	0,9%	1	0					0					
Hormonersatztherapie	1	0,9%	1	0					0					0
Onychomykose	1	0,9%	1	0					0					
Allylamine (systemisch)	1	0,9%	1	0					0					0
Polyzystisches Ovarialsyndrom	1	0,9%	1	0					0					
Biguanide	1	0,9%	1	0					0					0
Fructoseintoleranz	1	0,9%	1	0					0					
ohne Komedikation	1	0,9%	1	0					0					0
Protein-S-Mangel	1	0,9%	1	0					0					
ohne Komedikation	1	0,9%	1	0					0					0
Vitamin D-Mangel	1	0,9%	1	0					0					
Vitamin D Substitution	1	0,9%	1	0					0					0
Reflux	1	0,9%	1	0					0					
Protonenpumpeninhibitoren	1	0,9%	1	0					0					0
Herpes labialis	1	0,9%	1	0					0					
Virustatika	1	0,9%	1	0					0					0
Chronische Bronchitis	1	0,9%	1	0					0					
ohne Komedikation	1	0,9%	1	0					0					0
Hypothyreose	1	0,9%	1	0					0					
Thyreostatika	1	0,9%	1	0					0					0

Einteilung: Gruppe A = OMA + 2gAH, Gruppe B = DT abweichend von OMA + 2gAH: B1 = Ciclosporin A + 2gAH, B2 = Montelukast + 2gAH, B3 = Dapson + 2gAH, B4 = Hydroxychloroquin + 2gAH, Gruppe

C = Tripel Therapie: C1 = Montelukast + OMA + 2gAH, C2 = Ciclosporin A + OMA + 2gAH, C3 = Dapson + OMA + 2gAH, C4 = Hydroxychloroquin + OMA + 2gAH, C5 = Hydroxychloroquin + Montelukast + OMA + 2gAH, n = Anzahl der Patienten

Erläuterung: Wenn die Summe der Patienten in den Gruppen A/B/C horizontal die Anzahl der Patienten mit dieser Komedikation übersteigt, ist dies auf Überschneidungen zurückzuführen, wenn das Therapieregime bei CU oder Komorbidität bei dem-/denselben Patienten geändert wurde. Einige Patienten erhielten mehr als ein Therapeutikum für eine Komorbidität, so dass die Anzahl der Komedikationen die Anzahl der Patienten übersteigt.

5.3. Von Patienten beklagte unerwünschte Ereignisse und/oder Nebenwirkungen

Die Patienten wurden bei jedem Besuch (durchschnittlich alle 3 Monate) nach unerwünschten Ereignissen und/oder Nebenwirkungen gefragt. 80 von 108 Patienten (74,1%) berichteten von unerwünschten Ereignissen bzw. Nebenwirkungen während des Beobachtungszeitraumes der CU Therapie. Nebenwirkungen, die speziell auf die CU Therapie berichtet wurden, traten bei 42 von 108 Patienten (38,9%) auf.

5.3.1. Überblick der unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen

Tabelle 6: AE/NW, NW durch CU Medikation

AE/NW	Patienten gesamt (n=108)	NW 2gAH (n=108)*	%	NW Omalizumab (n= 105)*	%	NW CsA (n= 12)*	%	NW Dapson (n=6)*	%	NW Hydroxychloroquin (n=2)*	%	NW kurzzeitig GC (n=39)*	%
AE/NW Insg.:	80	28	25,9%	12	11,4%	8	66,7%	2	33,3%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Müdigkeit	30	20	18,5%	7	6,7%	1	8,3%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,6%
AE/NW- kurzfristige Verslechterung CU/AE	17	1	0,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Hospitalisierung ambulante Notfallvorstellung CU/AE	7	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Gelenkschmerzen	13	1	0,9%	1	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Kopfschmerzen	11	2	1,9%	7	6,7%	1	8,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Schwindel	6	0	0,0%	0	0,0%	1	8,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Blutdruck	5	0	0,0%	0	0,0%	2	16,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Missempfindungen	5	1	0,9%	0	0,0%	1	8,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Muskelschmerzen	4	0	0,0%	1	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Gewichtszunahme	4	2	1,9%	0	0,0%	1	8,3%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,6%
AE/NW- Bauchschmerzen	4	2	1,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Übelkeit	3	0	0,0%	1	1,0%	1	8,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Haarausfall	3	1	0,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,6%
AE/NW- unspezifische Magenbeschwerden	3	1	0,9%	0	0,0%	1	8,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Nierenschmerzen	2	1	0,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Gingivahyperplasie	2	0	0,0%	0	0,0%	2	16,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Hyperichthiose	2	0	0,0%	0	0,0%	2	16,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- leichte Konjunktivitis	2	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Übelkeit	2	0	0,0%	1	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Hitzegefühl	2	0	0,0%	1	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,6%
AE/NW- Rückenschmerzen	1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Aphthen	1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Hamdrang	1	1	0,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Obstipation	1	1	0,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Zahnteilbluten	1	0	0,0%	0	0,0%	1	8,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Diarrhoe	1	0	0,0%	0	0,0%	1	8,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Schluckbeschwerden	1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- anaphylaktische Reaktion	1	0	0,0%	0	0,0%	1	8,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Lufnot	1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	16,7%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Zyanose	1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	16,7%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Angina Pectoris	1	0	0,0%	1	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- idiopath. Facialisparese 1d nach Injektion	1	0	0,0%	1	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Visusminderung	1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%
AE/NW- Lupus Erythematoses-Schub	1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Anstieg Serumkreatinin	1	0	0,0%	0	0,0%	1	8,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Infektionen n.n. bez.	36	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Gürtelrose	1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
AE/NW- Krankheitsgefühl	1	0	0,0%	1	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

* Anzahl behandelter Patienten mit jeweiligem CU Medikament / Abkürzungen: NW = Nebenwirkung / AE (*hier*) = unerwünschtes Ereignis / sgAH = Antihistaminikum der 2. Generation, CsA = Ciclosporin A, GC = Glucokortikoide

5.3.2. Notfallmäßige Vorstellungen

2 von 80 Patienten (2,5%) wurden wegen eines Angioödems unter Behandlung mit Omalizumab und in einem Fall zusätzlich mit Montelukast ins Krankenhaus eingeliefert.

5 von 80 Patienten (6,3 %) wurden notfallmäßig ambulant vorgestellt, und zwar in 4 von 5 Fällen (80,0 %) wegen einer Progress der Urtikaria und in 1 von 5 Fällen (20,0 %) wegen eines Angioödems. Zwei der vier progredienten Urtikaria-Notfälle wurden unter CU-Behandlung mit CsA und 2gAH und zwei mit Omalizumab und 2gAH vorgestellt. Der Fall mit Angioödem und diesbezüglich notfallmäßiger Vorstellung, erhielt war unter einer DT bestehend aus 2gAH und Omalizumab.

5.3.3. Nebenwirkungen nach Substanzklassen der CSU Therapie

5.3.3.1. Antihistaminika

28 von 108 (25,9 %) Patienten berichteten über Nebenwirkungen von Antihistaminika. Bei 18 dieser 28 (64,3%) Patienten wurden deshalb die 2gAH gewechselt und die Kombinationstherapie für CU in Bezug auf 2gAH fortgeführt. 20 dieser 28 Patienten (71,4%) berichteten über Müdigkeit, und jeweils 2 (7,1%) berichteten über Kopf- und Bauchschmerzen sowie Gewichtszunahme. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit 2gAH, die jeweils in einem Fall (3,6%) gemeldet wurden, waren: Verschlimmerung von Urtikaria, Gelenkschmerzen, pharyngale Missempfindung, Nierenschmerzen, Haarausfall, Schwellungen, Harndrang, Verstopfung. In einem Fall von 108 Patienten (0,9%) wurde das Antihistaminikum aufgrund einer Vorsichtsmaßnahme bei möglicher Antriebsminderung bei Depression abgesetzt.

5.3.3.2. Omalizumab

105 von 108 (97,2%) erhielten in ihrer Vergangenheit mindestens eine DT mit Omalizumab. 12 von 105 Patienten (11,5%) berichteten über die folgenden Nebenwirkungen, die nach der Verabreichung von Omalizumab auftraten: Kopfschmerzen in 7 von 12 Fällen (58,3%), Müdigkeit in 7 von 12 Fällen (58,3%),

Krankheitsgefühl, Hitzegefühl, Übelkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen in je einem Fall (8,3 %). In einem Fall (8,3%) trat einen Tag nach der Injektion eine idiopathische Fazialislähmung auf, die beklagt und besprochen wurde. In einem weiteren (8,3%) Angina pectoris Beschwerden, welche kardiologisch direkt untersucht wurden und ohne pathologischen Befund waren.

Insgesamt hatten 105 von 108 Patienten (97,2%) mindestens eine Therapie mit Omalizumab und 2gAH. In einem Fall wurde die CU-Therapie mit Omalizumab und 2gAH aufgrund von Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Müdigkeit abgebrochen. Diese CSU-Therapie konnte auf Dapson und 2gAH umgestellt werden

5.3.3.3. Ciclosporin A

Insgesamt erhielten 10 von 108 Patienten (9,3%) eine Doppeltherapie für CSU, bestehend aus CsA und 2gAH. 2 von 108 (1,9%) erhielten CsA als Teil einer Dreifachtherapie. Die durchschnittliche Dauer der dualen Therapie von CsA mit 2gAH betrug 5,3 Monate.

8 von diesen 12 Patienten (66,7 %) berichteten über Nebenwirkungen. Aufgrund von Sicherheitsbedenken wurden 6 der 10 Doppeltherapien (60,0%) abgesetzt, d. h. umgestellt.

Die von den Patienten gemeldeten CsA-bedingten Nebenwirkungen waren: gastrointestinale Nebenwirkungen bei 3 von 8 Patienten (37,5%), Gingivahyperplasie, Hypertrichose und Bluthochdruck bei 2 (25,0%). Die folgenden Nebenwirkungen wurden in je 1 von 8 Patienten (12,5%) in dieser Gruppe gemeldet: Empfindungsstörungen, Gewichtszunahme, Müdigkeit, Kreatininanstieg, Kopfschmerzen, Schwindel und Zahnfleischbluten. Als unerwünschtes Ereignis wurde eine anaphylaktoide Reaktion beklagt, was zu einem sofortigen Absetzen von CsA als Therapie für CU führte. Alle Nebenwirkungen waren vollständig rückläufig nach Absetzen von Ciclosporin A.

5.3.3.4. Dapson

4 von 108 Patienten (3,7%) erhielten eine DT für CSU, bestehend aus Dapson und 2gAH. Zusätzlich erhielten 2 von 108 (1,9%) Dapson als Teil einer Dreifachtherapie. Bei 2 von 6 Patienten (33,3%) traten unter der Behandlung mit Dapson und 2gAH Nebenwirkungen auf. Bei einem Patienten handelte es sich um gelegentliche Kurzatmigkeit, bei dem anderen um Zyanose. In letzterem Fall musste die DT geändert werden, die Therapie mit 2gAH und Dapson wurde sofort abgesetzt und konnte auf OMA und 2gAH umgestellt werden.

5.3.3.5. Hydroxychloroquin

Ein Patient wurde im Rahmen einer Doppeltherapie für 4,7 Monate und ein weiterer Patient im Rahmen einer Dreifachtherapie gemeinsam mit 2gAH, Omalizumab für 5,7 Monate mit Hydroxychloroquin behandelt. Im Falle der TT wurde die Therapie für 2,1 Monate auf eine vierfach-Therapie, bestehend aus 2gAH, Omalizumab, Montelukast und Hydroxychloroquin erweitert.

Die Doppeltherapie mit Hydroxychloroquin wurde nach 4,7 Monaten wegen der unerwünschten Nebenwirkung, einer Abnahme der Sehschärfe, abgesetzt. Die CSU-Therapie wurde auf Omalizumab umgestellt.

5.3.3.6. Montelukast

5 von 108 Patienten (4,6%) erhielten eine DT mit Montelukast und 2gAH. In 10 Fällen (9,3%) bildete Montelukast die dritte Komponente der TT. Auf Montelukast bezogen wurden keine spezifischen Nebenwirkungen bzw. unerwünschte Ereignisse berichtet.

5.3.3.7. Kurzzeitige systemische Steroide

39 von 108 Patienten (36,1%) nahmen kurzzeitig systemische Steroide für Episoden von CSU/Angioödem in der Vergangenheit ein. Dosierungen oder Dauer konnten nicht angegeben werden. 2 von 36 Patienten (5,1%) berichteten über Nebenwirkungen

der kurzzeitigen systemischen Steroide: Gewichtszunahme und Hitzewallungen bei einem Patienten und Müdigkeit und Alopezie bei dem anderen.

5.3.3.8. Unerwünschte Ereignisse: Akute kurzfristige Exazerbation der CU mit spezifischem Auslöser

5 von 9 (55,6%) der Patienten, die Ibuprofen aufgrund von Schmerzen gleichzeitig mit einer CSU-Therapie einnahmen, berichteten über eine akute kurzfristige Verschlimmerung der Urtikaria oder das Auftreten eines Angioödems. In zwei Fällen wurde Ibuprofen vollständig abgesetzt.

4 von 14 (28,6 %) Patienten, die gleichzeitig Metamizol Therapie, während der CU-Therapie erhielten, berichteten über eine akute kurzfristige Exazerbation der Urtikaria. In allen Fällen wurde die begleitende Behandlung mit Metamizol abgesetzt.

2 von 10 der Patienten (20,0%), die gleichzeitig mit einer CSU-Therapie ASS einnahmen, berichteten über eine akute Verschlimmerung der Urtikaria. ASS wurde abgesetzt.

Einer von 4 der Patienten (25 %), die gleichzeitig mit einer CSU-Therapie Diclofenac einnahmen, berichteten über eine akute Verschlimmerung der Urtikaria. Dieses Medikament wurde abgesetzt.

Einer von 3 der Patienten (33,3 %), die gleichzeitig mit einer CSU-Therapie Venlafaxin einnahmen, berichteten über eine akute Verschlimmerung der Urtikaria. Die Therapie mit Venlafaxin wurde abgesetzt.

5.3.3.9. Weitere nicht mit der CSU Therapie zusammenhängende unerwünschte Ereignisse

In allen Fällen wurde die CSU-Medikation nicht abgesetzt.

5.3.3.9.1. Infektionen

35 von 108 Patienten (34,7%) gaben während des Beobachtungszeitraums das Auftreten von Infektionen an. Die Einnahme von systemischen Antibiotika wurde bei 22 von 108 Patienten (20,4 %) aufgrund einer Infektion erwähnt.

5.3.3.9.2. Unerwünschte muskuloskeletale Ereignisse

Ein Bandscheibenvorfall wurde in drei Fällen (2,8 %) gemeldet. Jeweils einmal berichtet (0,9%): Entzündung des Iliosakralgelenks, akutes lumbal Syndrom Meniskusriss, aseptische Knochennekrose, aktivierte Arthrose, Bursitis sowie Achillessehnenruptur und ein operativer Bandscheibeneingriff.

5.3.3.9.3. Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse

In drei Fällen (2,8 %) berichteten Patienten über gastrointestinale Blutungen, in zwei Fällen (1,9 %) jeweils über Gallensteine und Gastritis. In je einem Fall wurde über Gastroparese, Koprostase, stationärer Behandlung einer Gastritis sowie einer Rektopexie berichtet.

5.3.3.9.4. Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse

Jeweils einmal (0,9 %) wurden berichtet: periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), tiefe Venenthrombose (TVT), Stentimplantation, Bypassoperation, Katheterablation und Synkope.

5.3.3.9.5. Unerwünschte Ereignisse des zentralen und autonomen Nervensystems

Jeweils einmal (0,9%) gemeldet wurden ein Meningeom, Harninkontinenz, idiopathische Facialisparesie und Apoplex.

5.3.3.9.6. Unerwünschte Ereignisse des Auges

Erhöhter Augeninnendruck wurde in einem Fall gemeldet.

5.3.3.9.7. Andere unerwünschte Ereignisse

Bei je einem Patienten (0,9 %) traten Ödeme, eine Vergrößerung der Schilddrüse auf, ohne dass ein pathologischer Befund vorlag wie zum Beispiel eine Entzündung der Schilddrüse, eine Operation des Kiefers sowie eine Thyreoiditis auf.

5.3.3.9.8. Dermatologische Nebenbefunde

Abseits der unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen, wurden in 16 von 108 (14,8%) dermatologische Nebenbefunde entdeckt. In 6 von 16 Fällen (31,3%) ein Ekzem, in 3 Fällen (18,8%) Intertrigo, in 2 Fällen (12,5%) Xerosis Cutis und in jeweils einem Fall Akne inversa, Erythem, Candidose, Onycholyse, palmare Dyshidrose, Granuloma anulare.

5.4. Schlussfolgerung

Die systemische Therapie der Urtikaria, bestehend aus zwei Therapeutika, wurde in einem Fall aufgrund der Komorbidität einer Depression abgebrochen. Das heißt, das 2gAH wurde hier aufgrund von zusätzlicher Antriebsminderung vollständig abgesetzt, das Omalizumab als Monotherapie weitergegeben. In zwei weiteren Fällen wurde die DT für kurze Zeit unterbrochen, aufgrund eines Schubs des Lupus Erythematoses und im anderen Fall aufgrund einer Verschlechterung der atopischen Dermatitis. In beiden Fällen wurde die DT aber wieder aufgenommen. Alle anderen Patienten erhielten die DT weiter. Sowohl eine DT als auch eine TT erscheinen dieser Auswertung nach sicher, wenn ein regelmäßiges Monitoring der Patienten (in unserem Fall mindestens alle 3 Monate) erfolgt. Patienten, die an weiteren Erkrankungen leiden, dafür Medikamente einnehmen bzw. unter eine DT nicht ausreichend therapiert sind, kann und sollte eine DT bzw. eine TT angeboten werden.

6. Diskussion

Chronische spontane Urtikaria ist eine entzündliche Systemerkrankung mit einer hohen Krankheitslast und in komplexen Fällen manchmal schwer zu therapieren. Zudem ist bekannt, dass eine gewisse Anzahl von Patienten an Komorbiditäten leidet und Medikamente einnimmt (2).

Die aktuelle internationale Leitlinie von 2022 (2) beschreibt, dass unter anderem Befunde aus der Anamnese, die auf eine Komorbidität der CSU hindeuten, weitere Analysen durch z.B. Fragebögen veranlassen sollten. Genau dies wurde in der vorliegenden Untersuchung durchgeführt, additiv wurde genauer auf die Behandlung besagter Komorbiditäten eingegangen.

Interessanterweise liegen innerhalb des vorliegenden Kollektivs insgesamt 59 verschiedene Komorbiditäten vor, die in der Patientenhistorie bereits bekannt waren oder neu diagnostiziert wurden. Dies unterstützt die These, dass die CSU eine chronische Erkrankung mit einer hohen Prävalenz von Komorbiditäten und Einfluss auf die Lebensqualität darstellt. Diese Daten sind wie Registerdaten von besonderer Bedeutung für den behandelnden Arzt von „komplexen“ Patienten, die wie Vollono et al. sie beschreiben, die zusätzlich zur chronisch spontanen Urtikaria therapiert werden müssen (69).

Die Verfügbarkeit epidemiologischer Informationen über das genaue Ausmaß des Zusammenhangs zwischen Komorbiditäten und CU bzw. CSU sind begrenzt (94), wozu diese Untersuchung einen Beitrag leistet und als Pilotprojekt eine globale Analyse mitinitiiert. Diese Studie liefert Daten in einem Feld, in dem die aktuelle Datenlage nicht sehr umfangreich ist.

Die Gültigkeit der CU-Diagnosen dieser Studie kann durch mehrere Beobachtungen und Erkenntnisse gestützt werden. Die demographischen Charakteristika stimmen mit epidemiologischen Informationen bei CU größtenteils überein. In der Literatur findet sich, dass die CU bzw. CSU häufiger bei Frauen als bei Männern vorkommt (6, 19, 20, 73, 84).

In unserer Kohorte stellten Frauen einen Anteil von 71,3% dar. Dies gleicht den Daten in der Literatur mit 70,3%-73,7% (6, 84, 100). Ein Review beziffert den Anteil der Frauen auf bis zu 80,0% (101). Im zugrunde liegenden Patientenkollektiv wurden bei 83 von 108 Patienten mit CSU (76,9%) Angioödeme diagnostiziert. Die Angaben bezüglich Angioödemem in der Literatur bei CU/CSU variieren stark. So liegen die

Angaben zwischen 33%-67% (4) bzw. 40%-60% (101). Der höhere Anteil unserer Kohorte kann durch die sorgfältige retrospektive Analyse der elektronischen Akten der gesamten Patientenhistorie seit Therapiebeginn zu erklären sein oder da es sich in einem UCARE Zentrum auch um ein besonders schwer betroffenes Patientengut handelt. Es ist möglich, dass Angioödeme unterdiagnostiziert sind, da Patienten häufiger darüber berichten als behandelnde Ärzte (101). Ein häufiges Visitieren der Patienten mit entsprechender Dokumentation wie Erfragen der Krankheitsaktivität mit validierten Scores erhöht zudem die Wahrscheinlichkeit, vermehrt Angioödeme bei Patienten mit CU/CSU zu erkennen. Ein weiterer möglicher Grund ist, dass verglichen mit Populationsstudien, Patienten, die unsere Sprechstunde besuchen, häufig schwer von CU betroffen sind (88). Es liegen 3 Fälle (2,8%) von CSU mit ausschließlich AE in unserer Kohorte vor. Unsel et al. (100) beschreiben den Anteil dieser Patienten in einem Kollektiv von 133 Patienten mit CSU auf 2,3%, die AWARE Studie von 2017 (19) bei 1539 Patienten auf 2,9%. Eine vergleichbare Quote zeigte sich in unseren Daten. Grundsätzlich wird die Häufigkeit dieser Fälle in einem Systematischen Review von Maurer et al. (4) auf 1-13% beziffert. Die 2,8% unserer Kohorte liegen in diesem Intervall. Der Anteil von Patienten in unserer Kohorte, bei denen neben der CSU zusätzlich eine CIndU vorliegt, liegt bei 35,2%. Dies deckt sich mit den Daten aus aktuellen Studien, wo sich dieser Anteil zwischen 15 und 36% befindet (88, 102).

Zwar nimmt durch die Hinzunahme von Omalizumab die Verwendung von Begleitmedikation für die Urtikaria ab (84, 85), allerdings bleiben ungefähr 10-15% der Patienten mit CSU trotz der globalen Verfügbarkeit von 2gAH und der Zulassung von Omalizumab sowie der Möglichkeit der Therapieeskalation auf CsA nicht zufriedenstellend behandelt bzw. sprechen nicht auf die Therapie an, haben also keine Krankheitskontrolle und brauchen Alternativen (83, 86, 89). Außerdem ist die Informationslage zur Kombination von 2gAH mit Omalizumab und CsA gering (90).

Dies deckt sich in etwa mit unseren Daten, was den unzureichend behandelten Anteil an Patienten im Sinne einer Zweifach-Kombination angeht. 12 von 108 Patienten, also 11,1 %, erhielten eine Tripeltherapie, da zwei Therapeutika nicht ausreichten, um die CSU zu kontrollieren. Allerdings wurde im Kontrast zu vorheriger Aussage hier die Therapie nicht immer ausgehend von 2gAH und Omalizumab erweitert, sondern teilweise aus anderen Kombinationen heraus um Omalizumab erweitert.

Maoz-Segal et al. (83) beschreiben in einem „intensivierten Protokoll“ einen möglichen Ansatz CSU Patienten, bei denen sowohl mit Omalizumab als auch mit CsA keine

ausreichende Remission induziert werden konnte, zu behandeln. Dies involvierte 18 Patienten, die für einen durchschnittlichen Zeitraum von 14 ± 8 Monaten die Kombination von hochdosiertem Omalizumab mit einem Immunsuppressivum (CsA bei 16 Patienten, MTX und Azathioprin bei je einem Patienten) erhielten. Auch sie kommen zu dem Ergebnis, dass dies einem sicheren Therapiekonzept entspricht. Allerdings geht aus diesem Protokoll der Einsatz von 2gAH sowie einer genaueren Beschreibung der Komorbiditäten /Komedikationen in den Therapiekonstellationen nicht hervor, was in dem hier vorgestellten Design vorliegt. Eine weitere Studie, die Omalizumab in einem "Real-life-Setting" auf Wirksamkeit und Sicherheit testet, beschreibt 3 Fälle, bei denen 2gAH und Omalizumab nicht ausreichten, woraufhin zusätzlich Dapson und Colchicin eingesetzt wurde. Die Autoren glauben, dass immunmodulatorische Kombinationstherapien wirksam und sicher sind (88). Eine vierfache Therapie in dieser Konstellation findet sich in unserer Kohorte nicht, allerdings enthält unsere Kohorte zwei Fälle, die Dapson zusätzlich zu 2gAH und Omalizumab (ein Fall davon erhielt Komedikation bzgl. Depression und Hypertonie) erhielten und ein Fall, der Colchicin nebst 2gAH und Omalizumab für familiäres Mittelmeerfieber erhielt. Rutkowski et al. (89) beschreiben anhand einer Kohorte von 15 CSU Patienten den Einsatz von Omalizumab neben CsA oder MTX größtenteils als sicher innerhalb der Kohorte, sofern eine Risiko-Nutzen-Analyse vorzeitig durchgeführt und die Patienten streng überwacht wurden. Bei drei Patienten dieser Studie, die OMA zusammen mit CsA erhielten, wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt.

Eine weitere Studie kommt zu einem ähnlichen Ergebnis bei 21 Patienten, die zusätzlich zu Omalizumab und CsA 2gAH erhielten (90). Diese Art einer TT erhielten in unserer Kohorte 2 von 108 Patienten (1,9%). Einer von diesen erhielt nebst der TT eine Komedikation mit L-Thyroxin für eine Schilddrüsendysfunktion. Kombinationstherapien inklusive LTRA betreffend, liefert eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppel-blinde Parallelgruppen Phase III Studie, eine Kohorte von 36 Patienten, die H1-Antihistaminika mit LTRA und Omalizumab und weitere 64 Patienten, die zusätzlich noch H2-Antihistaminika einnahmen. Es konnten keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt werden (93). Bei 10 von 12 (83,3%), die in unserer Kohorte eine TT erhielten, geschah dies mit dem LTRA Montelukast. Diese Kombination bildet demnach die häufigste TT. Sicherheitsbedenken bzgl. Montelukast wurden nicht beobachtet. Komorbiditäten samt Komedikation bei TT-Patienten kann

Diagramm 4, eine Übersicht der Komedikation nach Komorbidität und jeweiliger simultaner Urtikaria-Therapie Tabelle 5 entnommen werden.

Die Hinzunahme von OMA zu 2gAH wird als therapeutischer Goldstandard bei schweren Fällen von CSU, die ohne Krankheitskontrolle sind, angesehen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen also nicht nur eine Möglichkeit, sondern auch die Sicherheit von Doppeltherapien bei CSU-Patienten mit Komorbiditäten/Komedikation bzw. der Hinzunahme eines weiteren Therapeutikums im Rahmen einer Tripeltherapie nahe. Dies gilt, sofern ein kontinuierliches Monitoring dieser Patienten erfolgt. Bis auf einen Fall (0,9%) musste keine DT aufgrund der Komorbidität/Komedikation bzw. TT abgebrochen werden.

Nicht nur die Verwendung eines dritten Medikamentes für die CU, für einen Zeitraum von $4,9 \pm 3,2$ Monate parallel zu DT konnte beschrieben werden, ohne dass die DT gefährdet war, sondern auch, dass 5 von 108 Patienten (4,6%) nebst der Tripeltherapie Komorbiditäten und Komedikationen aufwiesen, wie in Diagramm 4 dargestellt.

Das genaue Ausmaß bezüglich epidemiologischer Informationen von der Assoziation zwischen CU und malignen Erkrankungen ist begrenzt (76). Allerdings werden immer wieder Fälle beschrieben, bei denen beide Erkrankungen gleichzeitig vorkommen, sowohl chronische Urtikaria als auch onkologische Erkrankungen (78), was die Frage der Möglichkeit einer additiven Therapie der CSU in diesen Patienten nach sich zieht. Es wird in der Literatur beschrieben, dass maligne Erkrankungen seltener bei CU Patienten vorkommen (77).

Eine taiwanesishe Studie beschreibt hingegen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten maligner Erkrankungen, insbesondere auf hämatologischer Seite. In dieser Studie wurden allerdings CU Patienten mit Atopien, einigen rheumatologischen Erkrankungen und malignen Tumoren in der Vorgeschichte ausgeschlossen (76). Von 212 Patienten mit CSU wiesen in unserer Studie 4 (1,9%) davon eine maligne Erkrankung und 2 davon eine hämatoonkologische Erkrankung auf. Die Therapie der CSU bestand in allen Fällen aus Omalizumab und 2gAH. In einem Fall mit Brustkrebs bestand die Chemotherapie aus Epirubicin und Cyclophosphamid über einen dokumentierten Zeitraum von 19,6 Monaten, im zweiten Fall adjuvant aus dem Aromatasehemmer Anastrozol für 14,3 Monate, wiederum in einem weiteren Fall aus einem Thrombozytenaggregationshemmer für 56,4 Monate. Weder die Therapien der malignen Erkrankungen noch die Erkrankungen selbst gefährdeten die DT, was von

relevanter Bedeutung ist, da es bisher keine publizierten Daten bezüglich der Auswirkungen von Omalizumab mit malignen Erkrankungen gibt (80, 103). Zugleich gibt es aber auch keine Daten über eine geringere Sicherheit oder Wirkungslosigkeit von Omalizumab in Patienten mit malignen Erkrankungen (103). Hayama et al. (80) präsentieren 2021 einen Fall von einer erfolgreichen Omalizumab Therapie bei einer Patientin mit CSU und Ovarialkarzinom. Unsere Studie stellt nicht nur 4 Fälle von malignen Erkrankungen als Komorbidität zur CSU dar, sondern beschreibt zusätzlich eine Sicherheit der DT bei paralleler Behandlung der malignen Erkrankungen.

Bei 12 von 212 (5,7%) Patienten mit CSU wurden Autoimmunerkrankungen abseits von Hashimoto Thyreoiditis und Diabetes mellitus Typ I berichtet. So beschrieben Kolkhir et al. (15) in einem systematischen Review unter anderem die Prävalenzen der verschiedener Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit CSU. Bezogen auf alle 212 Patienten insgesamt sprechen wir in dieser Auswertung von Patienten mit CU, nicht mit CSU, obwohl in unserer Kohorte alle eine CSU aufwiesen. In 12 von 212 Patienten (5,7%) wurden die folgenden Autoimmunerkrankungen ermittelt: Hashimoto-Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ I, Psoriasis, Colitis ulcerosa, systemischer Lupus erythematodes (SLE), Zöliakie, Morbus Crohn, Myasthenia gravis, Vitiligo, subakuter kutaner Lupus erythematodes, Morbus Bechterew sowie familiäres Mittelmeerfieber. So finden sich unter anderem folgende Prävalenzen in dem Review (15) wieder. Die Prävalenz einer Colitis ulcerosa wird bei CSU Patienten mit 0,9% beschrieben, was sich exakt mit unseren Daten deckt. Für Vitiligo wird die Prävalenz mit 0,6-9,8% beschrieben (Anteil in unserer Population: 0,5%), für Zöliakie 0,5-9,3% (Anteil in unserer Population: 0,9%), für Psoriasis 0,8-3,3% (Anteil in unserer Population: 1,4%), für Systemischen Lupus erythematodes mit 0-3,1% (Anteil in unserer Population: 0,9%). Bis auf Vitiligo liegt die Anzahl des Auftretens von Autoimmunerkrankungen in unserer Kohorte vergleichbar mit der zitierten Veröffentlichung. Allerdings konnten wir über keinen Fall der Rheumatoiden Arthritis berichten, die, so das Review, die häufigste autoimmune Komorbidität der CSU darstellt. Eine DT war in allen Fällen sicher und möglich, eine Komedikation, sofern dokumentiert bzw. erforderlich stellte keine Kontraindikation dar. Omalizumab wurde in einem Fall bei SLE vorsichtshalber ein halbes Jahr pausiert, da ein Schub des SLE vermutet aber nicht bewiesen wurde. Die Hashimoto-Thyreoiditis zählt zu den häufigsten Autoimmun-Komorbiditäten bei CSU (15). Bereits vor über 100 Jahren wurde erstmals über die Assoziation von Schilddrüsendysfunktion und CSU berichtet und dennoch ist bis heute unklar, wie

Autoimmunität der Schilddrüse (SD) in genau Verbindung zu CSU steht, es gibt verschiedene Hypothesen (9). Freigesetzte Schilddrüsen-Antigene könnten von IgE-AAK (bspw. IgE-Anti-TPO) gebunden werden und dieser Komplex könnte wiederum Mastzellen und Basophilen aktivieren und eine Degranulation dieser Zellen verursachen. Dies ist insofern interessant, da unter anderem das Ansprechen von Omalizumab bei IgE-Anti-TPO positiven CSU-Patienten diese Hypothese unterstützt (104). Ein möglicher Erklärungsansatz zu Entstehung dieser Antigene ist, dass es durch eine IgG-Anti-Schilddrüsen Autoantikörper (AAK) getriggerte Entzündung, die zum Verlust der thyreoidalen Struktur sowie Aufbau führt und es damit zur Freisetzung von sequestrierten Antigenen kommt (70). Omalizumab war wesentlicher Bestandteil der DT und TT unserer Patienten. Die Anzahl von Patienten mit einer komorbiden SD-Dysfunktionen bei Patienten mit CSU wird von Kolkhir et al. (9) auf 0-42,6% (klinisch) bzw. 0-31% (subklinisch), der Anteil einer Hashimoto-Thyreoiditis (HT) auf 0,5-27,5% beschrieben. Bezogen auf unsere Gesamtkohorte von 212 Patienten liegt der Anteil ohne Differenzierung zwischen klinischer und subklinischer SD-Dysfunktion bei 23,6%, mit Hashimoto Thyreoiditis bei 8,5%. Dies deckt sich mit den obigen Daten aus der Literatur (9). Es ist zu erwähnen, dass drei Patienten aufgrund einer Thyreodektomie und zwei einer Radioiodtherapie eine simultane Komedikation mit Levothyroxin erhielten. Grundsätzlich stellte diese Komedikation kein Hindernis weder für eine DT noch für eine TT dar.

CU geht mit einer chronischen geringgradigen Entzündung einher, worauf neue Erkenntnisse hindeuten. Zudem zählt diese chronische Inflammation auch zu den Risikofaktoren von Erkrankungen wie der des metabolischen Syndroms (MS) (73).

In einer israelischen Studie wurden 11 261 Patienten mit CU unter der Verwendung einer großen medizinischen Datenbank auf Komorbidität wie MS untersucht. Die Autoren beschrieben ein höheres Risiko bei CU für MS oder einer/mehrere seiner Komponenten (73).

So werden auch unterschiedliche Inzidenzen für Hypertonie bei Patienten mit CU/CSU beschrieben. So liegt der Anteil dieser Patienten in der AWARE Studie (19) bei 18,1%, bei Goldstein et al. (105) bei 20,9%, bei Shalom et al. (73) bei 28,1%, bei Vollono et al. (69) bei 29,0% und bei Martina et al. (95) in einer Kohorte fokussiert auf ältere Patienten sogar bei 41,3%. Die Rate dieser Patienten in unserer Kohorte, bezogen auf 212 Patienten mit CU, liegt bei 22,2%, was sich im Wesentlichen in diese Daten einreicht. Darüber hinaus wurde in einer taiwanesischen Studie gezeigt, dass Patienten

mit CSU ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie aufweisen (13). In zwei aktuellen Studien liegt der Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus bei Patienten mit CU/CSU bei 5,2% und 13,9% (73, 105), der unsrige ebenfalls bei 5,2%. Folgt man einer taiwanesischen Studie mit 9798 CU-Patienten und einer ebenso großen Geschlechts- und altersgleichen Kontrollgruppe, haben CU Erkrankte ein 1,65-fach erhöhtes Risiko, vor einer CU die Diagnose Hyperlipidämie gestellt zu bekommen (14). Bezüglich der Dyslipidämien sind in der Literatur Werte von 22,0% bzw. 41,6% zu finden (69, 73), unsere Rate liegt mit 5,7% weit darunter. Möglicherweise ist dies dadurch erklärbar, dass wir uns nicht auf eine Gesundheitsdatenbank mit registrierten Diagnosen beziehen. Patienten, bei denen eine Hyperlipidämie zwar diagnostiziert wurde, die aber keine Therapie dafür erhalten, besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, diese Komorbidität in der Anamnese nicht zu erwähnen, was folglich nicht dokumentiert wird.

Im Review über klinische Studien von Omalizumab beschreiben Goldstein et al. (105), dass 1,7% der Patienten mit CSU an einer KHK während den Studien litten, in unserem Kollektiv waren es 2,3%. Die Rate, einen Myokardinfarkt, ischämischen Schlaganfall oder einen kardiovaskulären Tod zu erleiden, ist bei Patienten mit CU allerdings nicht erhöht (74). All diese Daten bezüglich Prävalenz, Zusammenhänge und Risiko sind wichtig und richtungweisend für weitere Analysen in der Zukunft. Zudem beschreibt unsere Studie zusätzlich die durchschnittliche Dauer und die Therapeutika einer antihypertensiven, antidiabetischen, lipidsenkenden bzw. kardiovaskulärprophylaktischen Therapie, die nebst einer DT bzw. TT für CU erfolgte, die möglich und sicher war.

Laut einem systematischen Review mit Metaanalyse liegt bei 31,6 % von Patienten mit CSU eine psychische Komorbidität vor, wobei Schlaf-Wachstörungen die häufigste darstellen (12). In einer Studie von Staubach et al. (10) lagen bei 30% Angststörungen und bei 17% Depressionen bei Patienten mit CSU vor. In unserer Auswertung stellten Depressionen einen Anteil von 7,5%, Schlafstörungen von 6,6% und Angststörungen von 1,4%. Diese Werte sind deutlich geringer als in der Literatur. Es ist möglich, dass Patienten psychische Komorbiditäten aus Angst vor Stigmatisierung verschweigen. Darüber hinaus nutzten wir im Vergleich zu anderen Untersuchungen keine psychometrische Evaluation durch Spezialisten oder Daten einer Gesundheitsdatenbank, was die Diskrepanz zusätzlich erklären könnte. Lapi et al. (75) beschreiben, dass der psychische Status nicht nur aus der CSU resultiert, sondern

psychische Komorbiditäten wie Angst-, dissoziative und somatoforme Störungen auch das Risiko eine CSU zu entwickeln, erhöhen. Die Koexistenz von psychischen Komorbiditäten sollte entsprechend gemanagt werden, da Depressionen die Symptome und Lebensqualität durch Veränderung der Wahrnehmung der Patienten und durch die Beeinträchtigung der Reaktion auf die Behandlung bei Patienten mit CSU verschlimmern, also auch triggern können (106). Teil dieses Managements kann auch eine medikamentöse Behandlung sein. In unserer Untersuchung erhielten 13 von 16 Patienten eine pharmakologische Behandlung einer Depression parallel zur DT und in einem Fall zur TT der CSU. In einem Fall wurde das 2gAH aus Vorsichtsmaßnahmen abgesetzt und die DT dadurch vorzeitig beendet.

Das Medikamentenmanagement in der Kohorte wurde unter regelmäßigem und kontinuierlichem Monitoring durchgeführt. Die CSU-Medikation, auf die am häufigsten Nebenwirkungen von Patienten berichtet wurden, waren 2gAH. Insgesamt 28 (25,9%) Patienten berichteten hierauf Nebenwirkungen. Bei 18 der 28 (64,3%) wurde das 2gAH aufgrund von Nebenwirkungen umgestellt. Berücksichtigt man allerdings den durchschnittlichen Zeitraum ($24,6 \pm 21,3$ Monate) einer einzelnen DT, in denen 2gAH immer eingesetzt wurden, erhöht dies allein durch die Länge und das stetige Nachfragen bei den regelmäßigen Visiten die Wahrscheinlichkeit des Detektierens von Nebenwirkungen. Patienten nahmen die 2gAH in bis zu vierfacher Dosis zusätzlich zum zweiten Therapeutikum ein. Die 2gAH, die eingesetzt wurden, waren: Rupatadin, Fexofenadin, Loratadin, Desloratadin, Bilastin, Cetirizin, Levocetirizin und Ebastin. Die häufigste berichtete Nebenwirkung war Müdigkeit bei 20 (71,4%) Patienten. Diese Daten in Kontext zu setzen ist schwierig, da es zur Sicherheit der Hochdosierung von 2gAH an groß angelegten doppel-blinden klinischen Studien mit gutem Studiendesign mangelt, so ein Review aus 2021 (49). In diesem Review wurde die vorhandene Literatur zum Thema Sicherheit und Wirksamkeit von hochdosierten 2gAH analysiert (49). In diesem Feld liefert diese Studie zusätzliche neue Erkenntnisse für die Sicherheit von 2gAH im Rahmen einer DT.

Omalizumab (OMA) wurde seit Zulassung als ein sicheres Therapeutikum beschrieben (16, 48, 52). In unserer Studie erhielten 105 Patienten mindestens eine DT bestehend aus 2gAH und OMA. Insgesamt sind es 116 DT mit OMA mit einem durchschnittlichen Therapiezeitraum von $27,7 \pm 21,3$ Monaten. Der Anteil der Patienten, die Nebenwirkungen auf OMA berichten, beläuft sich auf 12 Patienten, sprich 11,4%. In einem Fall von 105 Patienten (1,0%) wurde die DT mit OMA aufgrund von berichteten

Nebenwirkungen abgebrochen bzw. umgestellt. Dosierungen des OMA wurden nicht genau erhoben, befinden sich aber im Intervall von 150mg-600mg. Nichtsdestotrotz ist es beachtlich, dass in einer OMA Phase III Studie bei Patienten mit CSU der Anteil der Patienten, die ≥ 1 Nebenwirkung auf das OMA während der Studie berichteten, 11,1% betrug und damit ähnlich hoch ist wie der unsrige. Der Behandlungszeitraum betrug hier hingegen $22,4 \pm 4,7$ Wochen (93). So zeigen unsere Daten bei einem durchschnittlichen Therapiezeitraum von über 2 Jahren in einem Patientenkollektiv, das im Wesentlichen durch das Vorhandensein von Komorbiditäten sowie Komedikation gekennzeichnet ist, eine ähnliche Häufigkeit der Nebenwirkungen von OMA. Dies sind wichtige Daten in der Anwendung von Omalizumab in einem „Real-world“-Setting.

Die unerwünschten Ereignisse bei der Therapie einer CSU mit CsA sind abhängig von der Dosis und der Länge der Behandlungsdauer (107). Die DT-Dauer mit 2gAH und CsA betrug in unserer Untersuchung im Schnitt $5,3 \pm 6,2$ Monate, 2 Patienten erhielten eine TT, 10 Patienten eine DT, mit CsA. 8 von 12 diesen Patienten (66,7%) berichteten über Nebenwirkungen. Aufgrund von Sicherheitsbedenken wurden 6 der 10 Doppeltherapien (60,0%) umgestellt, nicht zuletzt aus der Kenntnis, dass Ciclosporin nur als Intervalltherapie einzusetzen ist. In einer doppel-blinden, randomisierten Placebo-kontrollierten Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit von CsA (Dosis 5mg/kg/KG progressiv reduziert bis 3mg/kg/KG) zusätzlich zu Cetirizin bei CSU, wo die Anteile der Patienten die Nebenwirkungen bei 8 Wochen Therapie bei 72,7% und bei 16 Wochen Therapie bei 64,5% liegen (67), liegen vergleichbare Daten wie in unserer Kohorte vor. In einer anderen doppel-blinden, randomisierten Placebo-kontrollierten Studie zu CsA bei CSU berichteten 29 von 30 Patienten von Nebenwirkungen, die am ehesten CsA zuzuordnen waren. Auch hier wurde parallel Cetirizin eingesetzt. Die Therapiedauer betrug 4 Wochen, und bei Non-Respondern wurde den Patienten weitere 4 Wochen ohne Verblindung angeboten, die Dosis betrug 4mg/kg/KG (63). CsA verzeichnet ein höheres Auftreten von unerwünschten Ereignissen (2), weshalb es sich lediglich als Intervalltherapie empfiehlt.

Der in unserer Kohorte eingesetzte LTRA war Montelukast, der LTRA, für den es aktuell die besten Belege bezüglich Wirksamkeit von LTRAs bei CSU gibt (2). Es wurden keine Nebenwirkungen auf Montelukast, das Bestandteil von 5 DT und 10 TT mit einer durchschnittlichen Dauer von $4,1 \pm 3,4$ Monaten bzw. $4,8 \pm 3,6$ Monaten war berichtet. LTRA werden gut toleriert und weisen wenig Nebenwirkungen auf (108), was

sich auch in dieser Studie zeigte. Für Dapson hat sich der Platz in der CSU-Therapie in der Leitlinie von 2022 geändert und es gilt aufgrund zu geringer Evidenz inzwischen nicht mehr als unbedingt empfehlenswert innerhalb des Therapiekonzepts (2). Nichtsdestotrotz wurde es in 4 DT und 2 TT in unserer Kohorte eingesetzt. Zwei Patienten (33,3%) berichteten Nebenwirkungen, in einem Fall wurde die DT aus Sicherheitsbedenken abgebrochen bzw. umgestellt. Sowohl Montelukast als auch Dapson als drittes Therapeutikum einzusetzen, zeigte keine wesentlichen Risiken bzgl. der Möglichkeit einer DT.

Hydroxychloroquin wurde in 2 Patienten in einer DT und in einer TT eingesetzt. Die TT wurde sogar für 2,1 Monate auf eine vierfache Therapie eskaliert. Bei Hydroxychloroquin handelt es sich um ein gut toleriertes Therapeutikum, dessen meist gefürchtete Nebenwirkung die Retinopathie darstellt (64). Die DT wurde in unserer Kohorte aufgrund einer Abnahme des Visus beendet. Die TT bzw. die Eskalation davon war möglich und sicher, die DT wurde dadurch nicht gefährdet. Eine regelmäßige Kontrolle des Augenhintergrundes vor und während der Therapie sind als Monitoring unbedingt einzuhalten.

Unsere Studie unterstreicht die Sicherheit der CSU DT Therapie, selbst wenn eine weitere CSU Therapie erforderlich ist und/oder Komorbiditäten mit Komedikation kombiniert sind. Zusätzlich liefert sie Real-Life Daten und einen detaillierten Einblick in die Komorbiditäten der CSU.

Nichtsdestotrotz sind mehr Daten und weitere größere Untersuchungen mit vielen verschiedenen Kohorten erforderlich, um diese Beobachtungen zu untermauern. Es ist wichtig auch in Zukunft die Komorbiditäten der Patienten genau und über einen langen Zeitraum zu erfassen, um hier auch regionale und/oder demografische Unterschiede ermitteln und mögliche Sicherheitslücken, die in unserer Kohorte eventuell nicht auftraten, entlarven zu können.

Unsere Studie hat ihre Grenzen durch das Fehlen einer Kontrollgruppe und das von Dosierungen. Die Ermittlung der Komorbidität, Dauer und Art der Komedikation beruht auf Anamnesegesprächen und teilweise Arztbriefen. Es besteht demnach eine Abhängigkeit von den Patientenberichten, dies gilt auch für Nebenwirkungen sowie unerwünschte Ereignisse. Patienten sind angewiesen, 2gAH bis zu vier-facher Dosis einzunehmen, manche Patienten nahmen die 2gAH zeitweise bei Bedarf ein. Wurde gegen ärztlichen Rat auf das 2gAH verzichtet, ist dieser Zeitraum nicht in der DT

angegeben. Stärken dieser Studie sind die genaue Angabe von Zeiträumen der DT und TT über die gesamte Historie und damit über einen längeren Zeitabschnitt sowie der Komedikationen durch ein intensives „follow-up“ mindestens alle 3 Monate. Dass sich Patienten an jegliche Therapiearten und -dauer in ihrer Vergangenheit erinnern, ist unwahrscheinlich, was die retrospektive Erfassung möglich machte. Die Patienten wurden von verschiedenen Ärzten der Klinik behandelt. Schwierige Fälle wurden häufig in interdisziplinären Boards (z.B. Rheumatologie-Board) oder unter mehreren Dermatologen diskutiert. Beides erhöht die Objektivität der Berichte.

7. Literaturverzeichnis

1. In: UNEV Urticaria Network. e.V., Ein kleiner historischer Exkurs [Internet], Zugriff am 03.06.2021. URL: <https://www.urtikaria.net/de/ueber-urtikaria/geschichte.html>.
2. 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.
3. Maurer M, Grabbe J. Urtikaria – gezielte Anamnese und ursachenorientierte Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2008;105(205):458-65.
4. 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.
5. 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.
6. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):869-73.
7. Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol*. 1998;138(4):635-8.
8. 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.
9. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy*. 2017;72(10):1440-60.
10. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(5):557-61.
11. 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.
12. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:42.
13. Chang HW, Cheng HM, Yen HR, Hsu CY, Lee YC, Chiang JH, et al. Association between chronic idiopathic urticaria and hypertension: A population-based retrospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(6):554-8.
14. Chung SD, Wang KH, Tsai MC, Lin HC, Chen CH. Hyperlipidemia Is Associated with Chronic Urticaria: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150304.
15. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1196-208.

16. Rubini NPM, Ensina LFC, Silva EMK, Sano F, Solé D. Effectiveness and safety of Omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria: Systematic review and meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(6):515-22.
17. Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, Grabbe J, Hamelmann E, Hartmann K, et al. Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie*. *Allergo J*. 2011;20:249-58.
18. Weller K, Schoepke N, Krause K, Ardelean E, Bräutigam M, Maurer M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres--results of an expert survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):e8-16.
19. 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.
20. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Baier-Ebert M, Chapman-Rothe N. ATTENTUS, a German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):892-4.
21. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):214-20.
22. Staubach P, Mann C, Peveling-Oberhag A, Lang BM, Augustin M, Hagenström K, et al. Epidemiology of urticaria in German children. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(7):1013-9.
23. Maurer M, Hanau A, Metz M, Magerl M, Staubach P. Relevance of food allergies and intolerance reactions as causes of urticaria. *Hautarzt*. 2003;54(2):138-43.
24. 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.
25. In: UNEV Urticaria Network. e.V., Chronisch spontane Urtikaria Ursachen und Auslöser [Internet], Zugriff am 14.09.2021. URL: <https://www.urtikaria.net/de/formen-der-urtikaria/spontane-urtikaria/chronische-spontane-urtikaria.html>.
26. Maurer M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Staubach P. Autoreactive urticaria and autoimmune urticaria. *Hautarzt*. 2004;55(4):350-6.
27. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau A, C EHG, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy*. 2019;74(12):2427-36.
28. Zuberbier T, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
29. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*. 1999;140(3):446-52.
30. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1599-604.

31. Kim Z, Choi BS, Kim JK, Won DI. Basophil markers for identification and activation in the indirect basophil activation test by flow cytometry for diagnosis of autoimmune urticaria. *Ann Lab Med.* 2016;36(1):28-35.
32. Curto-Barredo L, Yelamos J, Gimeno R, Mojal S, Pujol RM, Giménez-Arnau A. Basophil Activation Test identifies the patients with Chronic Spontaneous Urticaria suffering the most active disease. *Immun Inflamm Dis.* 2016;4(4):441-5.
33. Cugno M, Borghi A, Garcovich S, Marzano AV. Coagulation and Skin Autoimmunity. *Front Immunol.* 2019;10:1407.
34. In: UNEV Urticaria Network. e.V., Wenn die Haut wie Feuer brennt! Was passiert bei einer Nesselsucht in der Haut?[Internet], Zugriff am 16.09.2021. URL: <https://www.urtikaria.net/de/ueber-urtikaria/pathophysiologie.html>.
35. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(4):694-700.
36. Metz M, Krull C, Hawro T, Saluja R, Groffik A, Stanger C, et al. Substance P is upregulated in the serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol.* 2014;134(11):2833-6.
37. Sharma P, Sharma PK, Chitkara A, Rani S. To Evaluate the Role and Relevance of Cytokines IL-17, IL-18, IL-23 and TNF- α and Their Correlation with Disease Severity in Chronic Urticaria. *Indian Dermatol Online J.* 2020;11(4):594-7.
38. Sabag DA, Matanes L, Bejar J, Sheffer H, Barzilai A, Church MK, et al. Interleukin-17 is a potential player and treatment target in severe chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(7):799-804.
39. Wang F, Yang TB, Kim BS. The Return of the Mast Cell: New Roles in Neuroimmune Itch Biology. *J Invest Dermatol.* 2020;140(5):945-51.
40. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol.* 2014;171(3):505-11.
41. Grattan CE, Walpole D, Francis DM, Niimi N, Dootson G, Edler S, et al. Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria: basopenia is related to serum histamine releasing activity. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(12):1417-24.
42. Giménez Arnau AM, Valero Santiago A, Bartra Tomás J, Jáuregui Presa I, Labrador Horrillo M, Miquel Miquel FJ, et al. Therapeutic Strategy According to Differences in Response to Omalizumab in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(5):338-48.
43. 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.
44. Tagka A, Lambrou GI, Nicolaidou E, Nakou E, Makris M, Stratigos A, et al. Omalizumab in the Treatment of Chronic Urticaria: The Effect of Drug Co-Administration and Co-Morbidities. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2020.

45. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153-65.
46. Weller K, Ziege C, Staubach P, Brockow K, Siebenhaar F, Krause K, et al. H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects--a retrospective survey study. *PLoS One*. 2011;6(9):e23931.
47. Curto-Barredo L, Pujol RM, Roura-Vives G, Gimenez-Arnau AM. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response. *Eur J Dermatol*. 2019;29(6):627-35.
48. Vestergaard C, Toubi E, Maurer M, Triggiani M, Ballmer-Weber B, Marsland A, et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion. *Eur J Dermatol*. 2017;27(1):10-9.
49. Iriarte Sotés P, Armisén M, Usero-Bárcena T, Rodríguez Fernández A, Otero Rivas MM, Gonzalez MT, et al. Efficacy and Safety of Up-dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review of the Literature. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(4):282-91.
50. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter JP, Gorman CM, Fendly BM, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol*. 1993;151(5):2623-32.
51. In: European Medicines Agency EMA: An overview of Xolair and why it is authorised in the EU [Internet], Zugriff am 23.09.2021. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair>.
52. Zuberbier T, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(2):171-80.
53. Shields RL, Werther WR, Zioncheck K, O'Connell L, Klassen T, Fendly B, et al. Anti-IgE Monoclonal Antibodies that Inhibit Allergen-Specific Histamine Release. *International Archives of Allergy and Immunology*. 1995;107(1-3):412-3.
54. Commins SP, Platts-Mills TAE. Management of Anaphylaxis: Relevance of Causes and Future Trends in Treatment. In: Castells MC, editor. *Anaphylaxis and Hypersensitivity Reactions*. Totowa, NJ: Humana Press; 2011. p. 345-54.
55. Hochhaus G, Brookman L, Fox H, Johnson C, Matthews J, Ren S, et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(6):491-8.
56. Agache I, Rocha C, Pereira A, Song Y, Alonso-Coello P, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy*. 2020.
57. Bernstein JA, Kavati A, Tharp MD, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Effectiveness of omalizumab in adolescent and adult patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: a systematic review of 'real-world' evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(4):425-48.
58. Pinto Gouveia M, Gameiro A, Pinho A, Gonçalo M. Long-term management of chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(7):735-42.

59. Deleanu D, Nedelea I, Petricau C, Leru P, Dumitrascu D, Muntean A. Clinical impact of omalizumab in refractory chronic urticaria: One centre experience. *Exp Ther Med.* 2019;18(6):5078-81.
60. Straesser MD, Oliver E, Palacios T, Kyin T, Patrie J, Borish L, et al. Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1386-8.e1.
61. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy.* 2018;73(3):705-12.
62. Cirillo R, Triggiani M, Siri L, Ciccarelli A, Pettit GR, Condorelli M, et al. Cyclosporin A rapidly inhibits mediator release from human basophils presumably by interacting with cyclophilin. *J Immunol.* 1990;144(10):3891-7.
63. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol.* 2000;143(2):365-72.
64. Curto-Barredo L, Giménez-Arnau AM. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019;154(4):444-56.
65. Chapman I, Mazzone L. Mechanisms of inhibition by cyclosporin A on pulmonary leukocyte accumulation. *Trends Pharmacol Sci.* 1994;15(4):99-101.
66. Marrouche N, Grattan C. Update and insights into treatment options for chronic spontaneous urticaria. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(3):397-403.
67. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):705-9.
68. Asero R, Pinter E, Marra AM, Tedeschi A, Cugno M, Marzano AV. Current challenges and controversies in the management of chronic spontaneous urticaria. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(10):1073-82.
69. Vollono L, Piccolo A, Lanna C, Esposito M, Bavetta M, Campione E, et al. Omalizumab for chronic spontaneous urticaria in "complex" patients: data from real-life clinical practice. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3181-6.
70. Kilic G, Guler N, Suleyman A, Tamay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(5):837-42.
71. Bar-Sela S, Reshef T, Mekori YA. IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(6):1216-7.
72. Vena GA, Cassano N. The link between chronic spontaneous urticaria and metabolic syndrome. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017;49(5):208-12.
73. Shalom G, Magen E, Babaev M, Tiosano S, Vardy DA, Linder D, et al. Chronic urticaria and the metabolic syndrome: a cross-sectional community-based study of 11 261 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(2):276-81.

74. Egeberg A, Kofoed K, Gislason GH, Vestergaard C, Thyssen JP. Cardiovascular Risk is not Increased in Patients with Chronic Urticaria: A Retrospective Population-based Cohort Study. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(2):261-2.
75. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Cricelli I, et al. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol.* 2016;174(5):996-1004.
76. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chen TT, Chang YT. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol.* 2012;148(1):103-8.
77. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *Br J Dermatol.* 1990;123(4):453-6.
78. Larenas-Linnemann D, Saini SS, Azamar-Jácome AA, Maurer M. Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. *Allergy.* 2018;73(7):1562-6.
79. Navarro-Triviño FJ, Mérida-Fernández C, Linares-Gonzalez L, Ruiz-Villaverde R. Is omalizumab safe and effective in oncological patients? *Dermatol Ther.* 2019;32(6):e13115.
80. Hayama K, Fujita H, Asai-Sato M, Kawana K, Terui T. Successful treatment of intractable chronic spontaneous urticaria with omalizumab in a patient with ovarian cancer. *Eur J Dermatol.* 2021;31(1):100-1.
81. Farres MN, Refaat M, Melek NA, Ahmed EE, Shamseldine MG, Arafa NA. Activation of coagulation in chronic urticaria in relation to disease severity and activity. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(2):162-7.
82. Kolkhir P, Pereverzina N, Olisova O, Maurer M. Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Allergy.* 2018;73(10):1946-53.
83. Maoz-Segal R, Levy T, Haj-Yahia S, Offengenden I, Iancovich-Kidon M, Agmon-Levin N. Combination therapy with omalizumab and an immune-suppressive agent for resistant chronic spontaneous urticaria - A real-life experience. *World Allergy Organ J.* 2020;13(8):100448.
84. Ke X, Kavati A, Wertz D, Huang Q, Wang L, Willey VJ, et al. Real-World Characteristics and Treatment Patterns in Patients with Urticaria Initiating Omalizumab in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(7):598-606.
85. Giménez-Arnau A, Velasco M, Armario Hita JC, Labrador-Horrillo M, Silvestre Salvador JF. Omalizumab: what benefits should we expect? *Eur J Dermatol.* 2016;26(4):340-4.
86. Vena GA, Maurer M, Cassano N, Zuberbier T. Alternative treatments for chronic spontaneous urticaria beyond the guideline algorithm. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(4):278-85.
87. Damiani G, Diani M, Conic RRZ, Colli L, Ferrucci S, Martina E, et al. Omalizumab in Chronic Urticaria: An Italian Survey. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(1):45-9.
88. Salman A, Ergun T, Gimenez-Arnau AM. Real-life data on the effectiveness and safety of omalizumab in monotherapy or combined for chronic spontaneous urticaria: a retrospective cohort study. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(2):204-9.

89. Rutkowski K, Wagner A, Jui-Lin Choo K, Smith H, Savic S, Grattan CE. "Omalizumab plus": Combining omalizumab with immunosuppression for treatment of refractory chronic urticaria: A multicenter UK series. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1400-1.e2.
90. Sánchez J, Alvarez L, Cardona R. Cyclosporine and omalizumab together: A new option for chronic refractory urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):2101-3.
91. Sussman G, Hébert J, Barron C, Bian J, Caron-Guay RM, Laflamme S, et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(2):170-4.
92. Türk M, Yılmaz İ, Bahçecioğlu SN. Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Real life experience with twenty-five patients. *Allergol Int.* 2018;67(1):85-9.
93. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):101-9.
94. Kim BR, Yang S, Choi JW, Choi CW, Youn SW. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Korea: A nationwide population-based study. *J Dermatol.* 2018;45(1):10-6.
95. Martina E, Damiani G, Grieco T, Foti C, Pigatto PDM, Offidani A. It is never too late to treat chronic spontaneous urticaria with omalizumab: Real-life data from a multicenter observational study focusing on elderly patients. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14841.
96. Rosman Y, Hershko AY, Meir-Shafir K, Kedem R, Lachover-Roth I, Mekori YA, et al. Characterization of chronic urticaria and associated conditions in a large population of adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):129-35.
97. Duvetorp A, Mrowietz U, Nilsson M, Seifert O. Psoriasis is Associated with a High Comedication Burden: A Population Based Register Study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(6):1285-98.
98. Khan S. Urticaria in patients with diabetes: Adverse drug reaction or relapse of underlying autoimmune urticaria? *Indian J Med Res.* 2019;149(3):423-5.
99. Pezeshkpoor F, Farid Hosseini R, Rafatpanah H, Shakerian B, Jabbari F, Zandkarimi MR, et al. Efficacy of atorvastatin and antihistamines in comparison with antihistamines plus placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a controlled clinical trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2012;11(3):236-40.
100. Unsel M. Efficacy of drug therapies in antihistamine refractory chronic spontaneous urticaria: Real life data. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2021.
101. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Ensina LF, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol.* 2020.
102. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):464-70.
103. Türk M, Carneiro-Leão L, Kolkhir P, Bonnekoh H, Buttgereit T, Maurer M. How to Treat Patients with Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab: Questions and Answers. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):113-24.

104. 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):202-9.e5.
105. Goldstein S, Gabriel S, Kianifard F, Ortiz B, Skoner DP. Clinical features of adolescents with chronic idiopathic or spontaneous urticaria: Review of omalizumab clinical trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(4):500-4.
106. Can PK, Etikan P, Degirmentepe EN, Kocaturk E. Depression scores change significantly after omalizumab treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021.
107. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):586-99.
108. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):24.

8. Zusammenfassung

Dieses Pilotprojekt, welches eine globale UCARE Studie initiiert, legt die Sicherheit und Möglichkeit der Komedikation von Komorbiditäten bzw. die Hinzunahme eines dritten Medikaments für die Doppeltherapie einer CU/CSU nahe. Die vorliegende Studie liefert einen detaillierten Einblick in die Komorbiditäten von Patienten mit CU. Patienten, die an weiteren Erkrankungen leiden, und/oder mit einer Doppeltherapie nicht ausreichend therapiert sind, müssen auf keine Behandlungsoption verzichten, was sich aus unserem Patientenkollektiv schließen lässt. Schilddrüsendysfunktionen und arterielle Hypertonie stellen nach unseren Einschlusskriterien die häufigsten Komorbiditäten dar. Depressionen, Schlafstörungen und Autoimmunerkrankungen sind nicht selten.

Die häufigste Tripeltherapie in der Kohorte besteht aus 2gAH, OMA und Montelukast. Auch Tripel-Therapien bei gleichzeitiger Komorbidität samt Komedikation konnten herausgearbeitet und dargestellt werden. Die bis zur vier-fachen Dosierung applizierten 2gAH bilden den größten Anteil der von Patienten berichteten Nebenwirkungen.

Das Sicherheitsprofil von OMA und CsA unterscheidet sich nicht wesentlich von den Ergebnissen von randomisierten, doppel-blinden, Placebo kontrollierten Studien besagter Medikamente. Dies ist besonders, da das Patientenkollektiv durch die Präsenz von Komorbiditäten bzw. Komedikation gekennzeichnet ist.

Danksagung

Anhang

UCARE questionnaire: UCOMB (Combined Therapies in urticaria patients including combinations for urticaria treatment and/or additional systemic treatments for comorbidities)

Dear UCARE members,

As many urticaria patients are often unresponsive to H1-antihistamines, they will require treatment with combinations of alternative therapies to control urticaria symptoms and/or comorbidities. The purpose of this questionnaire is to determine which treatment combinations you make for your patients unresponsive to H1-antihistamines and why. It is hoped that this real world experience will provide valuable data about treatment and safety outcomes related to alternative treatments for these difficult to manage patients. Please complete one questionnaire perpatient.

Part A: Therapy combinations for treatment of chronic urticaria

Part B: Therapy combinations for comorbidities and chronic urticaria

Please fill out the general data for your patient:

Gender:_____ year of birth:_____ height: _____
weight:_____

Fitzpatrick Skin Type

- I: Ivory, pale skin, blue eyes, light or red hair
- II: beige, fair skin, likely to have blue or brown eyes
- III: light brown, olive skin, brown or green ^ eyes
- IV: medium brown, brown eyes, dark hair
- V: dark brown: brown skin, Dark hair, brown eyes
- VI: black skin, black hair, dark brown eyes

Type of urticaria:

Chronic spontaneous recurrent continuous

Chronic inducible dermographism
Cold
heat
solar
pressure
cholinergic
aquagenic
contact

Check all that apply

Duration of chronic urticaria (month/year):_____

Atopic comorbidities (allergic rhinoconj., allergic bronchial asthma, atopic dermatitis):

yes, please state:_____ no

Other comorbidities (hypertension, diabetes, malignancies, autoimmune disease)

yes no

If yes - please specify: _____

- Other:_____ month/year/therapy/dosage
- Other:_____ month/year/therapy/dosage
- Other:_____ month/year/therapy/dosage

Comorbidities for e.g.:

Hypertension, thyroiditis, diabetes, depression and others

Please tell us when you consider combined therapy for your urticaria patients? (For e.g. at which **UCT, UAS7 and CUQOL, DLQI, AECT**)

For e.g.:

- UCT <12

- UAS7 <6
- Clinical observation of symptoms
- other: _____

Part A: Therapy combinations for chronic urticaria treatment

Which **single systemic treatment** has your patient ever received beside maximum dosing of H1-antihistamines for urticaria from **the past (at least 3-5 years) till present**? Please check all that apply and specify the **duration** how long therapy was given – if available, please also **rank the order** they were given (1..... 7)

- | | | | |
|----------------------|-----------|---------|-------|
| ○ Omalizumab | duration: | Dosage: | rank: |
| ○ Cyclosporine A | duration: | Dosage: | rank: |
| ○ Dapsone | duration: | Dosage: | rank: |
| ○ Montelukast | duration: | Dosage: | rank: |
| ○ Other:_____ | duration: | Dosage: | rank: |
| ○ Other:_____ | duration: | Dosage: | rank: |
| ○ Other/Combinations | duration: | Dosage: | rank: |

Which **combined systemic treatment** for chronic urticaria, which dosage at what **interval** is your patient currently or/and in the past receiving and **how long**?

- | | | |
|------------------|---|--|
| ○ Omalizumab | month | ___/year___/dosage___/interval:_____ - |
| ○ Cyclosporine A | month___/year___/dosage___/interval:_____ - | _____ |
| ○ Dapsone | month___/year___/dosage___/interval:_____ - | _____ |
| ○ Montelukast | month___/year___/dosage___/interval:_____ - | _____ |
| ○ Other:_____ | month___/year___/dosage___/interval:_____ - | _____ |
| ○ Other:_____ | month___/year___/dosage___/interval:_____ - | _____ |
| ○ Other:_____ | month___/year___/dosage___/interval:_____ - | _____ |
| ○ Other:_____ | month___/year___/dosage___/interval:_____ - | _____ |

At what time interval do you see your outpatient/ what safety assessments do you make (for e.g. lab values)?

Lab(for e.g. creatinine, elektrolytes, blood count, liver enzymes)

-
- Omalizumab () creatinine () blood count () liver enzymes () other:
 - Cyclosporine A () creatinine () blood count () liver enzymes () other:
 - Dapsone () creatinine () blood count () liver enzymes () other:
 - Montelukast () creatinine () blood count () liver enzymes () other:
 - Other:_____ () creatinine () blood count () liver enzymes () other:
 - Other:_____ () creatinine () blood count () liver enzymes () other:
 - Other:_____
 - Other:_____

Patient visits:

- Every 1-3 months
- Every 3-6 months
- Other:

How long after symptom control (for e.g.UAS7<6 and UCT >12) do you consider stopping the combined therapy (years, months) and for which combination ?

Suggestion:

- <30 days. : medication (combination):
- 1-3 months. medication (combination):
- 3-6 months medication (combination):
- >6 months. medication (combination):
- Other:_____

Which combinations wouldn't you recommend and why?

Part B: Therapy combinations for comorbidities and chronic urticaria

Does your patient have comorbidities (hypertension, depression, diabetes, malignancies, autoimmune diseases etc...)

which have to be treated beside the chronic urticaria treatment and has there been **systemic treatment for diseases other than chronic urticaria?** (for e.g. immunosuppressants, biologics)

(for e.g.: lupus erythematosus 2016, hydroxychloroquine 400 mg/d and omalizumab 300 mg/month, duration: 2 years **or:** psoriasis 2017 methotrexate 15 mg/ week s.c. and omalizumab 300mg/month, duration: 6 months)

1. Omalizumab_ ___ mg / O week O month
2. Cyclosporine A
3. Dapsone ___
4. Montelukast__
5. Other:_____
6. Other:_____

- 7. Other: _____
- 8. Other: _____

Disease: Start (year): Syst. treatment (ingredient, dosage): Duration
 (+ which of the former medication (1,2,3...))

_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

-

Which combinations wouldn't you recommend and why?

Have there been any **side effects** (also including patient reports) since combined therapy for urticaria or combined therapy for urticaria and comorbidity was initiated? If possible, please specify. For which combination?

- Allergic reaction (please specify): _____
- Dizziness/nausea:
- Hypertension:
- Headache:
- Muscle pain:
- Infections
- Diarrhea
- Other:

(i.e. Combination Dupilumab and Omalizumab increase of conjucunctivitis)

Did you stop the therapy because of side effects, if yes – tell us the reason and the management

Have there been any life threatening side effects?

- Yes
- No

If yes, please define: _____

Did the systemic treatment for the comorbid condition affect the severity of urticaria?

(If possible please state the exact treatment(s) which caused the severity of urticaria:)

- _____ If yes: Increase of hives
 - Increase of pruritus
 - Increase of angioedema
 - Other
-

Which are your favorite antihistamines for basic therapy including up dosing:

- bilastine
- levocetirizine
- fexofenadine
- desloratadine
- ebastine
- cetirizine
- rupatadine
- others: _____

State why:

General Recommendations under combined systemic therapy:

(Lebenslauf)