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

DISSERTATION

Untersuchung der Wirksamkeit von 20 mg Desloratadin im Vergleich zur Standarddosierung von 5 mg als einmalige Bedarfsmedikation bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elena Angelica Ardelean

aus Arad, Rumänien

Gutachter/in:

1. Prof. Dr. med. M. Maurer
2. Prof. Dr. med. J. Grabbe
3. Prof. Dr. med. R. Brehler

Datum der Promotion: 14.02.2014

meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS 1

ABBILDUNGSVERZEICHNIS 4

TABELLENVERZEICHNIS 6

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 7

1 EINLEITUNG 9

1.1 Urtikaria 9

1.1.1 Geschichte 9

1.1.2 Definition, Klassifikation und klinisches Bild 10

1.1.3 Epidemiologie 13

1.1.4 Ätiologie der chronischen spontanen Urtikaria 14

1.1.5 Diagnostik und Therapie der chronischen spontanen Urtikaria 17

1.2 Desloratadin 20

1.2.1 Wirkmechanismus 20

1.2.2 Therapie der chronischen spontanen Urtikaria mit Desloratadin . . . 24

1.3 Herleitung der Fragestellung 26

2 MATERIAL UND METHODEN 29

2.1 Studiendesign 29

2.2 Studienmedikation 31

2.2.1 Desloratadin 31

2.2.2 Plazebo 31

2.2.3 Verblindung 32

2.3 Studienablauf 32

2.3.1 Screeningvisite (Visite 1) 32

2.3.2 Randomisierungsvisite (Visite 2) 34

2.3.3 Behandlungsvisite (Visite 3) . . . 35
2.4 Messverfahren . . . 35
2.4.1 Thermographie . . . 35
2.4.2 Digital time lapse photography (DTLP) . . . 38
2.4.3 Volumetrie . . . 39
2.4.4 Makroskopische Erfassung der urtikariellen Hautveränderungen . . . 43
2.5 Statistik . . . 43

3 ERGEBNISSE . . . 45
3.1 Studienpopulation . . . 45
3.2 Überprüfung der Wirksamkeit von Desloratadin bei chronischer spontaner Urtikaria . . . 48
3.2.1 Thermographie . . . 49
3.2.2 Digital time lapse photography (DTLP) . . . 50
3.2.3 Volumetrie . . . 53
3.2.4 Beurteilung der Quaddelanzahl . . . 56
3.3 Beispiele Patienten . . . 58
3.3.1 Gruppe 5 mg Desloratadin . . . 58
3.3.2 Gruppe 20 mg Desloratadin . . . 62

4 DISKUSSION . . . 67
4.1 Diskussion der Ergebnisse . . . 68
4.2 Einordnung der Ergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext . . . 70
4.3 Methodik und Limitationen . . . 76
4.4 Diskussion der Generalisierbarkeit der Ergebnisse . . . 78
4.5 Offene Fragen . . . 79
4.6 Schlussfolgerung . . . 80

5 ZUSAMMENFASSUNG . . . 81

ABSTRACT . . . 83

LITERATURVERZEICHNIS . . . 84

DANKSAGUNG . . . 97

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG . . . 99

PUBLIKATIONSLISTE **101**

LEBENSLAUF **103**

Abbildungsverzeichnis

1.1 Spontane Quaddeln und Reflexerythem bei chronischer spontaner Urtikaria . . . 11
1.2 Angioödem rechts periorbital bei chronischer spontaner Urtikaria 11
1.3 Stufenplan der symptomatischen Therapie der Urtikaria nach EAACI/ GA^{2}LEN/ EDF/ WAO Leitlinie 19
1.4 Chemische Struktur von Desloratadin 21

2.1 Studienablauf 33
2.2 Darstellung des Konzeptes einer Infrarotkamera 36
2.3 FLIR ThermaCAM S60 für die Temperaturmessung der Hautoberfläche 37
2.4 Thermographische und photographische Darstellung der Quaddelfläche 38
2.5 Markierung verschiedener Quaddeln mittels ImageJ 39
2.6 PRIMOS contact Messgerät (Volumetrie) 40
2.7 Schritt 1: Berechnung der Quaddelvolumina 41
2.8 Schritt 2 und 3: Berechnung der Quaddelvolumina 42
2.9 Schritt 4: Berechnung der Quaddelvolumina 42
2.10 Box and Whisker - Diagramm 43

3.1 Flußdiagramm der Studie 47
3.2 Verteilung der Meßwerte für die Veränderung der thermographisch bestimmten Quaddelfläche 48
3.3 Verteilung der AUC-Werte für die thermographisch bestimmte Quaddelfläche . . . 50
3.4 Verteilung der Meßwerte für die Veränderung der photographisch bestimmten Quaddelfläche 51
3.5 Verteilung der AUC-Werte für die photographisch bestimmte Quaddelfläche 52
3.6 Verteilung der Meßwerte für die Veränderung des volumetrisch bestimmten Quaddelvolumens 53
3.7 Verteilung der AUC-Werte für das volumetrisch bestimmte Quaddelvolumen . . . 54
3.8 Verteilung der Meßwerte für die Veränderung der Quaddelanzahl 55
3.9 Verteilung der AUC-Werte für die Quaddelanzahl 56

3.10 Spontaner Verlauf der Quaddelbildung bei einem 65-jährigen Patienten (Visite 2) . 58
3.11 Verlauf der Quaddelbildung des in Abbildung 3.10 gezeigten 65-jährigen Patienten nach Einnahme der Studienmedikation (Visite 3) 59
3.12 Spontaner Verlauf der Quaddelbildung bei einer 66-jährigen Patientin (Visite 2) . . 60
3.13 Verlauf der Quaddelbildung der in Abbildung 3.12 gezeigten 66-jährigen Patientin nach Einnahme der Studienmedikation (Visite 3) 61
3.14 Spontaner Verlauf der Quaddelbildung bei einem 42-jährigen Patienten (Visite 2) . 62
3.15 Verlauf der Quaddelbildung des in Abbildung 3.14 gezeigten 42-jährigen Patienten nach Einnahme der Studienmedikation (Visite 3) 63
3.16 Spontaner Verlauf der Quaddelbildung bei einem 25-jährigen Patienten (Visite 2) . 64
3.17 Verlauf der Quaddelbildung des in Abbildung 3.16 dargestellten 25-jährigen Patienten nach Einnahme der Studienmedikation (Visite 3) 65

Tabellenverzeichnis

1.1 Klassifikation der Urtikaria nach den aktuellen EAACI/GA^{2}LEN/EDF/WAO Leitlinien 12
1.2 Urticaria Activity Score 18

3.1 Charakteristika der Intention-to-treat-Patientenpopulation 46

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

- **ALT** – Alanin-Aminotransferase
- **AST** – Aspartat-Aminotransferase
- **ASST** – Autologous Serum Skin Test
- **AUC** – Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
- **ßHCG** – beta-humanes Choriongonadotropin
- **CCD** – Charge Coupled Device Chip
- **CRF** – Case Report Form
- **csU** – chronische spontane Urtikaria
- **CU-Q$_2$oL** – Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire
- **DL** – Desloratadin
- **DLQI** – Dermatology Life Quality Index
- **DTLP** – Digital Time Lapse Photography
- **EAACI** – European Academy of Allergy and Clinical Immunology
- **EDF** – European Dermatology Forum
- **EKG** – Elektrokardiogramm
- **GAL^{2}EN** – Global Allergy and Asthma European Network
- **GM-CSF** – Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
- **hERG** – human Ether-à-go-go Related Gene

- **H_1-Rezeptor** – Histamin$_1$-Rezeptor
- **H_2-Rezeptor** – Histamin$_2$-Rezeptor
- **HP** – Helicobacter pylori
- **ICAM-1** – Intercellular Adhesion Molecule 1
- **IL-3** – Interleukin 3
- **IL-6** – Interleukin 6
- **IL-8** – Interleukin 8
- **IgE** – Immunglobulin E
- **ITT** – Intention-to-treat
- **nsAH** – nicht-sedierende Antihistaminika
- **PAAD** – pseudoallergenarme Diät
- **PASW** – Predictive Analysis SoftWare
- **PRIMOS** – Phaseshift Rapid In Vivo Measurement Of Skin
- **SPSS** – Statistical Package for the Social Sciences
- **TNF** – Tumornekrosefaktor
- **UAS** – Urticaria Activity Score
- **VAS** – Visuelle Analogskala
- **v. Chr.** – vor Christus
- **WAO** – World Allergy Organization
- **ZNS** – Zentrales Nervensystem

Kapitel 1

EINLEITUNG

1.1 Urtikaria

1.1.1 Geschichte

Die Urtikaria als Krankheitsbild ist seit der Antike bekannt.[1] Wahrscheinlich wurde die Urtikaria aber bereits in der chinesischen Medizin im „Buch des Gelben Kaisers zur Inneren Medizin" beschrieben. Dieses Buch wurde zwischen 1000 und 200 v. Chr. verfasst. Hier wurde die Krankheit als "Feng Yin Zheng" bezeichnet, was soviel wie "Wind-Verborgen Ausschlag" bedeutet und damit auf die Flüchtigkeit der Quaddeln hinweist. „Feng Yin Zheng" ist bis heute der chinesische Begriff für Urtikaria geblieben.[1]

Im antiken Griechenland hat Hippokrates (460-377 v. Chr.) das Krankheitsbild der Urtikaria als „Knidosis" bezeichnet. Das griechische Wort „Knido" entspricht dem deutschen Wort „Nesseln".[2]

Im Laufe der Jahrhunderte kannte die Erkrankung dann unterschiedlichste Bezeichnungen, von Uredo, Randados, Scarlartina urticaria, Urticatio bis hin zur Urtikaria. Der zuletzt genannte Begriff wurde 1792 von Frank eingeführt und orientiert sich, wie seine Vorgänger, am Erscheinungsbild der Hautveränderungen.[2]

In der Geschichte der Urtikaria gab es verschiedenste Erklärungsversuche für die Entstehung der Beschwerden. Nach einer mittelalterlichen Hypothese waren die Auslöser der Quaddeln entweder äußerlicher Natur (z.B. der Wind oder der Teufel) oder sie wurden innerlichen Fehlfunktionen (z. B. Blutschwäche, Hitze des Blutes, *etc.*) zugeordnet.[1] Die Entdeckung der Mastzelle durch Paul Ehrlich im Jahr 1879 eröffnete schließlich den Weg zur Aufklärung des Pathomechanismus der Urtikaria. 1907 wurde der Botenstoff Histamin von Adolf Windaus entdeckt. Die Identifizierung von Immunoglobulin E durch die

Arbeitsgruppen um Ishizaka und Johansson zwischen 1965 und 1967, welches an den hochaffinen Rezeptor auf der Mastzelle bindet und dadurch zur deren Degranulation führt, stellt einen weiteren Meilenstein im Verständnis der Erkrankung dar.[2]

1.1.2 Definition, Klassifikation und klinisches Bild

Die Definition und Klassifikation der Urtikaria wurde zuletzt beim internationalen Urtikariakonsensustreffen im Dezember 2008 in Berlin überarbeitet.[3]

Urtikaria ist der Überbegriff einer heterogenen Gruppe von Erkrankungen, die eine Vielzahl zugrunde liegender Ursachen haben und durch eine große Menge verschiedener Faktoren ausgelöst werden kann.[3] Aus klinischer Sicht haben alle Typen und Subtypen der Urtikaria ein charakteristisches Hautreaktionsmuster gemein: Die Entwicklung von urtikariellen Hautläsionen (Quaddeln) und/oder Angioödemen. Krankheitsbilder wie die Anaphylaxie, die auch mit einer Quadddelbildung als Teilsymptom einhergehen können, werden von einer Urtikaria als Krankheitsbild unterschieden. Urtikaria pigmentosa (kutane Mastozytose), Urtikariavaskulitis, familiäre Kälteurtikaria sowie das Hereditäre Angioödem sind ebenfalls eigenständige Entitäten, die zwar hinsichtlich ihrer Klinik partielle Überschneidungen mit der Urtikaria aufweisen, aber keine Subtypen der Urtikaria darstellen.[3]

Die Urtikaria als Krankheitsbild ist durch das plötzliche Auftreten von Quaddeln und /oder Angioödemen charakterisiert.[3] Quaddeln sind durch eine umschriebene oberflächliche dermale Schwellung unterschiedlicher Größe charakterisiert, die in der Regel mit einem Reflexerythem einhergeht (Abbildung 1.1). Als Begleitsymptom wird Juckreiz oder seltener auch Brennen berichtet.[3] Quaddeln sind flüchtig und bestehen selten länger als 24 Stunden.

Bei Angioödemen (Abbildung 1.2) handelt es sich um Schwellungen der tieferen Dermis und Subkutis. Neben der Haut können auch die Schleimhäute betroffen sein. Gelegentlich sind Angioödeme schmerzhaft; Juckreiz wird nur selten als Begleiterscheinung beschrieben. Im Gegensatz zu Quaddeln können Angioödeme mit bis zu 72 Stunden deutlich länger andauern.[3]

Das histologische Bild der Quaddeln zeigt ein Ödem der oberen und mittleren Dermis mit Dilatation der postkapillären Venolen und der Lymphgefäße. Letztere werden von einem gemischten, entzündlichen, perivaskulären Infiltrat variabler Intensität umgeben, welches aus neutrophilen und/oder eosinophilen Granulozyten, Makrophagen und T-Zellen besteht.[4] Es wurde auch über eine Erhöhung der Mastzellzahlen berichtet.[4] Ähnliche histologische Veränderungen zeigen sich bei Angioödemen. Allerdings findet man das

Abbildung 1.1 – Spontane Quaddeln und Reflexerythem bei chronischer spontaner Urtikaria

Ödem dabei in erster Linie in der unteren Dermis und Subkutis. Interessanterweise wurden für einige Subtypen der Urtikaria auch in unbefallener Haut eine Hochregulation von Adhäsionsmolekülen[5] und eine veränderte Zytokinexpression beschrieben.[6] Dies deutet auf eine komplexe Pathogenese der Urtikaria hin, wonach neben der Freisetzung von Histamin aus dermalen Mastzellen, auch andere Mechanismen eine wichtige Rolle spielen könnten.[3,6] Allerdings sind die beschriebenen Veränderungen für das histologische Bild der Urtikaria nicht spezifisch. Vergleichende histologische Untersuchungen verschiedener Subtypen der Urtikaria durch Haas *et al.* konnten darüber hinaus keine wesentlichen Unterschiede zwischen diesen zeigen.[4] Bei allen Formen der Urtikaria wurde eine erhöhte Anzahl der Mastzellen in der befallenen als auch in der unbefallenen Haut gefunden.[4] Zudem zeigte sich ein monozytäres Infiltrat bei fast 50% aller untersuchten Patienten.

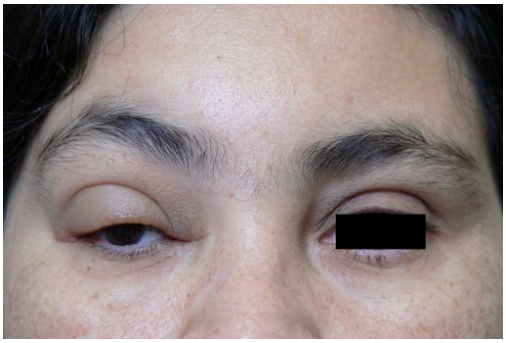

Abbildung 1.2 – Angioödem rechts periorbital bei chronischer spontaner Urtikaria

Typen	**Subtypen**	**Definition**
Spontane Urtikaria	Akute spontane Urtikaria	Spontane Quaddeln und/oder Angioödeme $<$ 6 Wochen
	Chronische spontane Urtikaria (csU)	Spontane Quaddeln und/oder Angioödeme $>$ 6 Wochen
Physikalische Urtikaria	Kältekontakturtikaria	Auslösender Faktor: Kalte Gegenstände, Luft, Flüssigkeiten, Wind
	Verzögerte Druckurtikaria	Auslösender Faktor: Statischer Druck (Quaddeln treten mit 3 bis 12 Stunden Latenz auf)
	Wärmekontakturtikaria	Auslösender Faktor: Lokalisierte Wärme
	Lichturtikaria	Auslösender Faktor: UV und / oder sichtbares Licht
	Urticaria factitia	Auslösender Faktor: Scherkräfte
	Vibratorische Urtikaria / Angioödem	Auslösender Faktor: Vibrationen, z.B. Presslufthammer
Andere Urtikariatypen	Aquagene Urtikaria	Auslösender Faktor: Wasser
	Cholinergische Urtikaria	Auslösender Faktor: Erhöhung der Körpertemperatur, z. B. verursacht durch Anstrengung oder scharfe Speisen
	Kontakturtikaria	Auslösender Faktor: Kontakt mit urtikariogenen Substanzen
	Anstrengungsinduzierte Urtikaria / Anaphylaxie	Auslösender Faktor: Körperliche Anstrengung

Tabelle 1.1 – Klassifikation der Urtikaria nach den aktuellen EAACI/GA^{2}LEN/EDF/WAO Leitlinien

Die Klassifikation der Urtikaria erfolgt nach Dauer, Häufigkeit und Auslöser der Beschwerden.[3] In Tabelle 1.1 ist die aktuelle Klassifikation der Urtikaria dargestellt.[3] Hier wird zwischen spontanen, physikalischen und anderen Urtikariaformen unterschieden. Abgesehen von der akuten spontanen Urtikaria zeichnen sich alle anderen Formen durch einen chronischen Verlauf aus. Bei den physikalischen Formen lösen ausschließlich physikalische Stimuli wie Kälte, Wärme, Druck, Sonnenbestrahlung oder Scherkraft urtikarielle Symptome aus. Bei der chronischen spontanen Urtikaria (csU) ist ein auslösender Faktor dagegen nicht erkennbar. Die Beschwerden treten spontan und unabhängig von definierten Auslösern auf. Eine Koexistenz von zwei oder mehreren Urtikariaformen bei ein und demselben Patienten ist möglich. Der Unterschied zwischen akuter und chronischer spontaner Urtikaria besteht lediglich in der Dauer der Erkrankung. Bei der akuten Form treten die Beschwerden für maximal sechs Wochen auf, wohingegen die chronische Urtikaria über einen längeren Zeitraum besteht.

1.1.3 Epidemiologie

Die Epidemiologie der Urtikaria wurde im Laufe der letzten Jahrzehnte nur wenig untersucht. Zwar existieren Daten aus stark selektierten Patientenkollektiven, diese geben aber wenig Auskunft über die tatsächliche Prävalenz und Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung.[7] Ein weiteres Problem besteht darin, dass die Klassifikation der Urtikaria im Laufe der Jahrzehnte immer wieder verändert wurde. In vielen Quellen[8–12] gibt es keinen Hinweis darauf, ob zwischen csU und chronisch verlaufenden, induzierbaren Formen wie der cholinergischen oder physikalischen Urtikaria unterschieden wurde, oder es wurden Patienten mit chronischem Verlauf der Urtikaria vereinfachend ohne Subtypisierung betrachtet. Dies macht eine Interpretation und einen Vergleich der verfügbaren Untersuchungen schwierig. Zudem können voneinander abweichende Zahlen auf geographische, ethnische und kulturelle Unterschiede der untersuchten Populationen zurückzuführen sein.[7]

Insgesamt scheint die Lebenszeitprävalenz der Urtikaria ohne weitere Subtypisierung in der Allgemeinbevölkerung zwischen 8 und 22% zu liegen. Sheldon[8] und Swinny[9] haben bereits vor über 50 Jahren berichtet, dass etwa jeder vierte bis fünfte Mensch mindestens einmal in seinem Leben eine urtikarielle Episode erleidet. Eine aktuelle Studie von Gaig *et al.*[10] konnte diese Ergebnisse bestätigen. Die Autoren fanden eine Lebenszeitprävalenz von 22% in der Allgemeinbevölkerung Spaniens. Die Zahlen aus Deutschland[11] und Norwegen[12] liegen mit 8-9% etwas niedriger.

Speziell bezogen auf die csU, konnten Gaig *et al.* 2004 eine Lebenszeitprävalenz

von 2,9% mit einer Punktprävalenz von 0,6% nachweisen. Das bedeutet, dass 0,6% aller Menschen zum Zeitpunkt der Untersuchung unter einer csU litten.[10] Zu ähnlichen Ergebnissen führte auch eine Studie von Zuberbier *et al.* aus dem Jahr 2010.[13] Diese fand für die csU eine Lebenszeitprävalenz in der Allgemeinbevölkerung Berlins von 1,8% und eine Punktprävalenz von 0,8%. Im Gegensatz dazu zeigt eine ältere Studie aus Schweden aus den Jahre 1972 abweichende Ergebnisse mit einer Punktprävalenz von nur 0,1%.[7] Neben regionalen oder ethnischen Besonderheiten könnte auch eine Zunahme der Erkrankung in den letzten Jahrzehnten Ursache dieser unterschiedlichen Ergebnisse sein.[7]

Untersuchungen zur Verteilung der Urtikariaformen in selektierten Kollektiven konnten zeigen, dass 70 bis 90% aller Patienten mit chronisch verlaufender Urtikaria von einer csU betroffen sind, während 10 bis 30% an einer physikalischen Urtikaria leiden.[14–19] Eine cholinergische Urtikaria wird bei 1 bis 10% gefunden.[14,16,17,20,21] Die Geschlechterverteilung bei chronischer spontaner Urtikaria zeigt einen Überhang der Frauen unter den betroffenen Patienten.[10–16,19–23]

In Bezug auf das Erkrankungsalter konnte gezeigt werden, dass die csU einen Gipfel zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr aufweist.[11,14,15,20,24]

Die csU kann anhand von Quaddelbildung und der Bildung von Angioödemen weiter unterteilt werden, so dass sich drei Gruppen ergeben: 1) Patienten mit Quaddelbildung und Angioödemen, 2) Patienten die nur unter dem Auftreten von Quaddeln leiden und 3) Patienten mit isolierten Angioödemen ohne Quaddelbildung.[7] Verschiedene Quellen deuten darauf hin,[19,21,22,24,25] dass die Betroffenen mit Quaddeln und Angioödemen eine längere Krankheitsdauer aufweisen als jene, die isoliert unter Quaddelbildung leiden. So konnten Champion *et al.*[24] 1969 in einer Studie demonstrieren, dass bei etwa der Hälfte aller Patienten mit isolierter Quaddelbildung die Urtikaria nach einem Jahr noch aktiv war, während dies bei 70% der Betroffenen mit Quaddelbildung und Angioödemen der Fall war. Insgesamt scheinen 30-50% aller Patienten mit Urtikaria auch wiederkehrende Angioödeme zu entwickeln.[13,16,17,19,24,25]

1.1.4 Ätiologie der chronischen spontanen Urtikaria

Die Ursachen der csU können in drei Hauptgruppen aufgetrennt werden:

- Intoleranz (nicht IgE-vermittelte Hypersensitivität) gegenüber Nahrungsmittelbestandteilen, Histamin und/oder Medikamenten (z.B. nichtsteroidale Antirheumatika)
- Infekte

- Autoreaktivität.

Darüber hinaus können selten auch Typ I Allergien[22,26,27] die Ursache einer Urtikaria sein.

Intoleranz

Bei der Intoleranz erfolgt die Aktivierung der Mastzellen durch nicht immunologische Mechanismen (nicht IgE-vermittelte Reaktionen), wobei sogenannten Pseudoallergenen eine entscheidende Rolle zugesprochen wird. Pseudoallergene sind beispielsweise Konservierungsstoffe, Zusatzstoffe, Geschmacksverstärker und andere Additiva (z.B. Aromastoffe) als Bestandteile von Nahrungsmitteln. Die Aktivierung der Mastzellen ist dabei zeitverzögert, mengenabhängig und IgE-unabhängig.[28] Der genaue Mechanismus, der zur Aktivierung und Degranulation der Mastzellen führt, ist bislang nicht bekannt.

Die Bedeutung der Intoleranz für die csU wird durch Daten unterstützt, die den Erfolg einer pseudoallergenarmen Diät (PAAD), durchgeführt über mindestens 4 Wochen, bei etwa 30% der Patienten mit csU zeigen.[29] Bei ca. 15% der Patienten ist unter PAAD sogar ein komplettes Sistieren der Symptome zu beobachten.[29]

Darüber hinaus konnten ältere Studien[26,27] ebenfalls eine Verbesserung der urtikariellen Beschwerden unter PAAD über 10 bis 14 Tage demonstrieren, wobei etwa 30% der Betroffenen profitierten. Auch hier wurde nur etwa die Hälfte jener Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, vollständig beschwerdefrei. Ähnliche Ergebnisse fanden auch Pigatto *et al.* in einer Arbeit aus dem Jahre 2000. Sie haben 202 Patienten mit chronischer Urtikaria untersucht[30] und konnten zeigen, dass bestimmte Nahrungsmittelbestandteile, vor allem Phenole, in Gemüse und Wein, eine tragende Rolle beim Pathomechanismus der Intoleranzurtikaria zu spielen scheinen.[27,31]

Infekte

Akute oder chronisch persistierende bakterielle, virale, parasitäre oder mykotische Infektionen können eine csU auslösen, unterhalten oder verschlimmern.[32] In der Literatur wird über Infektionen mit Helicobacter pylori, Streptokokken, Staphylokokken, Yersinien, Giardia lamblia, Mycoplasma pneumonia, Hepatitisvirus, Norovirus, Parvovirus B19, Anisakis simplex, Entamoeba spp, Blastocystis spp als Ursache einer csU berichtet.[33–45] Die Beseitigung potentiell relevanter Infektionen bei csU-Patienten kann zu einer Remission der urtikariellen Beschwerden führen.[39] Entsprechend empfehlen die aktuellen Leitlinien bei Vorliegen von Infektionen deren Eradikation.[32]

Infektionen im Zahn- und Hals-Nasen-Ohrenbereich werden als mögliche Ursache einer csU angesehen. In einer Untersuchung von 2007 wurde bei etwa der Hälfte aller Patienten eine Tonsillitis oder Sinusitis als Ursache der bestehenden csU gefunden.[46] Zudem wurde in einer Übersichtsarbeit bei 10-42% von insgesamt 2.000 csU-Patienten Antikörper gegen Streptokokken und bei 1-10% der Probanden Antikörper gegen Staphylolysin gefunden.[39] Auch existieren einzelne Fallberichte, die eine Remission der csU nach Eradikation dentaler Foci beschreiben.[47–52] Allerdings gibt es ebenso gegenteilige Berichte, welche keinen Effekt einer Behandlung von Foci im Zahn-Mund-Kieferbereich auf den Verlauf der csU feststellen könnten.[53,54]

Für gastrointestinale Infekte mit Helicobacter Pylori (HP) besteht bislang die beste Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang mit der csU.[33] Federman *et al.*[40] konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass die Eradikation von HP signifikant häufiger zu einer Heilung einer bestehenden csU führte als keine Therapie. Dass HP eine Ursache der csU sein kann, zeigen auch neuere Untersuchungen aus verschiedenen Ländern.[41–44] So zeigt eine aktuelle Arbeit von Abdou *et al*. eine komplette Remission bei 80% der csU-Patienten nach Eradikation ihrer HP-Besiedlung.[45] Auch Wedi *et al.* konnten einen statistisch signifikanten Benefit durch die HP-Eradikation zeigen.[33] Die Autoren empfehlen daher die gezielte Untersuchung von csU-Patienten auf eine Besiedlung mit HP sowie gegebenenfalls eine Behandlung und anschließende Überprüfung des Therapieerfolgs.[33] Auch die aktuelle Leitlinie für Urtikaria empfiehlt bei einem massiven Befall die HP-Eradikation.[32]

Für die Rolle von viralen Infektionen in der Genese der csU gibt es bisher kaum Daten. Cribier *et al*. beschrieben in einer aktuellen Übersicht, dass es bislang keine plausible Untersuchung gibt, die eine Assoziation zwischen csU und einer Virus-Hepatitis A, B, C zeigt.[34] Die akute Urtikaria wurde dagegen als relativ übliche Symptomatik im Rahmen einer Hepatitis A, B und C beschrieben.[34]

Autoreaktivität

Als eine weitere mögliche Ursache der csU wird die Autoreaktivität angesehen. Die Idee einer Assoziation zwischen Autoimmunität und csU wurde 1983 von Lenzhoff und Mitarbeitern entwickelt, nachdem gehäuft autoimmune Thyreoiditiden bei Patienten mit csU beobachtet wurden.[23] Später wurden funktionelle Autoantikörper gegen IgE und den hochaffinen IgE Rezeptor auf Mastzellen von Patienten mit csU beschrieben.[55–57] Autoreaktivität wird bei csU-Patienten durch eine positive Reaktion mit Quaddel- und Reflexerytembildung nach intradermaler Injektion von Eigenserum nachgewiesen. Dieser sogennante

Autologous Serum Skin Test (ASST) wurde von Grattan *et al.* im Jahre 1986 beschrieben.[58] Der ASST weist die Existenz eines löslichen Serumfaktors nach, der eine Quaddelbildung induzieren kann. Für die Diagnose der nach Definition enger gefassten autoimmunen csU sind weitere Untersuchungen zum Nachweis der beschriebenen funktionellen Autoantikörper erforderlich.[58]

Dass das Konzept der autoreaktiven csU wichtig ist, zeigen u.a. Untersuchungen, die darauf hinweisen, dass Patienten mit einer autoreaktiven csU eine stärkere Krankheitsaktivität aufweisen, als Betroffene mit negativem ASST.[23,59] Sabroe *et al.* berichteten 1999 darüber hinaus über die mögliche Koexistenz zwischen verschiedenen Autoimmunkrankheiten wie Diabetes, rheumatoide Arthritis oder Hashimoto Thyreoiditis und csU bei positivem ASST.[23]

1.1.5 Diagnostik und Therapie der chronischen spontanen Urtikaria

Diagnostik

Für die Diagnose einer csU von zentraler Bedeutung sind die Durchführung einer gründlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung.[3] Wichtige Fragen in der Anamnese sollten folgende Aspekte berücksichtigen: Erstauftreten der Symptomatik, Bestehensdauer der Quaddeln sowie tägliche Variabilität in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens. Um eine csU von anderen Subtypen der Urtikaria unterscheiden zu können, sind darüber hinaus die Eigenschaften der Quaddeln, nämlich Form, Größe, Induzierbarkeit, Verteilung sowie das Auftreten von Begleitsymptomen wie Juckreiz oder Schmerz von Bedeutung. Zudem sollte nach dem Auftreten von Angioödemen gefragt werden, da Angioödeme der Zunge oder des Larynx lebensbedrohliche Ausmaße annehmen können. Auch Begleiterkrankungen inklusive Atopie und Allergien sowie die Familienanamnese hinsichtlich Urtikaria sollten erfaßt werden. Um eine induzierbare Form der Urtikaria ausschließen zu können, sollte zudem nach physikalischen Auslösern (wie Kälte, Sonne, Druck) oder nach körperlicher Anstrengung als Trigger gefragt werden. Die Einnahme von Medikamenten (insbesondere von nichtsteroidalen Antiphlogistika) und der mögliche Einfluss von Nahrungsmitteln auf das Auftreten von Beschwerden sollte ebenfalls berücksichtigt werden.

Bestimmung der Krankheitsaktivität

Um die Krankheitsaktivität der csU zu bestimmen, wurde der Urticaria Activity Score (UAS) entwickelt.[60] Der UAS basiert auf der einmal täglich dokumentierten Anzahl der

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

Tabelle 1.2 – Urticaria Activity Score

Quaddeln und der Schwere des Juckreizes. Dabei wird jeweils ein Zeitraum von 24 Stunden rückblickend betrachtet und Quaddeln und Juckreiz eine Intensität von 0 bis 3 zugeordnet (Tabelle 1.2). Dieses erfolgt in der Regel mittels Tagebuch in Form einer Selbstevaluation des Patienten. Neben einer Beurteilung der Schweregrades erlaubt der UAS auch die Beurteilung des Therapieerfolgs, wenn er unter Behandlung wiederholt erhoben wird. In der Regel wird empfohlen, den UAS über 7 Tage zu erheben (UAS7).

Therapie

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt die Durchführung einer symptomatischen Behandlung bei allen Patienten, die unter einer csU leiden. Eine ausführliche Untersuchung zur Feststellung der Ursache sollte nur bei schwer oder lange betroffenen Patienten erfolgen.[32]

Derzeit wird als symptomatische Therapie ein stufenweises Vorgehen empfohlen (Abbildung 1.3). Während nicht-sedierende H_1-Antihistaminika (nsAH) die Therapie der Wahl darstellen, werden H_1-Antihistaminika der ersten Generation aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nicht mehr empfohlen. Vor allem ihre zentralnervösen und anticholinergischen Effekte sind hierfür verantwortlich. Unter anderem werden die Schlafphasen gestört. Daraus kann Tagesmüdigkeit resultieren und die Leistungsfähigkeit in der Schule oder am Arbeitsplatz beeinträchtigt werden.[32]

H_1-Antihistaminika sind bislang die einzigen für die Urtikaria zugelassenen Medika-

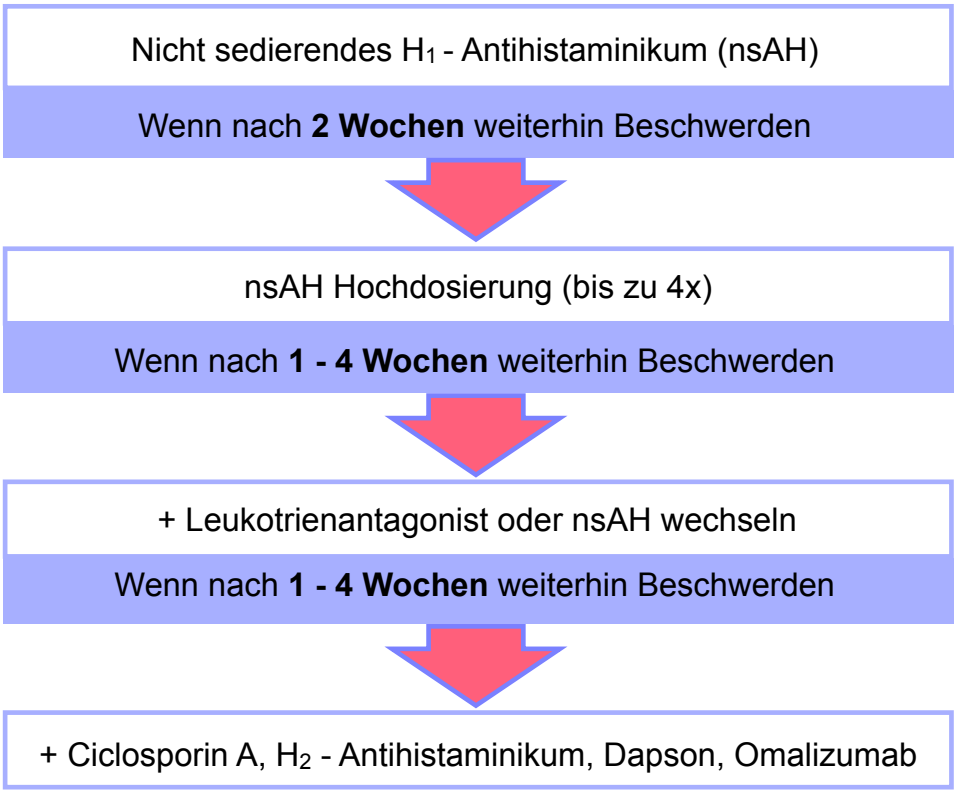

Abbildung 1.3 – Stufenplan der symptomatischen Therapie der Urtikaria nach EAACI/GA^{2}LEN/EDF/WAO Leitlinie

mente. Zahlreiche randomisierte und kontrollierte Studien bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener nsAH bei der Behandlung der csU.[32]

Für die Behandlung der csU mit nsAH gilt, dass wenn nsAH in der zugelassenen Dosierung nach zwei Wochen keine ausreichende Wirkung zeigen, deren Dosierungen bis zum Vierfachen der empfohlenen Tagesdosis eingesetzt werden können.[32]

Sollte nach 1-4 Wochen auch hierunter keine vollständige Symptomkontrolle erreicht sein, wird zunächst die Kombination mit einem Leukotrien-Antagonisten empfohlen. Allerdings basieren diese Empfehlungen bislang nur auf sehr wenigen randomisierten und plazebo-kontrollierten Studien.[32,61,62]

Sollte auch diese Therapie nicht ausreichend wirksam sein, kann ein Therapieversuch mit Dapson, Ciclosporin A, Omalizumab oder die Ergänzung der nsAH-Leukotrienantagonist-Kombinationstherapie mit ein H_2-Antihistaminikum erfolgen.[32]

Für Dapson gibt es bislang kaum ausreichende Studiendaten, die eine Wirksamkeit bei der csU überzeugend belegen. Zwar weisen zwei unkontrollierte Studien auf einen

günstigen Effekt der Therapie mit Dapson hin,[63,64] die Evidenz der Empfehlung der aktuellen Leitlinie ist aber weiterhin relativ schwach.

Für Ciclosporin A ist die Datenlage etwas besser. So sprechen die Ergebnisse aus zwei plazebo-kontrollierten Studien für eine Wirksamkeit der Behandlung mit Ciclosporin A in Kombination mit H_1-Antihistaminika bei der csU. Allerdings ist der Einsatz aufgrund des Nebenwirkungsprofils begrenzt (z. B. Entwicklung einer arteriellen Hypertonie).[32] Im Vergleich zu systemischen Steroiden zeigt Ciclosporin A jedoch ein deutlich besseres Risiko-Nutzen-Profil.[32]

Omalizumab ist ein monoklonaler anti-IgE Antikörper, der eine hohe Effektivität bei Patienten mit csU aufweist. Inzwischen liegen die Ergebnisse zweier plazebo-kontrollierter, randomisierter, multizentrischer Studien sowie zahlreiche Einzelfallberichte und Fallserien vor, die eine Wirksamkeit von Omalizumab bei der csU belegen.[65,66]

Die Anwendung systemischer Kortikosteroide wird aufgrund des schlechten Nebenwirkungsprofils nur noch für den kurzzeitigen Einsatz bei Exazerbationen der csU empfohlen.[32,67]

1.2 Desloratadin

1.2.1 Wirkmechanismus

Desloratadin (DL) (Aerius®, MSD Sharp & Dohme GmbH) ist ein modernes nsAH, das aktuell für die Behandlung der allergischen Rhinitis und der Urtikaria zugelassen ist (Abbildung 1.4). Dabei handelt es sich um den aktiven Metabolit von Loratadin. Im Vergleich mit anderen zugelassenen Antihistaminika zeigte DL die höchste Affinität für den Histamin H_1-Rezeptor[68,69] und ist das Antihistaminikum mit der stärksten peripheren H_1-blockierenden Wirkung.[68–71] DL ist ein hoch-selektiver H_1 Rezeptor Antagonist mit einer niedrigen Affinität für den H_2- und Muskarinrezeptor.[68] Tierversuche konnten zeigen, dass DL nicht die Blut-Gehirn-Schranke penetriert und damit keine Sedierung auslöst.[68,72,73] Insgesamt zeigt DL ein gutes Sicherheitsprofil.[68,72,73]

Pharmakodynamisches Profil von DL

Rezeptoraffinität von DL

Sowohl *in vitro* als auch in Tierversuchen wurde die Bindungskraft verschiedener Antihistaminika an Histamin H_1-Rezeptoren getestet. Dabei war die Reihenfolge der Bin-

dungskraft der verschiedenen getesteten Antihistaminika in Bezug auf die „rank order of potency“ (ki) wie folgt: Desloratadin (0,87) $>$ Chlorpheniramin (2,0) $>$ Hydroxyzin (10) $>$ Mizolastin (22) $>$ Terfenadin (40) $>$ Cetirizin (47,2) $>$ Ebastin (51,7) $>$ Loratadin (138) $>$ Fexofenadin (175).[69,70] Diese Ergebnisse zeigen, dass DL die höchste Affinität der getesteten Substanzen für den H_1-Rezeptor aufweist.

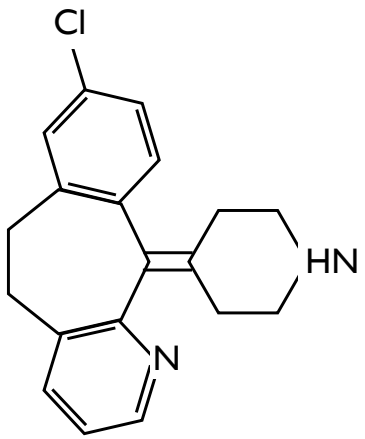

Abbildung 1.4 – Chemische Struktur von Desloratadin

Die Rezeptorselektivität von DL wurde von Kreutner *et al.* untersucht.[68,72] Wie die *in vitro* Versuche nachweisen konnten, ist die Affinität von DL zum H_1-Rezeptor 15 bis 50-fach höher als zum H_2-Rezeptor oder zu Muskarinrezeptoren.[70,74] *In vivo* Versuche an Mäusen zeigten, dass DL vierfach wirksamer als Loratadin Ödeme vermindert.[68,70] Mit DL behandelte Meerschweinchen waren 2,5-mal stärker und dauerhafter gegen letale Histamindosen geschützt als mit Loratadin behandelte Tiere.[68,70]

Antiallergische und antientzündliche Wirkung

Präklinische Studien konnten den Einfluss von DL auf die Freisetzung verschiedener Mediatoren durch Mastzellen, die nach der Aktivierung durch Allergene oder andere Stoffe freigesetzt werden, zeigen. DL hemmt *in vitro* die Freisetzung von Histamin, Tryptase, Leukotrienen und Prostaglandin D2 aus Mastzellen und Basophilen.[75,76] Auch die Freisetzung von Zytokinen wie Interleukin IL-3, IL-6, Tumor Nekrose Faktor (TNF) und „Granulocyte macrophage colony-stimulating factor“ (GM-CSF) wird von DL bereits in nanomolaren Konzentrationen unterdrückt.[70,77] Darüber hinaus zeigte sich eine höhere Hemmungskraft von DL im Vergleich zu Dexamethason, Ranitidin und Cetirizin auf die

Freisetzung der oben genannten Zytokine durch stimulierte humane Mastzellen.[77,78] Die Freisetzung von IL-8 durch Mastzellen, Basophile und Endothelzellen wurde von DL ebenfalls unterdrückt.[70,78,79] Studien aus dem Jahr 2000 wiesen die regulierende Wirkung von DL auf die Freisetzung der Zytokine IL-8, RANTES sowie auf die Expression von Adhäsionsmolekülen wie P-Selektin und das inter-cellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) nach.[70,79–81]

Effekte von DL auf das Zentrale Nervensystem (ZNS)

Verschiedene Tierversuche konnten zeigen, dass DL keine Effekte auf das ZNS aufweist.[68,70,72] DL penetriert nicht die Blut-Hirn-Schranke von Meerschweinchen nach intraperitonealer Verabreichung.[70,72] Weiterhin wurden keine signifikanten Verhaltens-, neurologischen oder peripheren Wirkungen bei Ratten bei DL Dosen von 1 bis 12 mg / kg festgestellt.[70,72] Klinische Studien zeigten keine Wirkung von DL auf die Kognition und Psychomotorik von Probanden.[82] So fanden Scharf *et al.* [82] in einer plazebo-kontrollierten Studie mit DL und Diphenhydramin heraus, dass DL vergleichbare Effekte auf das ZNS aufweist wie Plazebo. Diphenhydramin ist ein sedierendes Antihistaminikum und wird oft in Studien als Vergleich mit nicht-sedierenden Arzneimitteln derselben Klasse verwendet. Die Autoren haben den “Maintenance of Wakefulness Test” sowie den “Multiple Sleep Latency Test” angewendet. Die Ergebnisse zeigen, dass im Vergleich mit Diphenhydramin, das die Wachsamkeit stark beeinflusst,[82] DL in einer Dosierung von 7,5 mg denselben Effekt wie Plazebo aufweist. Zusätzliche Tests wie die „Stanford Sleepiness Scale“, der „Digital Symbol Substitution Test“ und der „Psychomotor vigilance Test and Serial Add substract reaction time“ könnten die gute Verträglichkeit von DL bestätigen.[82]

Eine Studie von Vuurman *et al.* zur Fahrtüchtigkeit von Probanden bestätigte die gute Verträglichkeit von DL und die Abwesenheit von ZNS-Effekten.[73] In dieser Studie wurden 5 mg DL mit 50 mg Diphenhydramin und Plazebo verglichen. Die Probanden mussten eine 100 km lange Autobahnfahrt durchführen, wobei Abweichungen der Geschwindigkeit sowie die Reaktionsdauer beim Bremsen beobachtet wurden. DL zeigte dabei keine Unterschiede zu Plazebo, während Diphenhydramin die Fahrtüchtigkeit verminderte.[73]

Kardiovaskuläre Effekte von DL

Die kardiologischen Effekte von älteren Antihistaminika wie Astemizol und Terfenadin sind ausführlich untersucht.[70,83–85] Es ist bekannt, dass die o.g. Arzneimittel das QT Intervall verlängern und ventrikuläre Tachykardie und Torsade des pointes-Arrhytmien auslösen

können.[70] Die gleichzeitige Einnahme von Terfenadin oder Astemizol mit Cytochrom P450 Inhibitoren wie Erythromycin oder Ketokonazol kann zu einer Störung in der ventrikulären Repolarisation von Kaliumkanälen führen.[70,83,84] Weil diese Herzrhythmusstörungen ein lebensbedrohliches Ereignis darstellen können, wurde die Zulassung für Astemizol und Terfenadin inzwischen widerrufen.[70] Präklinische *in vitro* Studien konnten zeigen, dass DL keinen Effekt auf die Kaliumkanäle sowie auf die Funktion des Gens hERG (human ether a go go related gene) hat.[72] *In vivo* Studien an Ratten, Meerschweinchen und Affen zeigten bei einer Dosierung von 4 bis 12 mg/kg DL keine Veränderung des QT Intervalls.[70,72] Studien am Menschen mit einer Dosierung von 45 mg DL täglich über 10 Tage konnten ebenfalls keine Effekte auf kardiologischer Ebene zeigen und unterstützen dadurch die gute Verträglichkeit von DL.[70]

Pharmakokinetisches Profil von DL

Pharmakokinetik

Etwa die Hälfte von DL wird über die Nieren und die andere Hälfte über die Leber eliminiert.[70] Die Halbwertzeit beträgt 21-24 Stunden.[70] Die Einzeldosis, Mehrfachdosis sowie die Hochdosierung von DL wurden in verschiedenen Studien untersucht.[86,87] Eine tägliche Dosis von 45 mg für 10 Tage zeigte an gesunden Probanden keine Sedierung oder kardiologische Effekte.[87] Eine Studie von Banfield *et al.* ergab, dass das Therapieergebnis mit 7,5 mg DL weder von Geschlecht noch von dem ethnischen Hintergrund beeinflußt wird.[88] Eine Untersuchung von Gupta *et al.* konnte zeigen, dass die Bioverfügbarkeit von DL unabhängig von eingenommenen Mahlzeiten ist.[89] Außerdem konnten Rikken *et al.* demonstrieren, dass DL die Wirkung von Alkohol nicht potenziert.[74]

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Mehrere klinische Studien konnten nachweisen, dass DL keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit Cytochrom P450 modulierenden Arzneimitteln wie Erythromycin, Ketokonazol, Fluoxetin und Cimetidin besitzt.[74,90,91] Eine Dosis von 7,5 mg DL in Kombination mit Ketokonazol und Erythromycin zeigte keinen wesentlichen Einfluss auf das EKG der getesteten gesunden Probanden.[90,91] Die gleichzeitige Einnahme von Ketokonazol oder Erythromycin mit DL führt bei gesunden Probanden zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von DL. Dennoch wies DL keine signifikanten Effekte auf die kardiologische Funktion auf.[90,91]

1.2.2 Therapie der chronischen spontanen Urtikaria mit Desloratadin

Eine der ersten Untersuchungen zur Wirksamkeit von DL bei Patienten mit csU wurde von Ring *et al.* 2001 publiziert.[92] In einer doppelblinden plazebo-kontrollierten Studie mit 190 Patienten wurde die Wirksamkeit einer täglichen Gabe von 5 mg DL über einen Zeitraum von 6 Wochen untersucht. Die Krankheitsaktivität wurde anhand der Pruritusstärke (primärer Endpunkt), der Anzahl der Quaddeln sowie der Größe der größten Quaddel (sekundäre Parameter) beurteilt. Bereits 36 Stunden nach der ersten Gabe wurde eine Reduktion der Pruritusstärke um 45% im Vergleich zu 14% in der Plazebogruppe beobachtet. Nach einer Woche war die Pruritusstärke um 56% vom Ausgangswert reduziert, während die Einnahme von Plazebo die Stärke des Juckreizes nur um 22% verringerte. Am Ende der Studie nach 6 Wochen war die Pruritusstärke unter 5 mg DL gar um 74% gesunken (49% Reduktion in der Plazebogruppe). Am Ende des Behandlungszeitraums war die Anzahl der Quaddeln bei den mit DL behandelten Patienten im Vergleich zur Plazebogruppe ebenfalls signifikant reduziert.

Eine Untersuchung von Monroe *et al.*[93] konnte diese Ergebnisse von Ring *et al.* bestätigen.[92] Insgesamt wurden mehr als 200 csU-Patienten mit 5 mg DL über 6 Wochen behandelt. Das Studiendesign war mit jenem der Studie von Ring vergleichbar. Die Stärke des Pruritus (primärer Endpunkt) war bereits 24 Stunden nach der ersten Einnahme von DL statistisch signifikant um 40% reduziert, im Gegensatz zu 14% in der Plazebogruppe. Am Ende der ersten Woche zeigte die Behandlung mit 5 mg DL eine 48% Reduktion der Pruritusintensität in Bezug auf den Ausgangswert. Die Plazebogruppe zeigte zu diesem Zeitpunkt eine Reduktion von 22%. Nach sechs Wochen war die Pruritusintensität mit 58,4% vermindert gegenüber einer Abnahme von 40% unter Plazebo. Die zusätzlichen Parameter der Studie wie die Anzahl der Quaddeln und die Größe der größten Quaddel, zeigten nach der ersten Behandlungswoche ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion um 41% beziehungsweise 39% (unter Plazebo 20% beziehungsweise 19%).[93]

Die Wirksamkeit von DL wurde auch in Bezug auf die Verbesserung der Lebensqualität untersucht. Lachapelle und Mitarbeiter fanden eine 50%ige Verbesserung der Lebensqualität, wenn Patienten mit csU 42 Tage mit 5 mg DL behandelt wurden.[94] Eine ähnliche Untersuchung von Grob *et al.* in Frankreich konnte diese Ergebnisse bestätigen.[95] 137 csU-Patienten wurden mit 5 mg DL oder mit Plazebo über sechs Wochen behandelt und deren Lebensqualität mittels zweier etablierter Instrumente erfasst. Die csU-Patienten in der DL-Gruppe zeigten dabei einen statistisch signifikanten Anstieg der Lebensqualität im Vergleich mit der Plazebogruppe nach sechs Wochen Behandlung.[95]

Alle bisher genannten Untersuchungen waren plazebo-kontrolliert. In einer offenen Studie, die 348 csU-Patienten umfasste, konnte die Wirksamkeit von 5 mg DL nochmals bestätigt werden.[96] Die Behandlungsdauer war auf 2 Wochen begrenzt, und die Zielparameter umfassten ebenfalls die Stärke des Pruritus, die Anzahl der Quaddeln, die Größe der größten Quaddel sowie die Lebensqualität der Patienten. Alle Parameter zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung unter Therapie mit DL im Vergleich zum Ausgangswert. Bei 76% der teilnehmenden Patienten war eine moderate, ausgeprägte oder vollständige Verbesserung deren csU Symptomatik zu beobachten.[96]

Bisher gibt es nur wenige Studien, die die Wirksamkeit zweier nsAH bei csU-Patienten verglichen haben. In einer Arbeit von Potter *et al.* wurde die Wirksamkeit der Standarddosierung von DL mit der Standarddosierung von Levocetirizin verglichen. Über 800 Patienten mit Urtikaria wurden über einen Zeitraum von vier Wochen mit einem der beiden Präparate behandelt. Die Wirksamkeit wurde wie in den anderen genannten Studien untersucht, indem die Stärke des Pruritus, die Anzahl der Quaddeln und die Lebensqualität der Studienteilnehmer erfasst wurde. Für beide Antihistaminika konnte über das Intervall von vier Wochen eine Wirksamkeit demonstriert werden. Allerdings zeigte Levocetirizin eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der erfassten Parameter als DL.[97]

Updosing von H_1-Antihistaminika bei der csU

Im Bezug auf die Hochdosierung von nsAH in der Therapie der Urtikaria liegen bisher nur relativ wenige Untersuchungen vor.[98–101] In einer Studie von Siebenhaar *et al.* wurde die Wirksamkeit der vierfachen Standarddosierung von DL (20 mg) gegenüber der Standarddosierung (5 mg) und Plazebo bei Patienten mit Kälteurtikaria untersucht.[98] Die Autoren konnten zeigen, dass beide Dosierungen im Vergleich zum Plazebo wirksam waren, wobei die vierfache Dosierung im Vergleich zur Standarddosierung einen signifikant stärkeren Effekt aufwies.[98]

In einer weiteren Untersuchung zur Wirksamkeit der Hochdosierung von nsAH kam Rupatadin zum Einsatz. Dabei war im Vergleich zum Plazebo und zur zugelassenen Standarddosierung von 10 mg Rupatadin die doppelte Dosis von 20 mg wirksamer. Die Behandlungsdauer war auf vier Wochen begrenzt und die Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit waren die Stärke des Pruritus, die Anzahl der Quaddeln sowie die Urtikariaaktivität, gemessen mittels UAS.[99]

In einer aktuellen Studie wurde die Wirksamkeit der bis zu vierfachen Dosierung von DL und der bis zu vierfachen Dosierung von Levocetirizin überprüft.[100] Es wurden zwei Behandlungsgruppen mit jeweils aufsteigenden Dosierungen beider Präparate innerhalb

der ersten drei Wochen ausgewählt. In der darauffolgenden vierten Woche wurde die vierfache Dosierung verabreicht. Anschließend wurden die Präparate zwischen den Behandlungsgruppen für eine weitere Woche getauscht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Hochdosierung beider Präparate bei csU-Patienten deutlich wirksamer ist, als die jeweils zugelassene Dosierung. Interessanterweise deuten die Resultate zusätzlich darauf hin, dass das hochdosierte Levocetirizin wirksamer zu sein scheint, als das hochdosierte DL. Beide Präparate verdoppeln bei einer leitliniengerechten vierfachen Dosierung, im Vergleich zur Standarddosis, die Ansprechrate der Therapie von csU-Patienten.[100]

Eine aktuelle Untersuchung von Weller und Mitarbeitern unterstützt die Hochdosierung des nsAHs bei csU-Patienten, wenn diese auf die zugelassene Dosis nicht ausreichend ansprechen. 75 % alle befragten csU-Patienten dieser Untersuchung haben Antihistaminika über der zugelassenen Dosierung angewendet. Dreiviertel jener Patienten, die eine, zwei oder drei Tabletten über der zugelassenen Dosis einnehmen mussten, hatten von der Hochdosierung profitiert.[101]

Wie sollte die Einnahme von nsAH bei csU erfolgen?

Eine kürzlich veröffentliche Studie[102] stellte die Frage, wie nsAH bei der csU am besten angewendet werden sollten: bei Bedarf, wenn Symptome bereits vorhanden sind, oder regelmäßig täglich in einem festen Einnahmeschema? Die Veränderung der Lebensqualität wurde zur Beurteilung der Wirksamkeit der beiden Behandlungsansätze gewählt. Alle Studienteilnehmer wurden für einen Monat mit 5 mg DL täglich behandelt. Nach einem Monat wurden jene Patienten, die auf die Therapie ansprachen, in zwei Gruppen aufgeteilt und für zwei weitere Monate entweder mit DL täglich und Plazebo bei Bedarf oder täglich Plazebo und DL bei Bedarf therapiert. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die tägliche Einnahme des Antihistaminikums zu einer besseren Kontrolle der Urtikaria führt, als die Einnahme als Bedarfsmedikation.[102] Diese Untersuchung stellt bislang die einzige Studie dar, die ein festes Einnahmeschema von nsAH mit einer bedarfsgesteuerten Therapie verglichen hat.

1.3 Herleitung der Fragestellung

Die Behandlung mit nsAH ist bislang die einzige zugelassene Therapieoption für Patienten mit csU. Allerdings zeigen die derzeit verfügbaren klinischen Studien, dass etwa die Hälfte aller Betroffenen mit der zugelassenen Dosierung nicht ausreichend be-

handelt werden kann.[103] Für diesen Fall empfehlen die aktuell gültigen Leitlinien eine Hochdosierung der nsAH bis auf das Vierfache.[32] Während diese Empfehlung noch bis vor wenigen Jahren fast ausschließlich auf der Erfahrung der behandelnden Ärzte und nicht auf kontrollierten klinischen Studien beruhte, gibt es inzwischen einige Arbeiten, die einen Zusatznutzen der Hochdosierung für die Urtikaria belegen.[98–100] Auch die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse von Ärzte- und Patientenbefragungen konnten dieses bestätigen.[101,104,105] Insgesamt ist die Evidenz aber nach wie vor sowohl in Bezug auf die Hochdosierung der nsAH als auch in Bezug auf unterschiedliche Applikationsschemata bei der csU begrenzt. So ist die csU eine Erkrankung, die bei den meisten Patienten eine wechselnde Schwere und Häufigkeit der Symptome zeigt. Entsprechend neigen viele Betroffenen dazu, ihre nsAH nur bei Bedarf und nicht kontinuierlich einzunehmen, so wie es in den Zulassungsstudien praktiziert wurde. Eine die Realität vieler Patienten besser wiederspiegelnde bedarfsbesteuerte Therapie ist bislang nicht ausreichend untersucht. Aktuell existiert nur eine einzige Untersuchung, die die Wirksamkeit einer täglichen, kontinuierlichen Einnahme von nsAH mit der Einnahme bei Bedarf bei der csU verglichen hat.[102]

Eine weitere Schwäche der bisher durchgeführten klinischen Studien ist, dass keine objektiven Verfahren für das Messen der Effekte zum Einsatz kamen. Das liegt vor allem daran, dass die Flüchtigkeit der csU-Beschwerden und die natürlichen, täglichen Schwankungen der Symptomausprägung eine objektive Erfassung sehr aufwendig machen. Entsprechend setzen die meisten Studien auf patient-reported outcome-Instrumente wie den Urticaria Activity Score (UAS),[32,60] oder Verfahren zur Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualitätseinschränkung, wie z.B. den DLQI (Dermatology Life Quality Index) oder den CU-Q_2oL (Chronic Urticaria – Quality of Life Questionnaire).[106,107] Diese Instrumente stützen sich auf subjektive Einschätzungen der Patienten und sind objektiv nicht nachprüfbar. Dass eine objektive und quantitative Erfassung der Urtikariasymptomatik im Rahmen von Studien prinzipiell umsetzbar ist, konnte bereits gezeigt werden.[98,108,109] So zeichnen sich Quaddeln durch eine lokale Erhöhung der Hauttemperatur, rötliche Hautfarbe und Erhabenheit aus. Diese Eigenschaften können z.B. mittels Thermographie, Volumetrie und digitaler Verlaufsphotographie (Digital Time Lapse Photography – DTLP) dokumentiert und quantitativ analysiert werden.

Aus diesen Überlegungen leitete sich die Fragestellung zu der vorliegenden Arbeit ab: Hauptziel war es zu untersuchen, ob eine Therapie der csU mit einem nsAH in vierfach erhöhter Dosierung (20 mg DL) jener mit der zugelassenen Standarddosierung (5 mg DL) überlegen ist. Dieses sollte im Rahmen einer randomisierten kontrollierten

klinischen Studie mit Parallelgruppendesign erfolgen. Dazu wurden, im Unterschied zu den meisten Vorgängerstudien bei csU, mit der Thermographie, Volumetrie und digitalen Verlaufsphotographie bewusst moderne, sensitive und objektive Messverfahren ausgewählt, um eine möglichst genaue quantitative Erfassung, Verfolgung und Auswertung der csU-Beschwerden zu ermöglichen. Konkret wurden als Zielparameter die Temperatur, das Volumen und die Erythemfläche der urtikariellen Hautveränderungen definiert. Dazu ergänzend sollte die Anzahl der Quaddeln objektiv erfasst und im Verlauf verfolgt werden. Als Setting für die Studie wurde die bedarfsgesteuerte Medikation ausgewählt. Jeder Patient sollte die Studienmedikation nur einmalig erhalten, abgepasst in jenem Moment, in welchem Quaddeln gerade spontan entstanden waren und sich die oben genannten Parameter erfassen und im zeitlichen Verlauf verfolgen ließen.

Primäre und sekundäre Zielkriterien der Studie waren:

1. Überprüfung der Wirksamkeit der Standarddosierung DL (5 mg) im Vergleich zur vierfachen Dosis DL (20 mg) als Bedarfsmedikation auf spontan aufgetretene Quaddeln, gemessen mittels Thermographie.

2. Überprüfung der Wirksamkeit der Standarddosierung DL (5 mg) im Vergleich zur vierfachen Dosis DL (20 mg) als Bedarfsmedikation auf spontan aufgetretene Quaddeln, gemessen mittels DTLP, Volumetrie sowie Anzahl der Quaddeln.

Kapitel 2

MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Um die Wirksamkeit einer Einmalgabe von 5 mg oder 20 mg Desloratadin (DL) als Bedarfsmedikation auf die Hautveränderungen von Patienten mit csU beurteilen zu können, wurde die vorliegende explorative, investigatorinitiierte, randomisierte, doppelblinde, monozentrische Phase III - Studie durchgeführt. Sponsor war das Allergie-Centrum-Charité. Die Leitung der klinischen Prüfung hatte Prof. Dr. med. Marcus Maurer. Alle Maßnahmen der Untersuchung folgten den Prinzipien der „Good Clinical Practice“ nach Vorgabe der „International Conference of Harmonisation“ sowie in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und den gesetzlichen Bestimmungen des Landes Berlin. Die Studie wurde durch das Landesamt für Gesundheit und Soziales genehmigt (Ethik-Kommission des Landes Berlin, Geschäftszeichen: 306/06). Die EudraCT Studiennummer lautete 2006-003686-13.

Insgesamt war der Einschluß von 30 Patienten in die Studie geplant. Die Patienten wurden aus der Urtikariasprechstunde des Allergie-Centrum-Charité rekrutiert. Potentiell passende Patienten wurden hier auf eine mögliche Teilnahme in der Untersuchung angesprochen und erhielten eine Patienteninformation. Bei Interesse wurde ein Termin für eine Screeningvisite vereinbart. Parallel dazu wurde auf dem Patientenportal www.urtikaria.net auf die Studie hingewiesen. Voraussetzung für eine Studienteilnahme war das Vorliegen einer csU. Die Probanden mussten über 18 Jahre alt sein und durften neben der Urtikaria an keiner die Ergebnisse potentiell beeinflussender, klinisch relevanter Grunderkrankung leiden, welches mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung festgestellt wurde. Schwangere und/oder stillende Patientinnen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Zudem mussten gebärfähige Patientinnen während der Studie eine zuverlässige,

kontrazeptive Methode anwenden. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien waren im Einzelnen:

- Einschlusskriterien:
  1. Chronische spontane Urtikaria ($>$ 6 Wochen bestehend)
  2. Antihistaminika waren in der Vergangenheit eine effektive symptomatische Therapie der Urtikaria
  3. Alter zwischen 18 und 75 Jahren
  4. Durchführung einer zuverlässigen Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter
  5. Freiwilliges, schriftliches Einverständnis des Patienten
- Ausschlusskriterien:
  1. Vorliegen anderer schwerer Erkrankungen (v.a. des Immunsystems)
  2. Gastrointestinale Erkrankungen die die Aufnahme der Studienmedikation einschränken könnten
  3. Das Vorliegen schwerer neurologischer Erkrankungen (Epilepsie o.ä.), schwerer zerebrovaskulärer Erkrankungen, schwerer kardiovaskulärer Erkrankungen, Herzrhythmusstörungen, schwerwiegender Nierenerkrankungen, schwerwiegender Lebererkrankungen
  4. Unverträglichkeit von Desloratadin oder Loratadin in der Vorgeschichte
  5. Vorliegen eine Tumorerkrankung, die chemo- oder radiotherapeutischer Behandlung bedarf
  6. Vorliegen einer akuten Urtikaria/Angioödemen inklusive Larynxödeme
  7. Einnahme von systemischen Glukokortikoiden in den letzten 14 Tagen
  8. Einnahme von Glukokortikoiden als Depot- oder systemische Dauertherapie in den letzten 21 Tagen
  9. Hinweise auf Alkohol- oder Drogenmissbrauch
  10. Eine Teilnahme des Patienten an einer anderen klinischen Studie in den letzten 4 Wochen
  11. Schwangerschaft und Stillzeit

12. Unterbringung des Studienpatienten in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
13. Einnahme von Medikamenten, die in der Liste der QT-Intervall-verlängernden oder Torsade de Points-induzierenden Medikamente (siehe www.qtdrugs.org) gelistet sind
14. Bekannte Galaktose-Intoleranz, Lapp Laktase-Defizienz oder Glucose Galaktose Malabsorbtion

2.2 Studienmedikation

Alle Studienteilnehmer erhielten bei Vorliegen von Symptomen der csU (Quaddelbildung) im Rahmen der Studie einmalig das Antihistaminikum DL, entweder in der zugelassenen Dosierung von 5 mg oder in der vierfach erhöhten Dosierung von 20 mg. Die Applikation erfolgte oral in Tablettenform.

2.2.1 Desloratadin

DL ist ein seit 2001 in Deutschland zugelassenes Medikament für die Behandlung der Urtikaria und der allergischen Rhinitis. Es gehört zu der pharmakologischen Gruppe der H_1-Antihistaminika (ATC-Code: R06A X27). Neben dem Wirkstoff DL (5 mg) enthielt die Studienmedikation (Verum) Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Talkum (Tablettenkern) sowie Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid, Macrogol 400, Indigocarmin (E 132), Hypromellose, Macrogol 400, Carnaubawachs und gebleichtes Wachs als Tablettenüberzug. In Bezug auf den Wirkmechanismus wird auf die Schilderung in der Einleitung verwiesen.

2.2.2 Plazebo

Neben wirkstoffhaltigen Tabletten kamen auch Plazebotabletten zum Einsatz. Diese waren, abgesehen vom Fehlen des Wirkstoffes DL, mit den Verumtabletten identisch. Die genaue Zusammensetzung lautete: Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Talkum (Tablettenkern) sowie Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid, Macrogol 400, Indigocarmin (E 132), Hypromellose, Macrogol 400, Carnaubawachs und gebleichtes Wachs als Tablettenüberzug.

2.2.3 Verblindung

Die Studiendurchführung erfolgte doppelblind. Das bedeutet, dass weder Patient noch Behandler über die jeweils eingesetzte Dosierung informiert waren. Die Verblindung der Studienmedikation wurde durch die Apotheke der Charité-Universitätsmedizin Berlin anhand einer vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie erstellten Randomisierungsliste vorgenommen. Die Studienmedikation war dabei jeweils einer Randomisierungsnummer zugeordnet, die in der Reihenfolge des Einschlusses an die Patienten vergeben wurde. Sie enthielt entweder vier Tabletten DL à 5 mg oder eine Tablette DL à 5 mg in Kombination mit drei Tabletten Plazebo. Alle Tabletten waren hinsichtlich Farbe, Größe und Form identisch.

2.3 Studienablauf

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt drei Visiten durchgeführt (Abbildung 2.1):

- Visite 1 (Screeningvisite);
- Visite 2 (Randomisierungsvisite);
- Visite 3 (Behandlungsvisite).

2.3.1 Screeningvisite (Visite 1)

Alle an der Studie interessierten Patienten wurden zu einer Screeningvisite eingeladen, nachdem sie wenigstens 24 Stunden vorher eine Patienteninformation erhalten hatten. Während der Screeningvisite wurde jeder Patient zunächst ausführlich über Sinn und Ziel der Studie, ihren Ablauf, Rechte und Pflichten sowie Nutzen und Risiken aufgeklärt. Nachdem ausreichend Möglichkeit für Fragen bestand und diese vom Prüfarzt beantwortet wurden, wurde die schriftliche Einwilligung von den an der Studienteilnahme interessierten Patienten unterschrieben. Die Teilnahme an der Untersuchung war freiwillig und ein Abbruch jederzeit und ohne Angaben von Gründen möglich.

Nach Abgabe der Einwilligung wurde die Krankheitsgeschichte der Patienten erfasst. Neben der Dauer der csU wurde auch nach begleitend bestehenden physikalischen Urtikariaformen sowie nach weiteren Begleiterkrankungen gefragt. Zudem wurde die aktuelle Medikation erhoben und dokumentiert. Anschließend erfolgte eine allgemeine, klinische

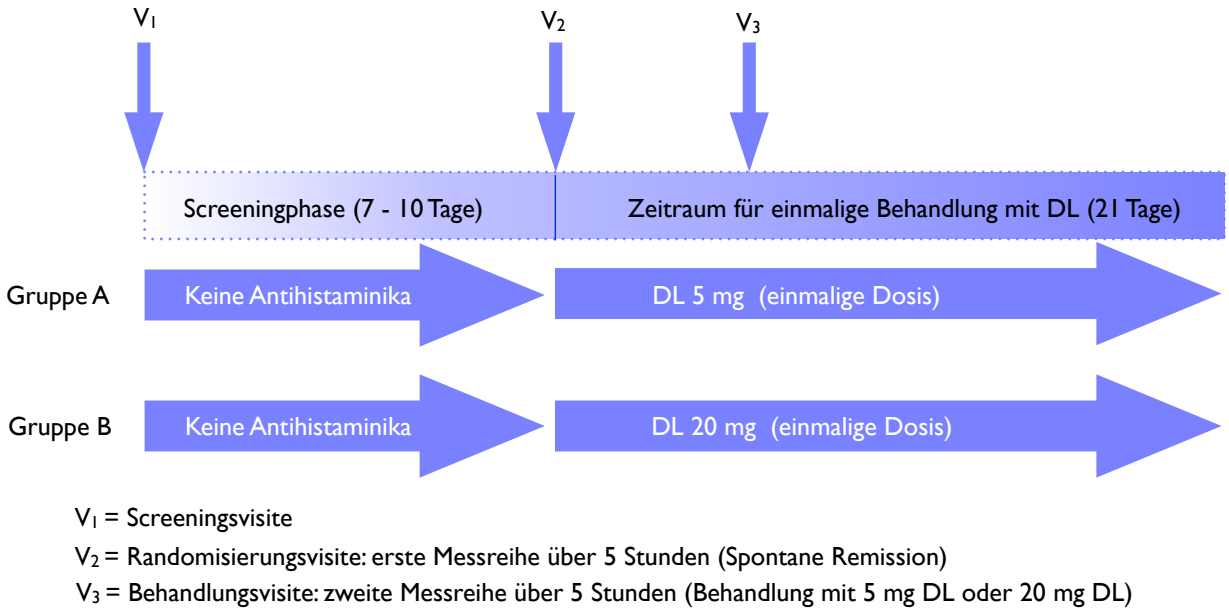

Abbildung 2.1 – Studienablauf

Untersuchung, in der neben dem Hautbild auch Lunge, Herz, Abdomen, Kopf, Hals und Extremitäten beurteilt sowie die Vitalparameter (Blutdruck, Puls), Gewicht und Größe gemessen wurden. Ferner wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie überprüft. Nur wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren und keines der Ausschlusskriterien zutraf, erfolgte ein Einschluss in die Untersuchung und die Patienten erhielten eine individuelle Screeningnummer. Die Dokumentation der Anamnese und Untersuchung erfolgte vollständig pseudonymisiert im studienspezifischen Case Report Form (CRF) sowie in der Studienakte des Patienten (nicht pseudonymisierte Quelldaten). Anschließend wurde venöses Blut abgenommen und folgende Parameter durch das Zentrallabor der Charité bestimmt: Differentialblutbild, AST, ALT, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Kreatinin, Calcium, Natrium, Kalium. Bei gebärfähigen Frauen erfolgte zusätzlich eine Bestimmung von ß-HCG im Blut zum Ausschluss einer Gravidität.

Am Ende der Screeningvisite erhielten alle Patienten ein Tagebuch mit der Aufforderung, ihre urtikariellen Symptome zu dokumentieren. Als Instrumente dienten dabei der validierte Urticaria Activity Score (UAS)[60] sowie eine Visuelle Analogskala. Im Tagebuch wurden täglich die Anzahl, Dauer und Größe aufgetretener Quaddeln, die Anzahl, Dauer und Größe von Rötungen, die Stärke des Juckreizes sowie das Auftreten von Angioödemen und die Einnahme der Notfallmedikation (s.u.) erfasst. Auf diese Weise wurde die individuelle Ausprägung der csU Beschwerden erfasst. Alle Teilnehmer der Studie

durften ab dem Zeitpunkt der Screeningvisite keine Antihistaminika mehr einnehmen. Für den Fall nicht erträglicher Symptome war jedoch die Einnahme einer Notfallmedikation (Rescuemedication) in Form einer Tablette Cetirizin (10 mg) und einer Tablette Clemastin (1 mg) möglich. Die Einnahme der Notfallmedikation musste von den Patienten im Tagebuch dokumentiert werden.

2.3.2 Randomisierungsvisite (Visite 2)

Sieben Tage nach der Screeningvisite erfolgte die Randomisierungsvisite (Visite 2). Diese Visite fand unter der Voraussetzung statt, dass zu diesem Zeitpunkt spontan aufgetretene Quaddeln bestanden. War das nicht der Fall oder hatte der Patient in den vorhergehenden 48 Stunden Notfallmedikation eingenommen, wurde die Randomisierungvisite neu terminiert (bis maximal Tag 10 nach der Screeningvisite). War auch in diesem Zeitraum keine Randomisierungsvisite möglich, wurde der Patient von der weiteren Teilnahme an der Untersuchung ausgeschlossen.

Bei allen Patienten, die im Rahmen der Randomisierungsvisite spontan aufgetretene Quaddeln zeigten, erfolgte eine objektive Erfassung und Verfolgung der Beschwerden über insgesamt 5 Stunden in Stundenintervallen. Dabei wurden folgende Parameter erhoben: die thermographisch bestimmte Quaddelfläche, die photographisch bestimmte Quaddelfläche, das volumetrisch bestimmte Quaddelvolumen sowie die Anzahl der Quaddeln.

Vor Beginn der Messung erfolgte eine makroskopische Evaluation der bestehenden urtikariellen Hautveränderungen. Falls mehrere Körperareale betroffen waren, wurden das für die Messung am besten geeignete Körperareal ausgewählt und die Messinstrumente hierauf ausgerichtet. Auf diese Art und Weise wurde für jeden Patienten zu Beginn der Visite ein Körperareal ausgewählt und mittels der o.g. Verfahren gemessen beziehungsweise ausgewertet. Die Patienten wurden dazu angehalten, sich möglichst rasch nach Erscheinen von urtikariellen Hautveränderungen im Studienzentrum vorzustellen.

In Rahmen der Randomisierungsvisite erhielten die Patienten keine Studienmedikation. Auf diese Weise konnte der Spontanverlauf der Symptome ohne Intervention über den Beobachtungszeitraum verfolgt werden. Konnte die Messung nach 5 Stunden erfolgreich abgeschlossen werden, erfolgte eine Randomisierung der Patienten, wobei jedem Patienten eine individuelle, fortlaufende Randomisierungsnummer zugeteilt wurde.

2.3.3 Behandlungsvisite (Visite 3)

Die Behandlungsvisite konnte jederzeit zwischen Tag 1 und Tag 21 nach der Randomisierungsvisite stattfinden. Bedingung hierfür war das spontane Auftreten neuer Quaddeln und, dass keine Einnahme der Rescuemedikation (Notfallmedikation) innerhalb der letzen 48 Stunden erfolgt war.

In Rahmen der Behandlungsvisite erhielten die randomisierten Patienten doppelblind eine der beiden Dosierungen DL (5 mg oder 20 mg). Die Vergabe der Studienmedikation richtete sich nach der Randomisierungsnummer des Patienten. Jeder Randomisierungsnummer war eine Studienmedikation zugeteilt. Diese Zuteilung richtete sich nach der durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charite-Universitätsmedizin Berlin erstellten Randomisierungsliste.

Die Applikation der Medikation erfolgte durch den Prüfarzt, nachdem die erste Messung zum Zeitpunkt 0 durchgeführt war. Anschließend wurden die weiteren Messungen über 5 Stunden analog zur Randomisierungsvisite durchgeführt.

2.4 Messverfahren

Bei der Randomisierungsvisite (Visite 2) sowie der Behandlungsvisite (Visite 3) stellten sich die Patienten mit vorhandenen und spontan aufgetretenen Quaddeln vor. Es wurden thermographische, volumetrische und digitale Aufnahmen im Stundentakt angefertigt. Außerdem wurde die Quaddelanzahl vom Prüfarzt erfasst. Vor Beginn jeder Messreihe mussten die Patienten für mindestens 10 Minuten ruhen. Die für die Messung ausgewählten Körperareale blieben unbedeckt. In dieser Zeit wurden alle Instrumente für die Messung vorbereitet und ausgerichtet. In den Intervallen zwischen den Messungen wurde sichergestellt, dass die Patienten ruhten, um eine damit potentiell einhergehende Veränderung der Hauttemperatur auszuschließen. Während des 5-stündigen Messzeitraums nahmen die Patienten keine Nahrung zu sich, um die Pharmakokinetik (Absorbtion) des getesteten Präparates nicht zu beeinflussen.

2.4.1 Thermographie

Die Thermographie ist ein kontaktloses, bildgebendes Meßverfahren zur Erfassung von Oberflächentemperaturen. Damit ermöglicht sie die Erfassung und Quantifizierung von Hauttemperaturunterschieden der Körperoberfläche.[110,111] Das Verfahren basiert auf einer Messung der Strahlung im Bereich der Infrarotwellenlänge von 2 bis 20 μm, die

von allen Körpern beziehungsweise Oberflächen mit einer Temperatur über dem absoluten Nullpunkt (-273,15 Grad Celsius oder 0 Kelvin) abgegeben wird. Durch physikalische Prozesse wie Konduktion und Konvektion wird die Wärme vom Körperinneren zur Körperoberfläche transportiert.[110] Verschiedene Gegenstände geben unterschiedliche thermische Strahlungen im Infrarotspektrum ab. Die abgestrahlte Wärme kann gemäß dem Stefan-Bolzmann-Gesetz (die Leistung eines Körpers ist direkt proportional mit seiner Temperatur) gemessen werden.[110,112,113] Mit der Thermographie wird die abgestrahlte Wärme eines Gegenstandes (A) von einem Optiksystem (B) übernommen und auf einen Infrarotdetektor (C) fokussiert. Der Detektor sendet die Informationen zu einer Sensorelektronik (D). Die Sensorelektronik transformiert die vom Detektor kommenden Informationen mittels komplexer Algorithmen in ein Bild (E). Die erzielten Bilder können dann auf einem Bildschirm, in Form eines farbkodierten Thermogramms, betrachtet werden (Abbildung 2.2).[110,111]

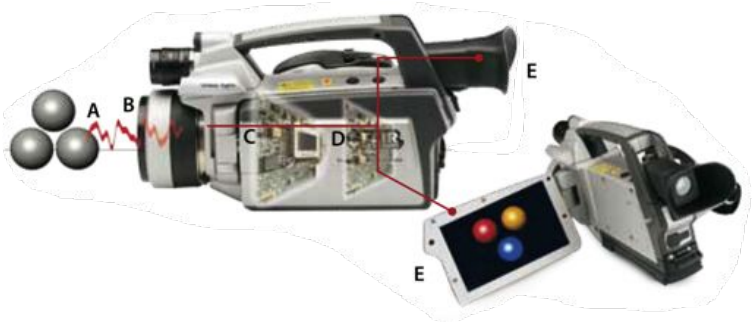

Abbildung 2.2 – Darstellung des Konzeptes einer Infrarotkamera: Gegenstand (A), Optiksystem (B), Infrarotdetektor (C), Sensorelektronik (D), Bild (E). (www.flir.de)

Die Thermographie kam bereits in unterschiedlichen medizinischen Studien zum Einsatz, beispielsweise zur Beurteilung des gastroösophagealen Refluxes[114] und zur Erfolgskontrolle bei der Blockierung von Lendenlymphknoten.[115] In der Dermatologie wurde die Thermographie erstmals 1964 durch Brasfield eingesetzt, der hyperthermische Veränderungen an kutanen Melanomen betrachtete.[116] Ein weiterer Einsatzbereich der Thermographie liegt in der Erfassung von Blutverteilungsänderungen und Gefäßneubildungen. Auch können Lokalreaktionen von Hautgefäßen und Neoplasien wie Pigmenttumoren, Karzinomen, Präkanzerosen und Hautmetastasen beurteilt werden. Im Rahmen der Dermatochirurgie kann die Abstoßung oder Einheilung von Hauttransplantaten erfasst werden, und auch in der Phlebologie und Andrologie findet diese Technik Anwendung.[110,112,116]

Im Bereich der Allergologie wurde die Thermographie erstmals von DeWeck und Mit-

arbeitern zur Beurteilung der Früh- und Spätreaktion im Pricktest eingesetzt.[117] In diesem Zusammenhang konnte die antiallergische Wirkung von Antihistaminika objektiviert werden.[118] In einer weiteren Studie von Siebenhaar und Mitarbeitern konnten mittels Kälteprovokation induzierte Quaddeln bei Patienten mit Kälteurtikaria und deren Verlauf/Reduktion unter einer Medikation mit Desloratadin erfolgreich mittels Thermographie und Volumetrie erfasst werden.[98]

Die Quaddeln der Urtikaria sind erythematöse, leicht erhabene, meist stark juckende Plaques. Pathomorphologisches Korrelat ist die Bildung eines dermalen Ödems mit Extravasation (Erhabenheit), Vasodilatation (Rötung und Erwärmung) und Aktivierung sensorischer Nerven (Juckreiz). Entsprechend stellt die Thermographie ein modernes Verfahren dar, welches Quaddelbildung und Quaddelverlauf objektiv erfassen und verfolgen kann. Konkret kam in der vorliegenden Arbeit die Thermographiekamera Flir ThermaCAM S60 (FLIR Systems GmbH, Frankfurt/Main) zum Einsatz (Abbildung 2.3).

Abbildung 2.3 – FLIR ThermaCAM S60 für die Temperaturmessung der Hautoberfläche.

Berechnung der thermographischen Quaddelfläche

Für die Berechung der thermographischen Quaddelfläche stand das Planimetrieprogramm ImageJ zur Verfügung. Konkret wurden die den Quaddeln entsprechenden hyperthermen Bereiche des beobachteten Körperareals markiert (Abbildung 2.4) und die Fläche dieser Bereiche mit Hilfe von ImageJ berechnet. ImageJ ist ein Bildbearbeitungs- und Bildverarbeitungsprogramm, das von Wayne Rasband im National Institutes of Health entwickelt wurde und als Freeware zur Verfügung steht. Bei der Auswertung der hyperthermen Hautareale wurde darauf geachtet, dass regulär hypertherme Regionen, wie z.B.

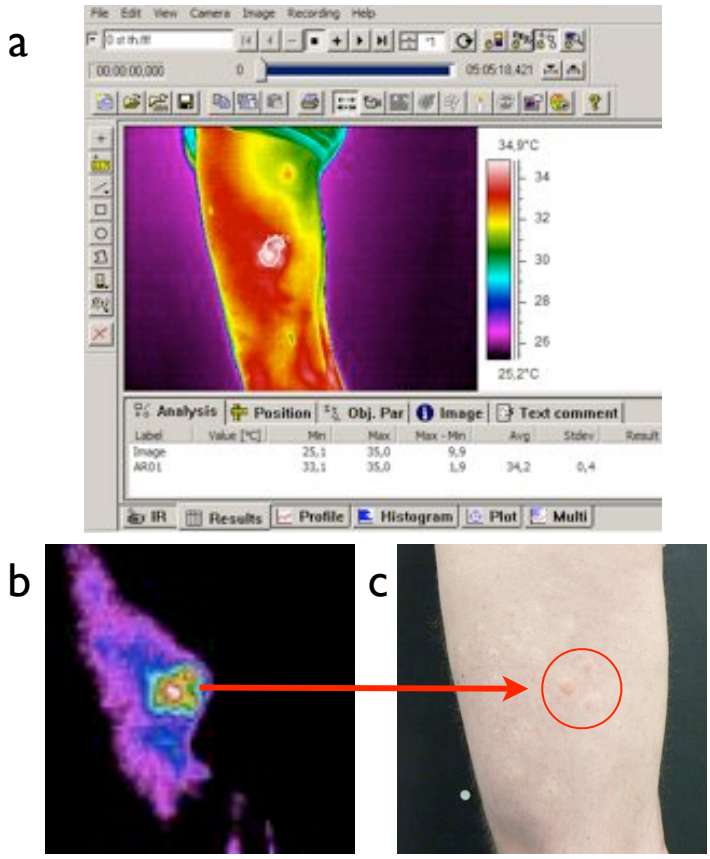

Abbildung 2.4 – a) Thermographische Darstellung der Quaddelfläche zu Beginn des Messzeitraums. Die thermographische Quaddelfläche ist weiß markiert. b) Scharf abgegrenztes Quaddelareal eines thermographischen Bildes c) Zum Vergleich das Bild einer Digital Time Lapse Photography desselben Patienten zu Beginn des Messzeitraums.

Ellenbeugen, Kniekehlen oder Hautareale über oberflächlich gelegenen Gefäßen nicht fälschlicherweise in die Berechnung der hyperthermen Quaddelareale einbezogen wurden. Sofern mehrere Quaddeln in dem beobachteten Körperareal bestanden, wurden jede Läsion einzeln markiert und deren Fläche berechnet. Später wurden dann alle Flächen addiert und damit die den Quaddeln entsprechende hypertherme Gesamtfläche im Beobachtungsareal berechnet.

2.4.2 Digital time lapse photography (DTLP)

Neben der Thermographie erfolgte eine objektive Bestimmung der Quaddelfläche an den Bildern einer Digital Time Lapse Photography (DTLP). Eine Studie von Dos Santos *et al.* aus dem Jahr 2007 konnte zeigen, dass die DTLP ein geeignetes Verfahren zur Erfas-

sung Histamin-induzierter Quaddeln darstellt.[108] Konkret wurden die Quaddeln auf den stündlich erstellten digitalen Photos des beoachteten Körperareals markiert und die Gesamtfläche der Quaddeln mit Hilfe des Planimetrieprogramms Image J, analog zur Auswertung der Thermographie, berechnet (Abbildung 2.5). Das beobachtete Körperareal war bei allen eingesetzten Meßverfahren identisch.

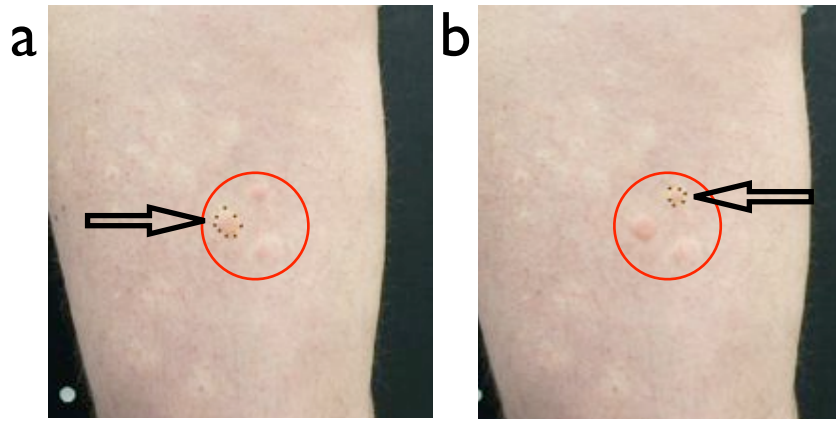

Abbildung 2.5 – Markierung verschiedener Quaddeln mittels ImageJ.

2.4.3 Volumetrie

Als weiteres objektives Verfahren zur Erfassung und Verfolgung der urtikariellen Hautveränderungen wurde die Volumetrie eingesetzt. Bei der Volumetrie handelt es sich um ein technisches Meßverfahren, mit dessen Hilfe Oberflächen dreidimensional vermessen werden können. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das System PRIMOS contact (Phaseshift Rapid In Vivo Measurement Of Skin) der GF Messtechnik GmbH (Teltow, Germany) eingesetzt (Abbildung 2.6 a).

Das Grundprinzip dieses Verfahrens wurde ursprünglich im Rahmen der Profilometrie in der industriellen Fertigung entwickelt. In der Dermatologie wurde die dreidimensionale Erfassung der Hautoberfläche bereits zur Beurteilung von Wundheilungsprozessen und der Beurteilung der Effektivität von Laserbehandlungen, z.B. bei Aknenarben, genutzt.[119–122] Zudem können Hautveränderungen wie Melanome, Nävi, Falten oder die Xerosis cutis visualisiert und beurteilt werden.[119–122] Den Nutzen der Volumetrie für die Untersuchung von Quaddeln konnte bereits in zwei unabhängigen Studien demonstriert werden. In der bereits oben erwähnen Arbeit von Siebenhaar *et al.* zeigte sich, dass diese Methode in der Lage ist Quaddeln bei Patienten mit Kälteurtikaria objektiv zu erfassen.[98]

Darüber hinaus konnte eine weitere Studie von Dos Santos und Mitarbeitern die Eignung des Verfahrens bestätigen.[109]

Die Form einer Oberfläche kann prinzipiell durch Kontaktverfahren und kontaktlose Verfahren erfasst werden.[123] Kontaktverfahren oder Tastsysteme eignen sich nicht für die Messung von weichen Oberflächen, weil das Meßsystem die Oberfläche beim Messen deformieren und damit das Ergebnis verfälschen kann. Zudem sind solche Verfahren aus hygienischen Gründen nur bedingt für medizinische Anwendungen geeignet.[123] Zu den kontaktlosen Verfahren gehören die reflektiven optischen Verfahren, die heutzutage in der Medizin eingesetzt werden, um Oberflächen dreidimensional und berührungslos zu erfassen. Sie funktionieren nach dem Triangulationsprinzip und bestehen aus einer Sendeeinheit und einer Empfangseinheit (Kamera). Konkret werden sequenziell parallele Streifenmuster (Projektionsstreifen) auf die zu vermessende Objektoberfläche projiziert (Abbildung 2.6 b) und diese parallel von einer CCD (charge coupled divice chip)-Kamera unter einem definiertem Blickwinkel aufgenommen. Feinste Höhenunterschiede können so visualisiert und die Volumina von Oberflächenstrukturen berechnet werden.[119,121,122,124]

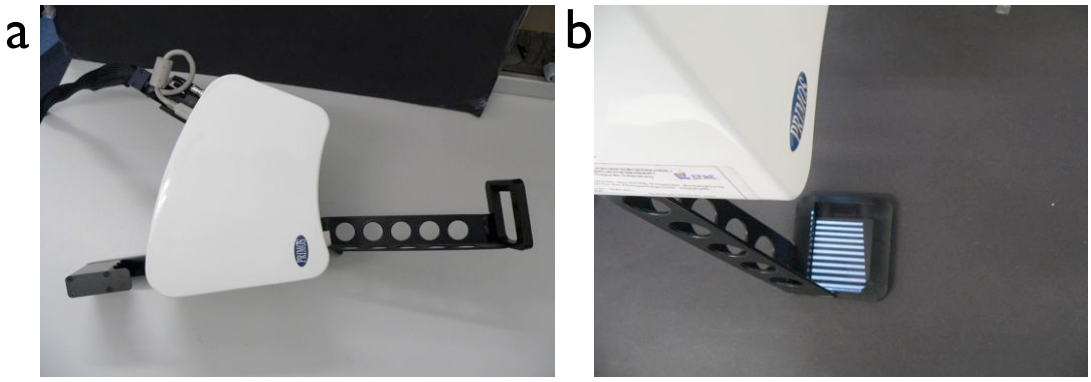

Abbildung 2.6 – a) PRIMOS contact Messgerät; b) Projektionsstreifen innerhalb des 30×40 mm großen Messfensters.

Nach dem oben beschriebenen Prinzip arbeitet das PRIMOS System. Als optische Messmethode kombiniert Primos die digitale Streifenprojektion mit Mikrospiegelprojektoren (DMD: digital micromirror devices). Dieses Hautmesssystem bietet eine schnelle ($<$70ms) und kontaktfreie 3D-Darstellung der Hautoberfläche (Abbildung 2.6a). Messergebnisse mit einer Höhenauflösung von $\geq$4μm, einer lateralen Auflösung von 63 μm und einer Messgenauigkeit von $\geq$5μm können erzielt werden.[120,122,124]

Die Vorteile des PRMOS Messsystems sind hohe Auflösung und Messgenauigkeit, hohe Messgeschwindigkeit sowie gute Reproduzierbarkeit der Messergebnisse. Das Gerät

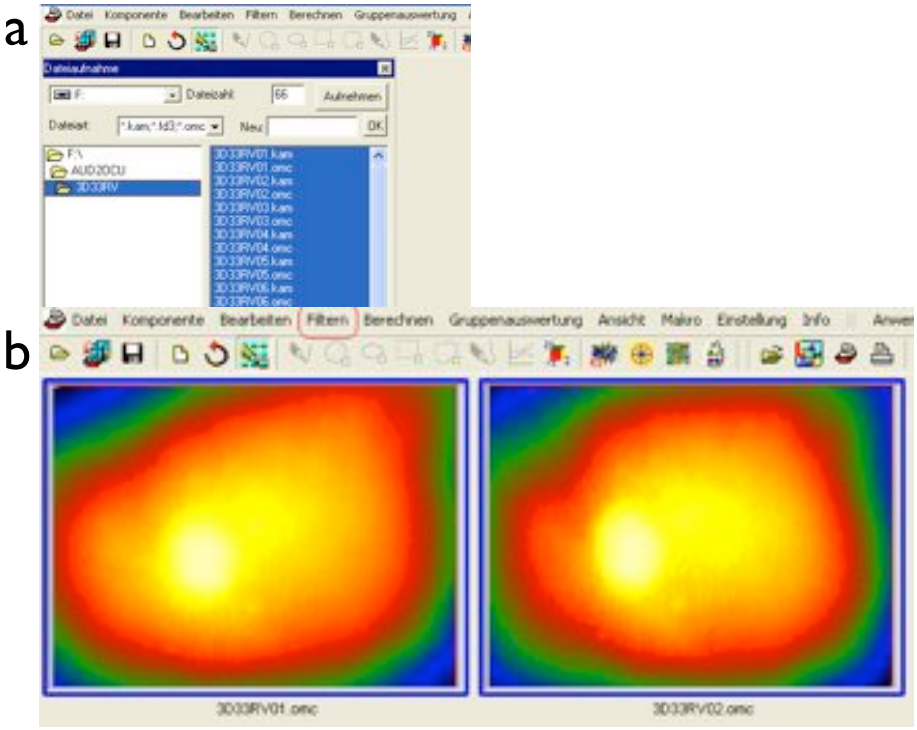

Abbildung 2.7 – Schritt 1: Berechnung der Volumina: a) Datenbank aufrufen, b) Bilder vor der Bearbeitung

ist einfach zu bedienen und kann über einen desinfizierbaren Abstandshalter auf die Haut aufgesetzt werden. Ein Nachteil des Systems liegt in seiner begrenzten Aufnahmefeldgröße von 30x40 mm. Es eignet sich daher nur zur Messung relativ kleiner Oberflächen.[123]

Da Quaddeln als Messobjekte das Maß von 30x40 mm oft nicht überschreiten, konnte das PRIMOS System im Rahmen der vorliegenden Untersuchung eingesetzt werden. Die volumetrischen Messungen wurden dabei zur Erfassung und Verfolgung der Volumina jeweils einer einzelnen, ausgewählten Quaddel pro Patient und Messung eingesetzt. Die Messungen wurden dabei im stündlichen Abstand über den Gesamtzeitraum von fünf Stunden im Rahmen der Randomisierungsvisite und der Behandlungsvisite durchgeführt und gespeichert.

Berechnungen der Quaddelvolumina

Mit Hilfe der PRIMOS Software (PRIMOS 5.4 Rev 2 200707 Release SIT, GFM Messtechnik GmbH, Teltow, Germany) wurden die gespeicherten Messungen bearbeitet und das

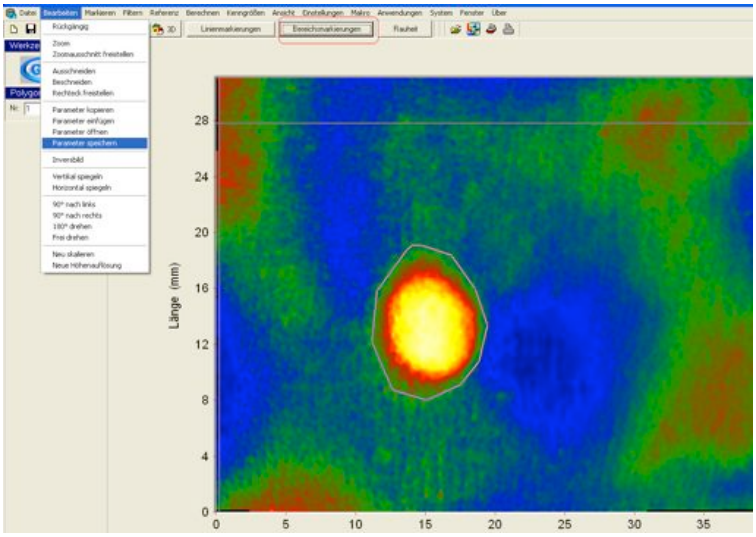

Abbildung 2.8 – Schritt 2 und 3: Berechnung der Quaddelvolumina: Darstellung einer mittels Polygon markierten Quaddel. Das Polygon wurde freihändig, durch das Setzen benachbarter Eckpunkte eingezeichnet.

Volumen der jeweils ausgewählten Quaddel berechnet. Im Folgenden werden die wichtigsten Arbeitsschritte beim Einsatz der PRIMOS Software mit Hilfe von Bildschirmphotos dargestellt.

Schritt 1: Alle auszuwertenden Höhenbilder eines Meßzyklus wurden in eine neue Datenbank eingefügt (Abbildung 2.7), markiert und gefiltert.

Schritt 2: Im nächsten Schritt wurde ein einzelnes Bild ausgewählt, markiert und mit Hilfe eines Polynomfilters bearbeitet (Abbildung 2.8). Durch die Schaltflächen “Berechnen” und “Abweichung” wurden die erhabenen Strukturen von der Umgebung deutli-

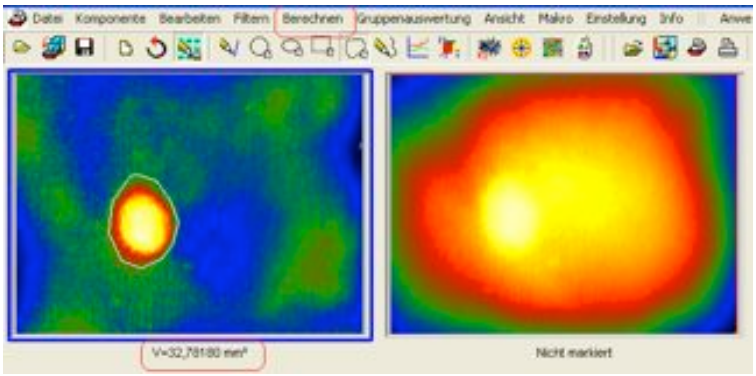

Abbildung 2.9 – Schritt 4: Berechnung der Quaddelvolumina: Anzeige des Volumens der markierten Quaddel

cher abgegrenzt und anschließend die nichtlineare Skalierung aktiviert.

Schritt 3: Für die bessere Abgrenzung der Quaddel wurde außerdem die Schaltfläche “Bereichsmarkierungen” mit der Schaltfläche “Freihandzeichnung” aufgerufen (Abbildung 2.8). Die Quaddel wurde im Modus „Freihandzeichnung“ umrandet und der eingezeichnete Parameter gespeichert.

Schritt 4: Die Volumina wurden über die Schaltfläche “Volumen der Erhöhungen” berechnet (Abbildung 2.9).

2.4.4 Makroskopische Erfassung der urtikariellen Hautveränderungen

Ergänzend zur objektiven, apparativen Erfassung, Verfolgung und Bewertung der urtikariellen Veränderungen wurde die Gesamtzahl der im beobachteten Feld vorhandenen Quaddeln bestimmt.

Die Anzahl der Quaddeln wurde entsprechend der anderen Messungen in Stundenintervallen über eine Zeitspanne von insgesamt 5 Stunden erfasst. Das bei den Patienten beobachtete Körperareal wurde, wie bereits beschrieben, zu Messbeginn (t=0) ausgewählt.

2.5 Statistik

Die statistische Analyse wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin unter Verwendung von Predictive Analysis SoftWare–PASW 18 (vormals Statistical Package for the Social Sciences–SPSS) vorgenommen. Sie erfolgte an der Intention-to-treat-Population (ITT), welche alle randomisierten Probanden einschloß, bei denen die Studienmedikation appliziert wurde.

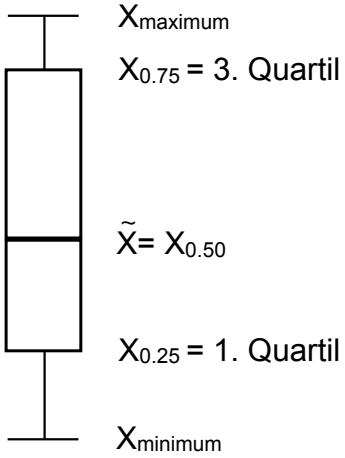

Abbildung 2.10 – Box and Whisker - Diagramm

Die Auswahl der Stichprobengröße von 30 Patienten basierte vor allem auf unserer klinischen Erfahrung. Da es sich um eine ex-

plorative Studie handelt, war eine exakte Fallzahlplanung aufgrund fehlender, vergleichbarer Voruntersuchungen nicht möglich. Allerdings konnte es statistisch allgemein berechnet werden, dass eine eingesetzte Fallzahl von 30 (15 Patienten pro Studienarm) eine Power von 80% hat um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen mittels t-test für unabhängige Stichproben von etwa einer Standardabweichung (1,06) zu erkennen (Signifikanzniveau 0,05).

Die in die Analyse einbezogenen Parameter waren die thermographisch bestimmte Quaddelfläche, die photographisch bestimmte Quaddelfläche, das volumetrisch bestimmte Quaddelvolumen einer ausgewählten Quaddel sowie die Anzahl der im Untersuchungsfeld sichtbaren Quaddeln.

Alle Parameter wurden stündlich über einen Zeitraum von fünf Stunden gemessen und jeweils mit dem Wert der ersten Messung (Zeitpunkt t=0 Stunden) verglichen. Dieser Wert (Baseline) wurde als 100% gesetzt und alle folgenden Messwerte wurden diesem als relative Werte gegenübergestellt. Alle Messwerte ab Zeitpunkt t=1 Stunde stellen also die Veränderung der erhobenen Parameter im Vergleich zur Baselinemessung dar.

Zusätzlich wurde für die Gesamtheit der erhobenen Werte die Fläche unter der Kurve (Area under the curve, AUC) ermittelt.

Der Vergleich zwischen den Messungen ohne Behandlung (Visite 2) und den Messungen mit Behandlung (Visite 3) erfolgte innerhalb der beiden Studienarme mittels Wilcoxon Signed Rank-Test. Der Vergleich der beiden Studienarme (5 mg DL versus 20 mg DL) erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney U Tests. Ein p-Wert $<$0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Im Rahmen der deskriptiven Analyse wurden Mittelwerte, Medianwerte, Standardabweichungen und Varianzen ermittelt.

Die erhobenen Daten wurden in Form von Box-and-Whisker-Diagrammen dargestellt (Abbildung 2.10).

Box-and-Whisker-Diagramme erlauben die Darstellung der Messwerteverteilung in einer übersichtlichen Form. Sie bestehen aus einem Rechteck (Box) und einem Paar zweier T-förmig angeordneter Linien (Whisker) jeweils an beiden Enden der Box. Die Box stellt die mittleren 50% der Daten zwischen dem unteren (25. Perzentile) und oberen (75. Perzentile) Quartil dar. Die waagerechte Linie innerhalb der Box repräsentiert den Median (50. Perzentil). Die Whisker (Schnurrhaare) stellen den größten und den kleinsten Messwert dar (ausgenommen Extremwerte). Die Extremwerte beziehungsweise Ausreißer sind von den übrigen Meßwerten stark abweichende Messergebnisse und werden in der Darstellung separat als Kreise und Sternchen dargestellt.

Kapitel 3

ERGEBNISSE

3.1 Studienpopulation

Am Allergie-Centrum-Charité wurden im Rahmen dieser Studie insgesamt 53 Patienten gescreent. Die Anzahl der randomisierten Patienten betrug 34, da einige gescreente Patienten nicht alle Voraussetzungen zum Einschluss in die Studie erfüllten. Von den 19 gescreenten aber nicht randomisierten Patienten entwickelten 13 bis zur Visite 2 keine spontanen urtikariellen Hautveränderungen. Bei zwei Patienten waren die Leberwerte über das prädefinierte Maß hinaus erhöht. Zwei zeigten eine mangelnde Compliance. Darüber hinaus nahm ein Patient Glukokortikoide ein und ein weiterer Patient widerrief das Einverständnis zur Studienteilnahme (Abbildung 3.1).

Von den 34 randomisierten Patienten konnten fünf Patienten Vorgaben des Studienprotokolls nicht erfüllen und erhielten keine Studienmedikation. Bei drei Patienten traten nach der Visite 2 keine urtikariellen Hautveränderungen mehr auf. Ein weiterer Patient hatte wegen des Auftretens eines Larynxangioödems vor der Visite 3 Kortikosteroide eingenommen und bei einem anderen Patienten konnte die Studienmedikation nicht mehr angewendet werden, weil das Haltbarkeitsdatum des Studienpräparates überschritten war. Die statistische Auswertung wurde an den verbliebenen 29 Patienten durchgeführt. Diese ITT (Intention-to-treat) Population umfasste 16 weibliche und 13 männliche Patienten. Die Charakteristika dieser Population zeigt Tabelle 3.1

Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität wurden der UAS7 (Urticaria Activity Score) und die VAS (Visuelle Analogskala) verwendet. Diese subjektiven Methoden aus dem Bereich der patient-reported outcome-Instrumente werden jedoch nur verwendet, um die Krankheitsaktivität in der Woche zwischen der Screeningsvisite (Visite 1) und der Randomisierungsvisite (Visite 2) zu messen. Um die eigentlichen Zielparameter der Studie zu

	Gruppe A 5 mg DL	**Gruppe B 20 mg DL**
Patienten (n)	13	16
Alter in Jahren (Mittelwert ± SD) (Spannweite, Medianwert)	43,5 ± 12,9 (21 – 65; 42)	41,7 ± 11,3 (24 – 58; 42)
Geschlecht (weiblich:männlich)	9 : 4	7 : 9
Gewicht in kg (Mittelwert ± SD) (Spannweite, Medianwert)	77,2 ± 20,4 (55 – 133; 70)	79,6 ± 9,8 (62 – 95; 79)
UAS 7 (Mittelwert ± SD) (Spannweite, Medianwert)	22,5 ± 11,7 (1 – 40; 24)	19,6 ± 9,0 (4 – 34; 18)
VAS (Mittelwert ± SD) (Spannweite, Medianwert)	4,1 ± 2,8 (0,5 – 8,4; 2,7)	3,6 ± 1,6 (0,6 – 6,5; 3,7)

Tabelle 3.1 – Charakteristika der ITT-Patientenpopulation; SD-Standardabweichung, UAS7-Uricariaaktivitätsscore, VAS-visuelle Analogskala

erfassen, kamen im weiteren Verlauf der Studie nur objektive Erfassungsmethoden zum Einsatz.

In der 5 mg DL Behandlungsgruppe streuten die Werte für den UAS7 von 1 bis 40 (Median: 24). Der Mittelwert des UAS7 lag bei 22,5 ± 11,7. Für die 20 mg Gruppe zeigte der UAS7 einen mittleren Wert von 19,6 ± 9,0 und eine Spannweite von 4 bis 34. Der Median lag in dieser Gruppe bei 18. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 3.1).

Für die VAS wurde ein Mittelwert von 4,1 ± 2,8 und eine Spannweite von 0,5 bis 8,4 (Median: 2,7) in der 5 mg Behandlungsgruppe ermittelt. Die VAS-Ergebnisse zeigten einen Mittelwert von 3,6 ± 1,6 im 20 mg Studienarm. Dort streuten die Werte von 0,6 bis 6,5. Der Median betrug 3,7. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 3.1).

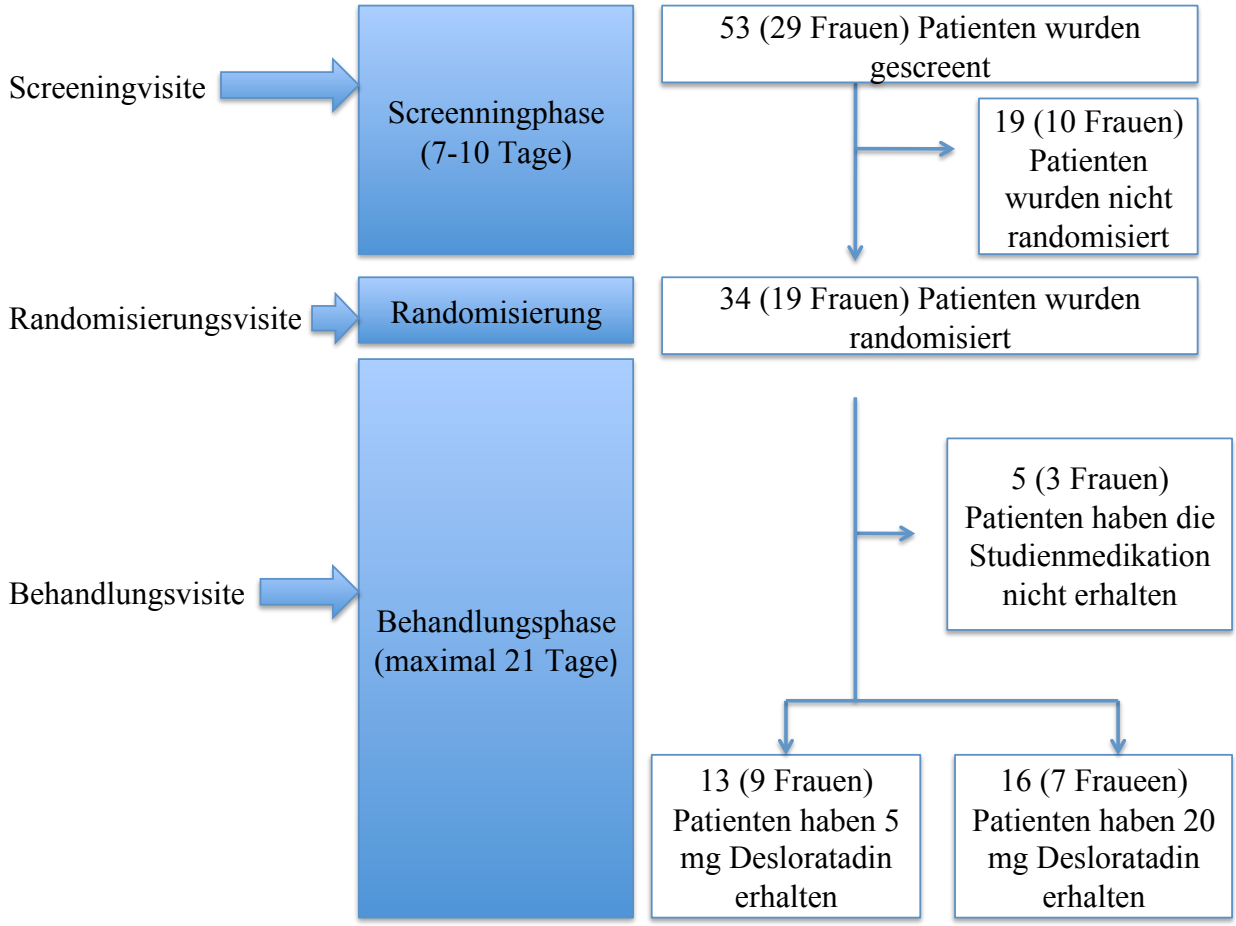

Abbildung 3.1 – Flußdiagramm der Studie

Begleitmedikation und -erkrankungen

30 Patienten (88,2%) nahmen während der Studie regelmäßig zwischen einem und vier Begleitmedikamenten ein.

17 (50%) der 34 randomisierten Studienpatienten litten unter einer allergischen Erkrankung oder Intoleranz als Begleiterkrankung. Muskuloskeletale Erkrankungen (38,2%, n=13) und gastrointestinale Erkrankungen (29,41%, n=10) wurden als die häufigsten Begleiterkrankungen gefunden. Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale (26,5%, n=9), endokrine Erkrankungen wie Hypothyreose oder Struma nodosa (26,5%, n=9) sowie Erkrankungen der Sinnesorgane (23,3 %, n=8), kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertonie (23,3%, n=8) stellten weitere häufige Begleiterkrankungen dar.

3.2 Überprüfung der Wirksamkeit von Desloratadin bei chronischer spontaner Urtikaria

Die objektive Beurteilung der Wirksamkeit von DL stand im Zentrum dieser Untersuchung. Konkret wurde die Wirksamkeit der Gabe von 20 mg DL im Vergleich zur Gabe von 5 mg DL auf spontan aufgetretene und bei Einnahme der Studienmedikation bestehende Quaddeln untersucht. Dazu wurde die Veränderung der Quaddeln im Vergleich zur Ausgangsmessung (t=0) ermittelt.

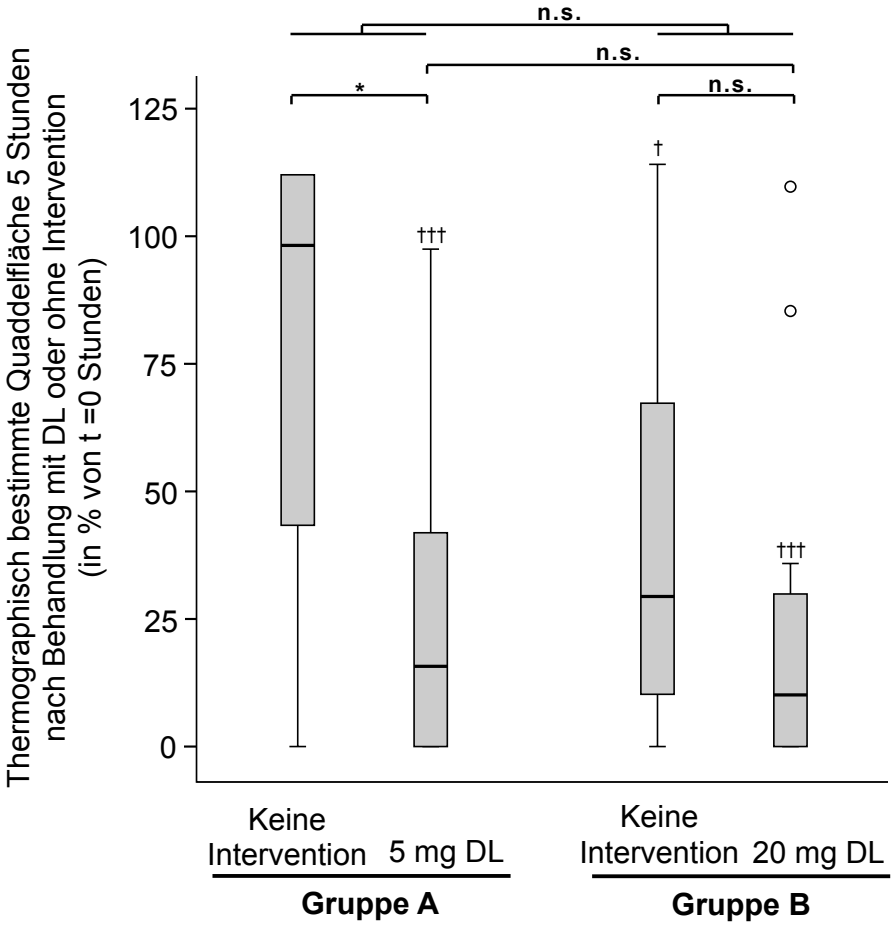

Abbildung 3.2 – Verteilung der Meßwerte für die Veränderung der thermographisch bestimmten Quaddelfläche nach 5h gegenüber Zeitpunkt 0h (Beginn der Messung). "Keine Intervention" (Gruppe A: n=9, Gruppe B: n=14) "5 mg DL" : n=12 und "20 mg DL" : n=12. ◦ repräsentieren Ausreißer. Zwei Extremwerte der Visite 2 (Gruppe A: 1354% und 357,5%) und einer in Gruppe B (342%) sind in der Grafik nicht dargestellt. Vergleiche zwischen den beiden Visiten *p$<$0,05; Vergleiche zum Zeitpunkt 0h innerhalb von Behandlungsgruppen †p$<$0,05; †††p$<$0,005; n. s.: nicht signifikant.

Die prozentuale Veränderung wurde jeweils für die Visite 2 und Visite 3 ermittelt und miteinander verglichen (gepaarter Vergleich zwischen spontanem Verlauf, ohne Intervention und medikamentöser Behandlung – 5 mg oder 20 mg DL). Das Behandlungsergebnis bei Visite 3 wurde zudem zwischen den beiden Behandlungsgruppen ungepaart verglichen.

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse repräsentieren die zum Zeitpunkt t=5 Stunden ermittelten Werte oder den Gesamtverlauf der Hautveränderungen in Visite 2 und Visite 3 über 5 h, gemessen als Fläche unter der Kurve (AUC). Nicht alle Zielparameter waren zu jedem Meßzeitpunkt bei jedem Patienten erhebbar. Dieses erklärt die leicht schwankenden Patientenzahlen, die bei der Darstellung der Ergebnisse im Folgenden zu finden sind.

3.2.1 Thermographie

Bei der 5 mg DL Studiengruppe (Gruppe A) zeigte sich ohne Intervention nach fünf Stunden kaum eine Veränderung der thermographisch bestimmten Quaddelfläche gegenüber Zeitpunkt t=0 (p=0,953). Der Medianwert lag bei 98% (Mittelwert: 240%). Fünf Stunden nach Einnahme von 5 mg DL (Visite 3) zeigte sich hingegen eine statistisch signifikante Abnahme der thermographisch bestimmten Quaddelfläche im Median auf 15% (Mittelwert: 25,3%) im Vergleich zum Messbeginn (p=0,002). Der Unterschied zwischen den beiden Visiten war statistisch signifikant (p=0,036; Abbildung 3.2).

In der 20 mg DL Studiengruppe (Gruppe B) reduzierte sich die thermographisch bestimmte Quaddelfläche ohne Intervention (Visite 2) im Median auf 29% im Vergleich zum Messbeginn (Mittelwert: 58%, p=0,022). Bei derselben Studienpopulation führte eine Behandlung mit 20 mg DL fünf Stunden nach Einnahme zu einer Reduktion der thermographisch erfassten Quaddelfläche im Median auf 10% (Mittelwert: 24,8%; p=0,003). Der Vergleich zwischen den beiden Visiten verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau (p=0,051; Abbildung 3.2).

Zwischen beiden applizierten Dosierungen (5 mg und 20 mg DL) im Rahmen der Visite 3 konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Reduktion der Quaddeln in Bezug auf die erste Messung (t=0) gezeigt werden (p=0,630; Abbildung 3.2).

Die AUC (Area Under the Curve) zeigte keine signifikante Reduktion (p=0,086) der thermographisch erfassten Quaddelfläche unter der Studienmedikation mit 5 mg DL (Visite 3) im Vergleich zum spontanen Verlauf ohne Intervention (Visite 2). Patienten, die 20 mg DL erhielten, zeigten dagegen eine statistisch signifikante Verminderung der thermographisch erfassten Quaddelfläche im Vergleich zur spontanen Remission ohne Medika-

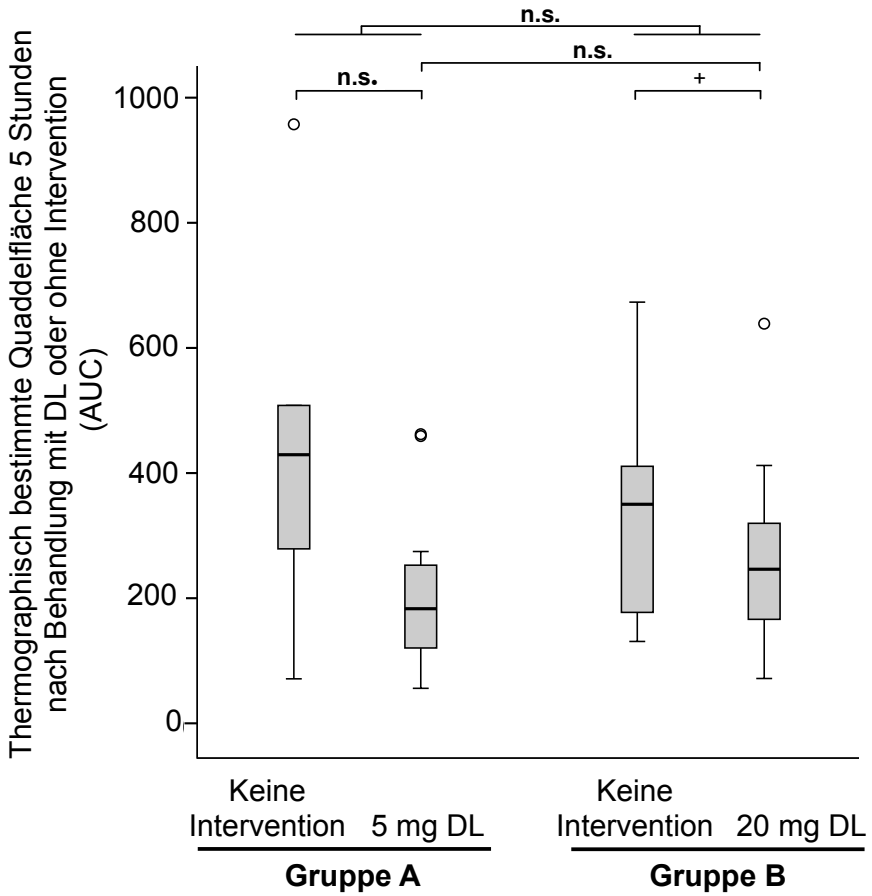

Abbildung 3.3 – Verteilung der AUC-Werte für die thermographisch bestimmte Quaddelfläche nach Gabe von 5 mg DL (n=12), 20 mg DL (n=12) sowie nach spontaner Remission (”Keine Intervention”, Visite 2; Gruppe A: n=9, Gruppe B: n=14). °repräsentieren Ausreißer: Extremwerte in der Gruppe A (”Keine Intervention”) von 3857% und Gruppe B (”Keine Intervention”) von 1129% sind in der Graphik nicht dargestellt. Vergleiche zwischen den beiden Visiten innerhalb von Behandlungsgruppen +$p<0{,}05$; n. s.: nicht signifikant.

tion (p = 0,026). Der Vergleich beider Dosierungen erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,410; Abbildung 3.3).

3.2.2 Digital time lapse photography (DTLP)

Die photografisch bestimmte Quaddelfläche zeigte in beiden Behandlungsgruppen eine tendenzielle Abnahme. Dabei fand sich nach 5 Stunden in Behandlungsgruppe A (5 mg DL) eine Verminderung des Medians auf 77% des Ausgangswertes zum Zeitpunkt t=0 Stunden (Mittelwert: 170%) im Rahmen des spontanen Verlaufs (p=0,754). In der Behandlungsgruppe B (20 mg DL) war eine Verminderung des Medians auf 76,1% des

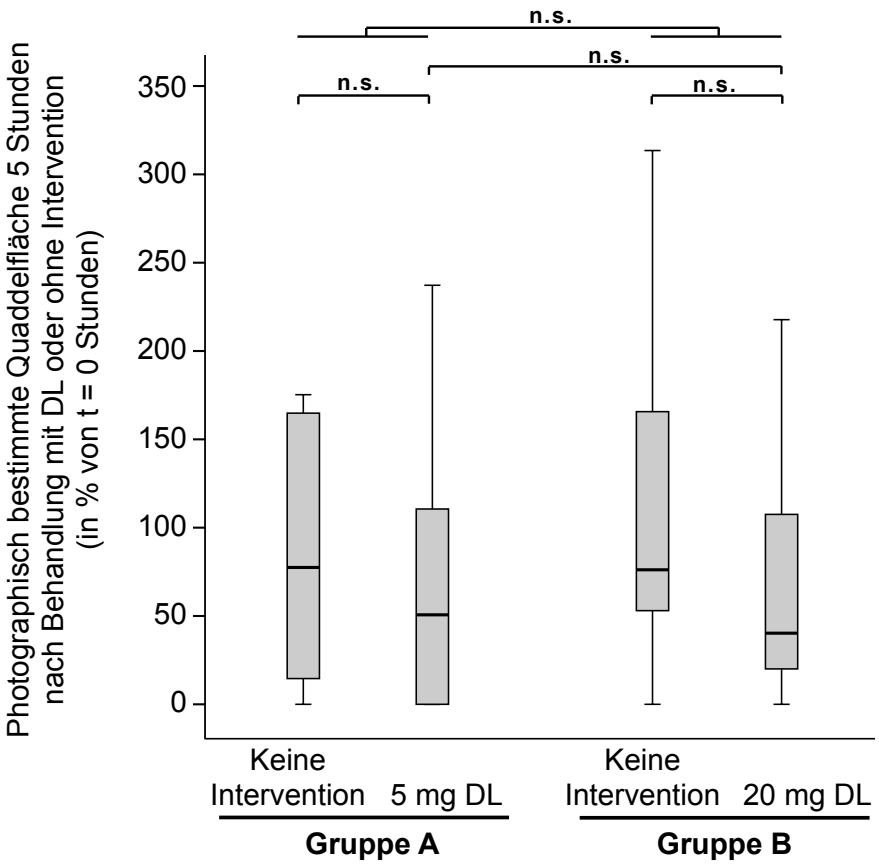

Abbildung 3.4 – Verteilung der Meßwerte für die Veränderung der photographisch bestimmten Quaddelfläche nach 5h gegenüber Zeitpunkt t=0 (Beginn der Messung). ”Keine Intervention” (Gruppe A: n=12; Gruppe B: n=16), ”5 mg DL”: n=11 und ”20 mg DL”: n=15; ◦ repräsentieren Ausreißer. Extremwerte in der Gruppe A (”Keine Intervention”) von 764% und 628% sind nicht dargestellt. Vergleiche zwischen Behandlungsgruppen, zwischen den beiden Visiten sowie zum Zeitpunkt 0h innerhalb von Behandlungsgruppen: n. s.: nicht signifikant.

Ausgangswertes zum Zeitpunkt t=0 Stunden (Mittelwert: 110%) im Rahmen der Visite 2 ohne Intervention zu beobachten (p=0,796; Abbildung 3.4).

Bei der Behandlung der Patienten mit 5 mg DL (Visite 3) reduzierte sich die photographisch bestimmte Quaddelfläche nach 5 Stunden im Median auf 50% (Mittelwert: 69,8%). Dieses Ergebnis war statistisch aber nicht signifikant (p=0,180). Auch der Vergleich beider Visiten in Gruppe A (5 mg DL) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,515; Abbildung 3.4).

Die einmalige Gabe von 20 mg DL (Visite 3) erbrachte ebenfalls keine signifikante Reduktion der photographisch bestimmten Quaddelfläche (Median: 40%; Mittelwert: 66,4%; p=0,069) und auch der Vergleich zwischen beiden Visiten (Visite 2 und Visite 3) ergab

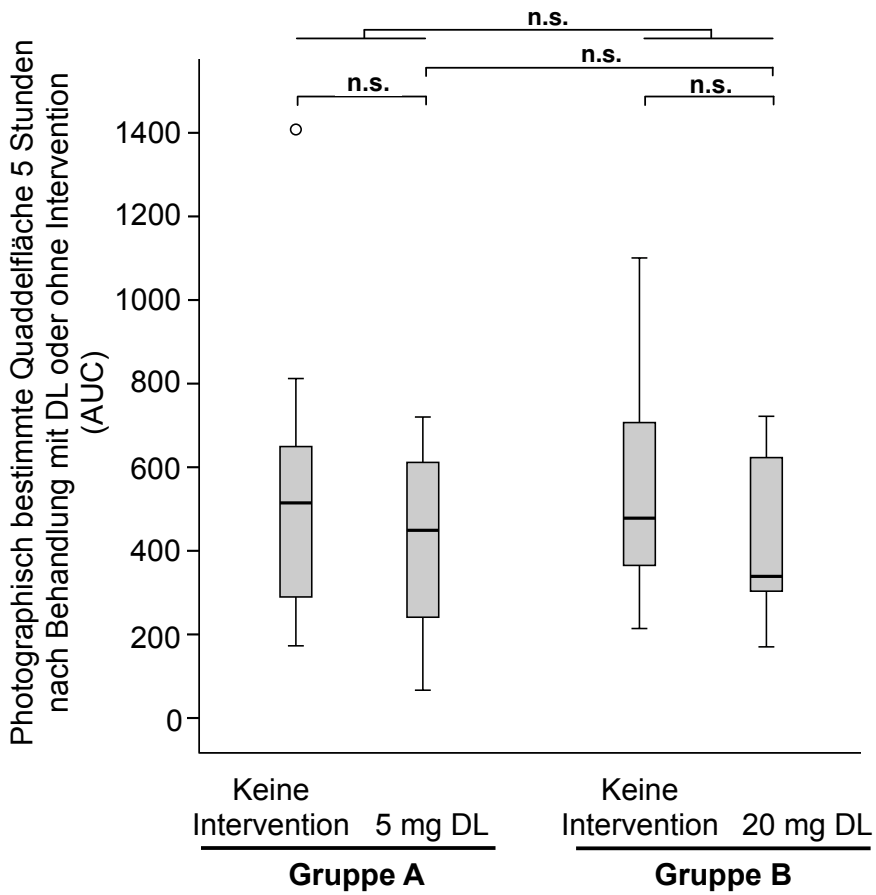

Abbildung 3.5 – Verteilung der AUC-Werte für die photographisch bestimmte Quaddelfläche nach 5h gegenüber Zeitpunkt 0 (Beginn der Messung) im Rahmen der Visite 2 (”Keine Intervention”, Gruppe A: n=12; Gruppe B: n=16), ”Behandlung mit 5 mg DL” : Gruppe A: n=11, ”Behandlung mit 20 mg DL” : Gruppe B: n=15. ◦ repräsentieren Ausreißer. Vergleiche zwischen Behandlungsgruppen, zwischen den beiden Visiten sowie zum Zeitpunkt 0h innerhalb von Behandlungsgruppen: n.s.: nicht signifikant.

keinen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,272; Abbildung 3.4).

Der Vergleich zwischen den beiden Dosierungen (5 mg vs. 20 mg DL) bei Visite 3 war ebenfalls nicht signifikant (Abbildung 3.4).

Die Analyse der AUC nach beiden Interventionen im Rahmen der Visite 3 (5 mg DL und 20 mg DL) sowie ohne Intervention (Visite 2) zeigte vergleichbare Ergebnisse (”5 mg DL” *vs.* ”Keine Intervention”: p = 0,248; ”20 mg DL” *vs.* ”Keine Intervention”: p = 0,173). Außerdem konnte für den Vergleich beider Dosierungen (5 mg und 20 mg DL) im Rahmen der Visite 3 keine statistische Signifikanz gezeigt werden (p=0,878; Abbildung 3.5).

3.2.3 Volumetrie

Das volumetrisch bestimmte Quaddelvolumen zeigte für den Spontanverlauf ohne Applikation der Studienmedikation (Visite 2) für Gruppe A eine statistisch signifikante Verringerung im Median auf 66% (Mittelwert: 62,3%) des Wertes bei Messbeginn (p=0,037; Abbildung 3.6).

Die Behandlung mit 5 mg DL (Visite 3) führte nach fünf Stunden zu keiner signifikanten Reduktion des Quaddelvolumens (Median: 67%, Mittelwert: 84,5%) (p=0,158). Der Vergleich zwischen Spontanverlauf (Visite 2) und Intervention mit 5 mg DL (Visite 3) war

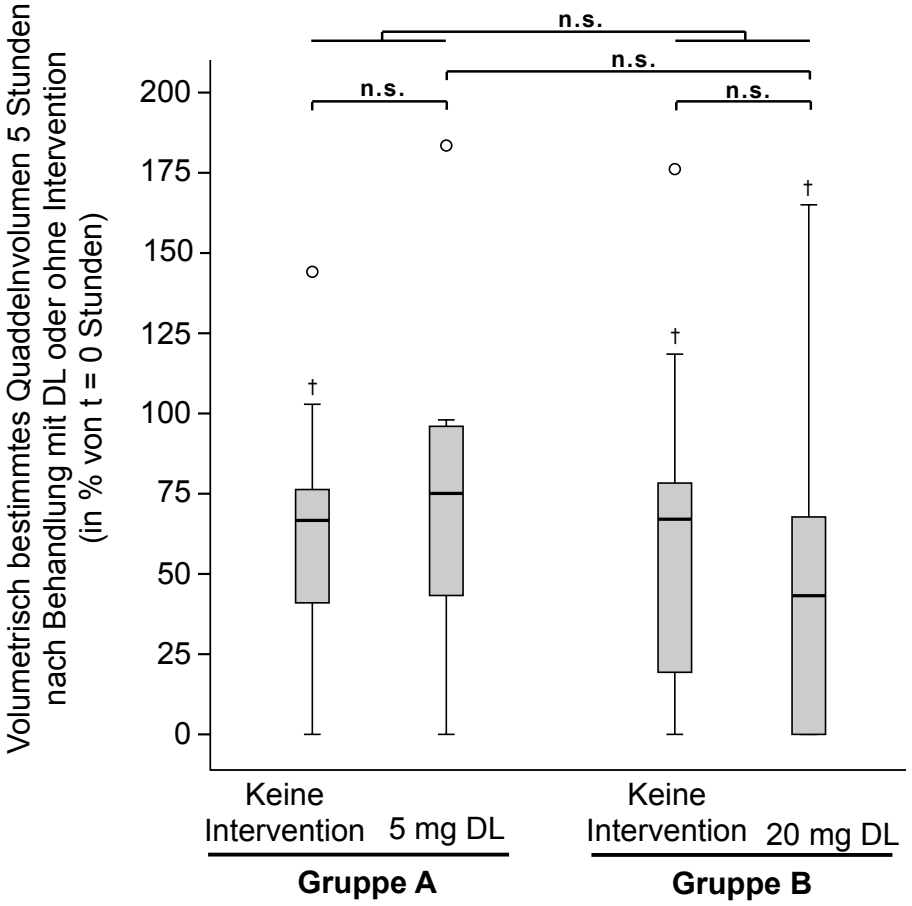

Abbildung 3.6 – Verteilung der Meßwerte für die Veränderung des volumetrisch bestimmten Quaddelvolumens nach 5h gegenüber Zeitpunkt t=0 (Beginn der Messung). "Keine Intervention" (Gruppe A: n=10; Gruppe B: n=15), "5 mg DL" : n=12, "20 mg DL" : n=16. ◦ repräsentieren Ausreißer. Zwei Extremwerte sind in der Gruppe A (Intervention) 257% und in der Gruppe B (Intervention) 375% nicht dargestellt. Vergleiche zum Zeitpunkt 0h innerhalb von Behandlungsgruppen †p$<$0,05; Vergleiche zwischen Behandlungsgruppen, zwischen den beiden Visiten sowie zum Zeitpunkt 0h innerhalb von Behandlungsgruppen: n.s.: nicht signifikant.

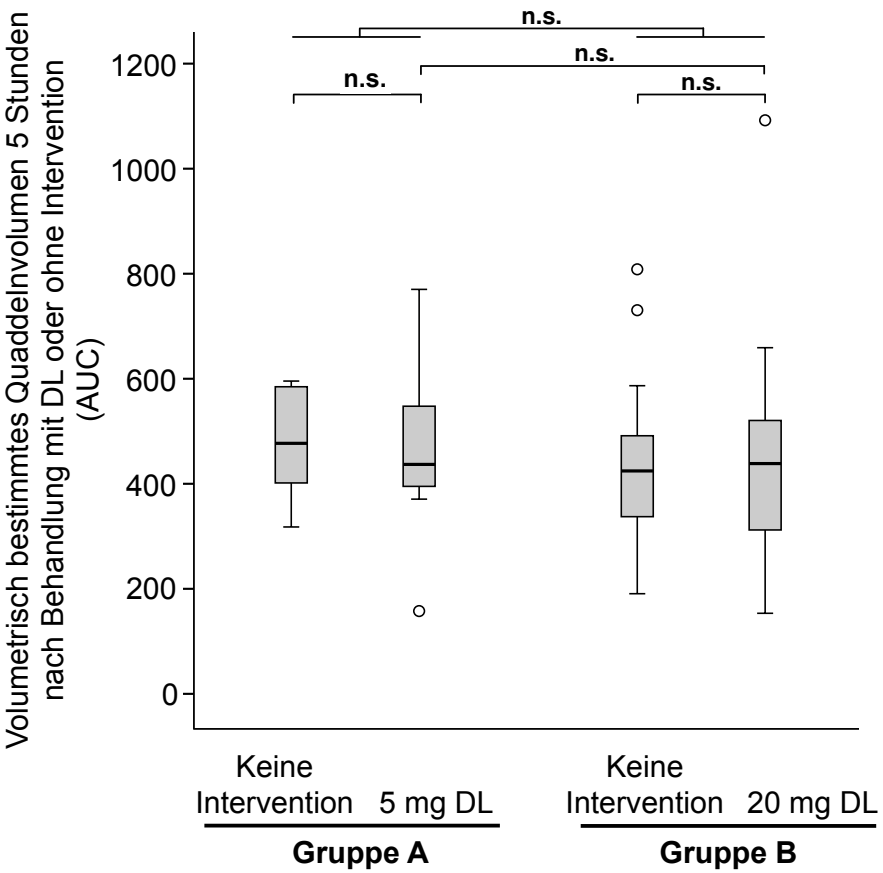

Abbildung 3.7 – Verteilung der AUC-Werte für das volumetrisch bestimmte Quaddelvolumen nach 5h gegenüber Zeitpunkt t=0 (Beginn der Messung). ”Keine Intervention” (Gruppe A: n=10; Gruppe B: n=15), ”5 mg DL” : n=12 und ”20 mg DL” : n=16. ◦ repräsentieren Ausreißer. Vergleiche zwischen Behandlungsgruppen, zwischen den beiden Visiten sowie zum Zeitpunkt 0h innerhalb von Behandlungsgruppen: n.s.: nicht signifikant.

ebenfalls nicht signifikant (p=0,859; Abbildung 3.6).

In der Gruppe B reduzierte sich das volumetrisch bestimmte Quaddelvolumen ohne Intervention (Visite 2) im Median auf 67,1% (Mittelwert: 61,3%) am Ende des Beobachtungszeitraumes von fünf Stunden. Diese Reduktion war mit einem p-Wert von 0,01 statistisch signifikant. Bei Behandlung derselben Patienten mit 20 mg DL konnte allerdings ebenso eine statistisch signifikante Verminderung des volumetrisch bestimmten Quaddelvolumens (Median 43,2%, Mittelwert: 62,1%) festgestellt werden (p=0,025). Der Vergleich zwischen Spontanverlauf (Visite 2) und Intervention mit 20 m DL (Visite 3) war hingegen nicht signifikant (p=0,300). Gleiches gilt für den Vergleich zwischen der Gabe von 5 mg DL und 20 mg DL (p=0,146; Abbildung 3.6). Es ist hervorzuheben, dass

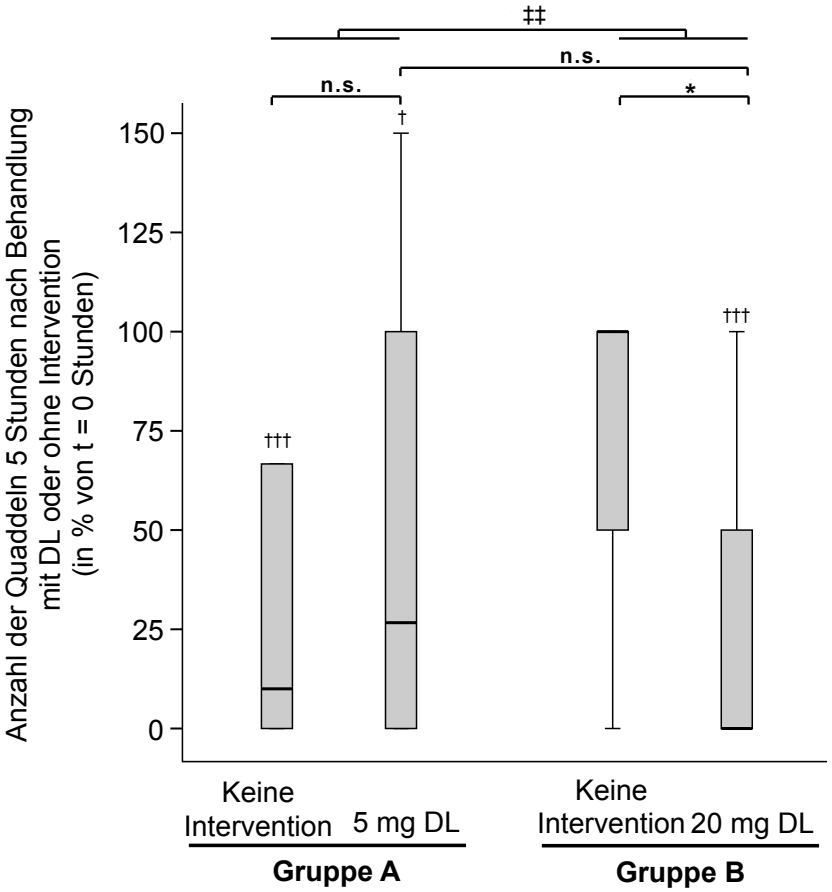

Abbildung 3.8 – Verteilung der Meßwerte für die Veränderung der Quaddelanzahl nach 5h gegenüber Zeitpunkt 0h (Beginn der Messung). "Keine Intervention": Gruppe A n=10; Gruppe B: n=16, "5 mg DL": n=12 und "20 mg DL": n=15. Zwei Extremwerte sind in der Gruppe B ("Keine Intervention") 200% und 179% in der Grafik nicht dargestellt. Vergleiche zum Zeitpunkt 0h innerhalb von Behandlungsgruppen: †$p<0{,}05$; †††$p<0{,}005$; Vergleiche zwischen den beiden Visiten: *$p<0{,}05$; Vergleiche von Differenzen zwischen den beiden Visiten von den Behandlungsgruppen: ‡‡$p<0{,}01$; Vergleiche zwischen Behandlungsgruppen sowie zwischen den beiden Visiten: n.s.: nicht signifikant

sich die beschriebenen Ergebnisse jeweils auf eine einzelne, ausgewählte Quaddel beziehen. Dagegen beziehen sich die Ergebnisse der thermographisch und photographisch bestimmten Quaddelflächen auf alle Quaddeln des beobachteten Körperareals.

Für die Fläche unter der Kurve (AUC) lässt sich keine statistisch signifikante Veränderung der volumetrisch bestimmten Quaddelvolumina in beiden Studienarmen zwischen spontanem Verlauf (Visite 2) und Intervention (Visite 3) feststellen (p=0,646 und p=0,820). Gleiches gilt für den Vergleich beider Interventionen: 5 mg DL vs. 20 mg DL (p=0,664; Abbildung 3.7).

3.2.4 Beurteilung der Quaddelanzahl

In der 5 mg DL Studiengruppe (Gruppe A) lässt sich eine statistisch signifikante Verminderung der Quaddelanzahl ohne Intervention 5 Stunden nach Messbeginn feststellen (p=0,004). Der Medianwert lag bei 10% (Mittelwert: 25,3%). 5 Stunden nach der Einnahme von 5 mg DL (Visite 3) reduzierte sich die Anzahl der Quaddeln im Median statistisch signifikant auf 27% (Mittelwert: 50,3%, p=0,015). Der Vergleich des spontanen Verlaufs (Visite 2) und der Behandlung mit 5 mg DL (Visite 3) zeigte keinen statistisch signfikanten Unterschied (p=0,098; Abbildung 3.8).

Die Patienten aus Gruppe B zeigten ebenfalls eine statistisch signifikante Abnahme der Quaddelanzahl fünf Stunden nach Therapie mit 20 mg DL (Visite 3, p=0,001). Dage-

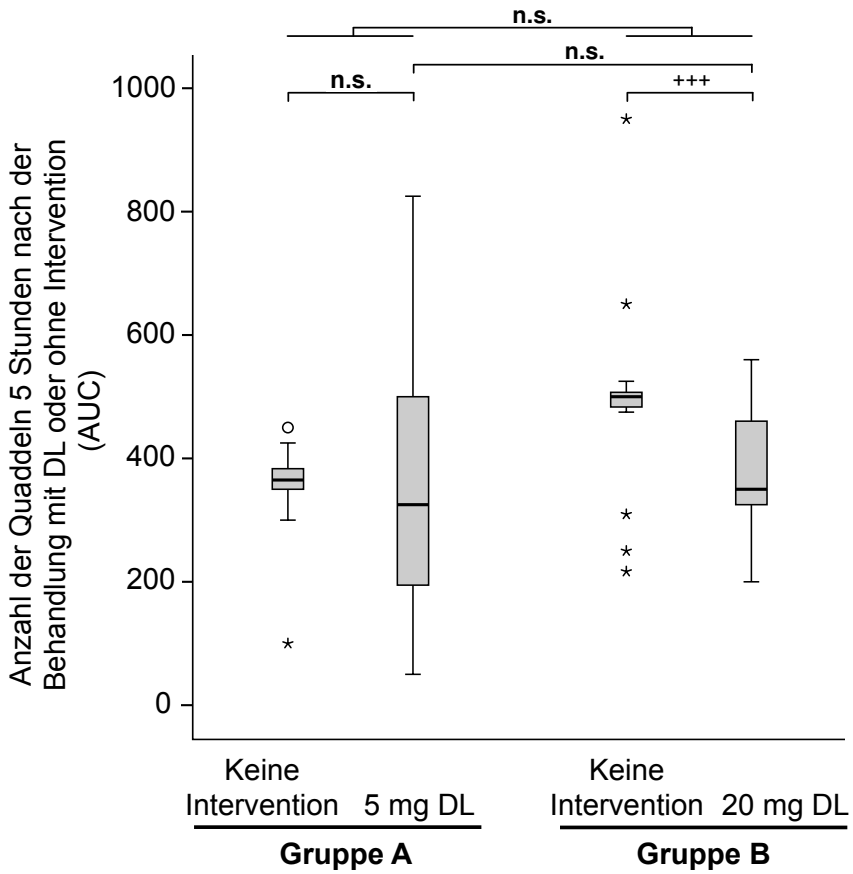

Abbildung 3.9 – Verteilung der AUC-Werte für die Quaddelanzahl nach 5h gegenüber Zeitpunkt t=0 (Beginn der Messung). ”Keine Intervention”: Gruppe A: n=10, Gruppe B: n=16, ”5 mg DL”: Gruppe A: n=12 und ”20 mg DL”: Gruppe B: n=15; ° repräsentieren Ausreißer, * repräsentieren Extremwerte. Vergleiche zwischen den beiden Visiten: +++p$<$0,005; Vergleiche zwischen Behandlungsgruppen, zwischen den beiden Visiten sowie zum Zeitpunkt 0h innerhalb von Behandlungsgruppen: n.s.: nicht signifikant.

gen trat ohne Intervention (Visite 2) keine signifikante Reduktion auf (p=0,287). Der Vergleich zwischen Spontanverlauf (Visite 2) und Behandlung (Visite 3) zeigte mit p=0,011 einen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 3.8).

Im direkten Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen (5 mg vs. 20 mg DL) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden (p=0,399). Allerdings zeigten sich signifikante Unterschiede beim Vergleich der Differenzen der 5-Stunden-Werte zwischen den mit 5 mg und 20 mg DL behandelten Gruppen (Visite 3) im Vergleich zur Visite 2 (”Keine Intervention”). Hier wurde ein p-Wert von 0,008 ermittelt (Abbildung 3.8).

Bei der Betrachtung der Fläche unter der Kurve war nur die Quaddelanzahl der mit 20 mg DL behandelten Patienten bei der Visite 3 im Vergleich zum spontanen Verlauf (Visite 2) signifikant reduziert (p = 0,004). Für die Gruppe A konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Spontanverlauf (”Keine Intervention”, Visite 2) und der Behandlung mit 5 mg DL (Visite 3) festgestellt werden (p = 0,779; Abbildung 3.9). Im direkten Vergleich der AUC der beiden Behandlungsgruppen (5 mg DL *vs.* 20 mg DL) im Rahmen der Visite 3 konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (p=0,792; Abbildung 3.9).

3.3 Beispiele Patienten

3.3.1 Gruppe 5 mg Desloratadin

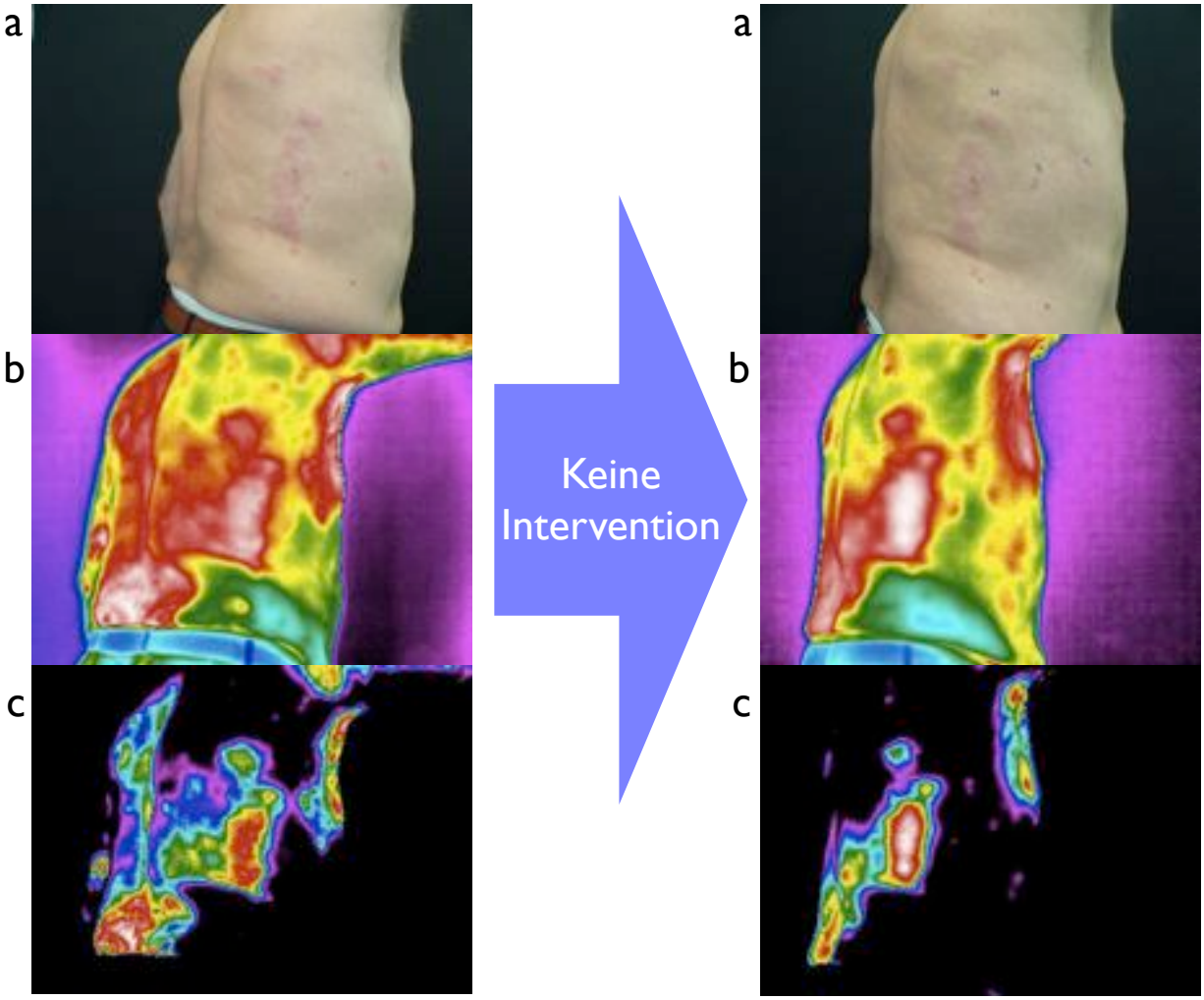

Abbildung 3.10 – Spontaner Verlauf der Quaddelbildung bei einem 65-jährigen Patienten (Visite 2) zum Zeitpunkt t=0 Stunden (links) und nach 5 Stunden (rechts). a) DTLP (photographisch bestimmte Quaddelfläche); b, c) thermographisch bestimmte Quaddelfläche

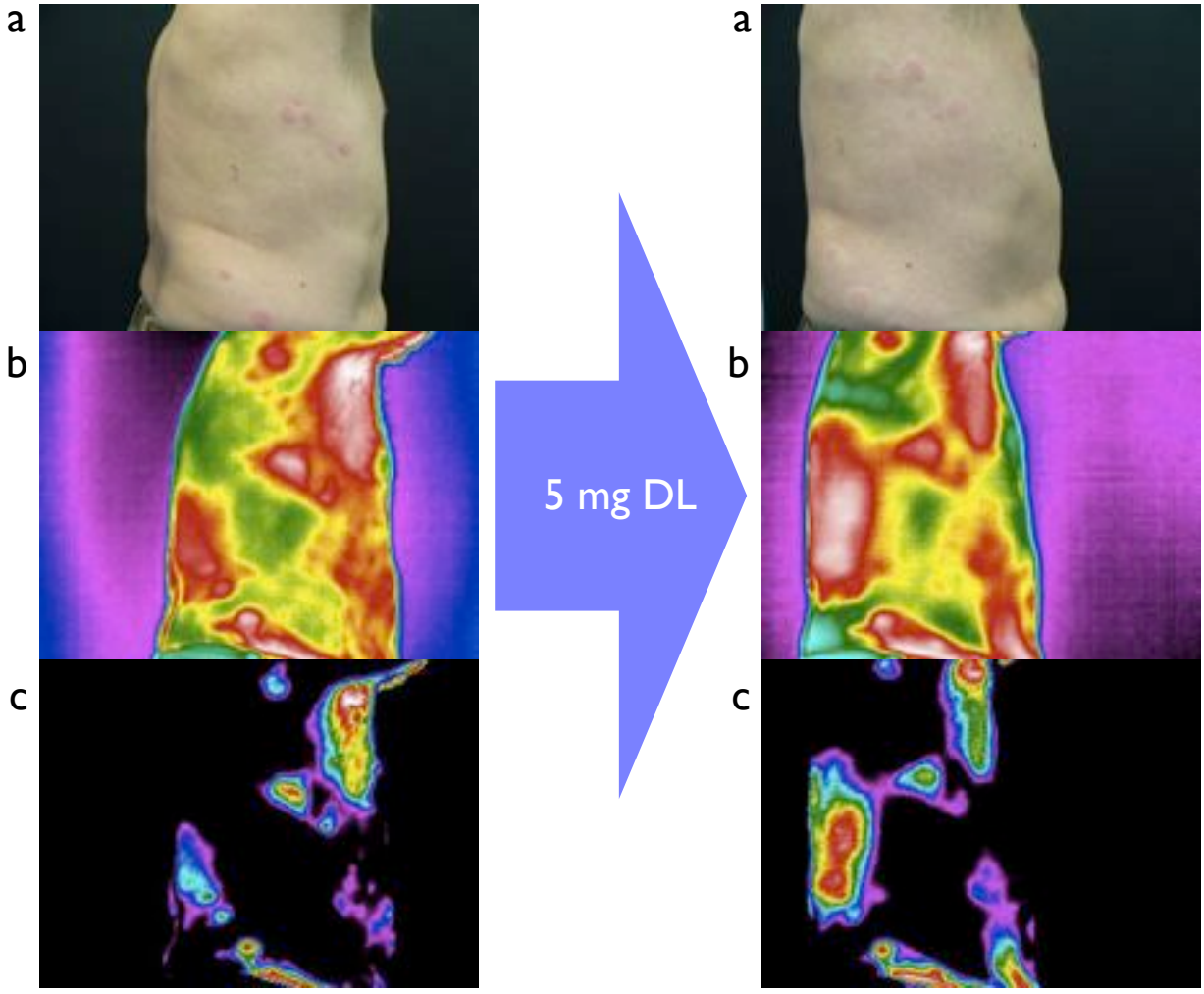

Abbildung 3.11 – Verlauf der Quaddelbildung des in Abbildung 3.10 gezeigten 65-jährigen Patienten nach Einnahme der Studienmedikation (DL 5 mg, Visite 3) zum Zeitpunkt t=0 (Einnahme der Studienmedikation, links) und nach 5 Stunden (rechts). a) DTLP (photographisch bestimmte Quaddelfläche); b, c) thermographisch bestimmte Quaddelfläche

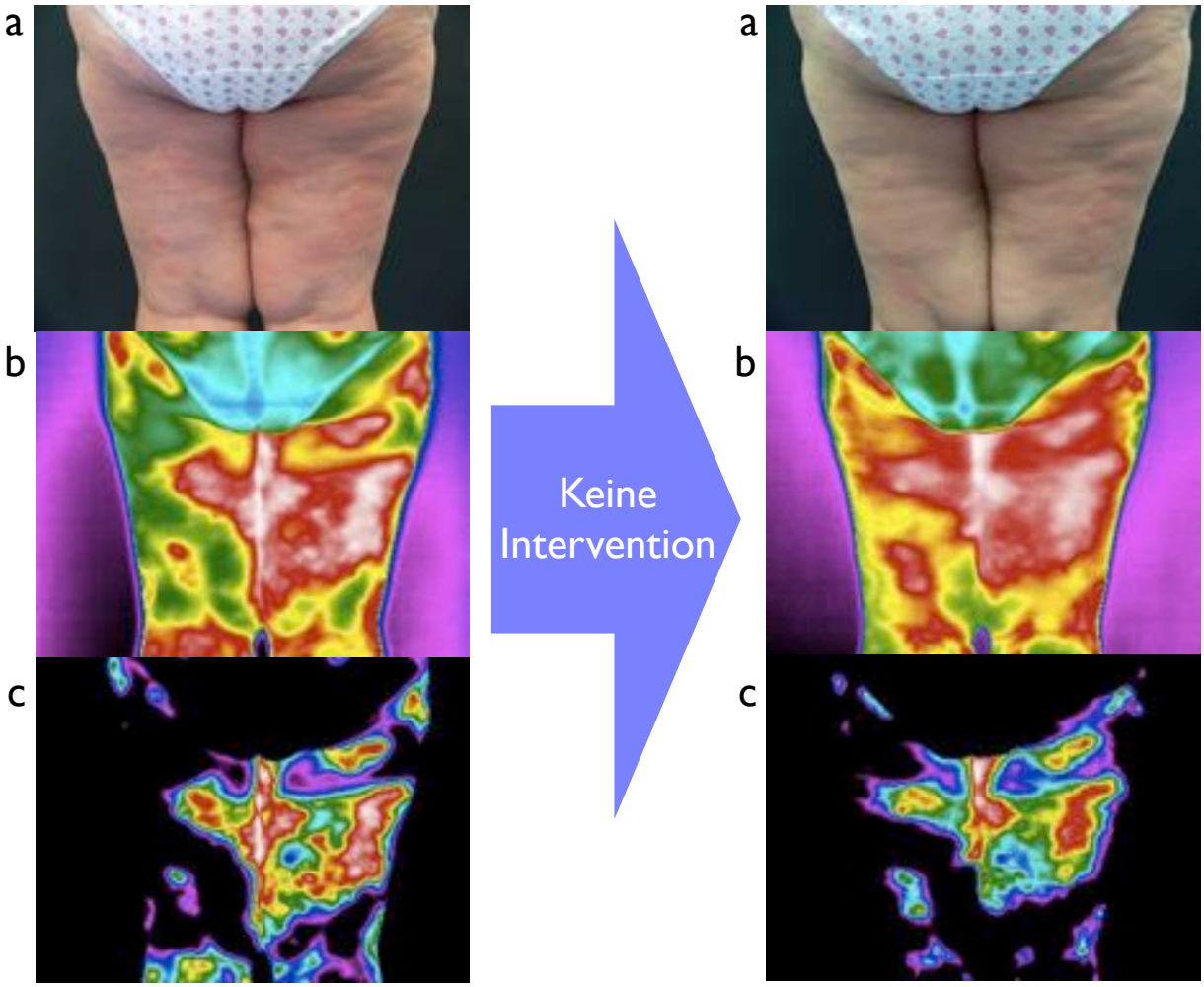

Abbildung 3.12 – Spontaner Verlauf der Quaddelbildung bei einer 66-jährigen Patientin (Visite 2) zum Zeitpunkt t=0 Stunden (links) und nach 5 Stunden (rechts). a) DTLP (photographisch bestimmte Quaddelfläche); b, c) thermographisch bestimmte Quaddelfläche

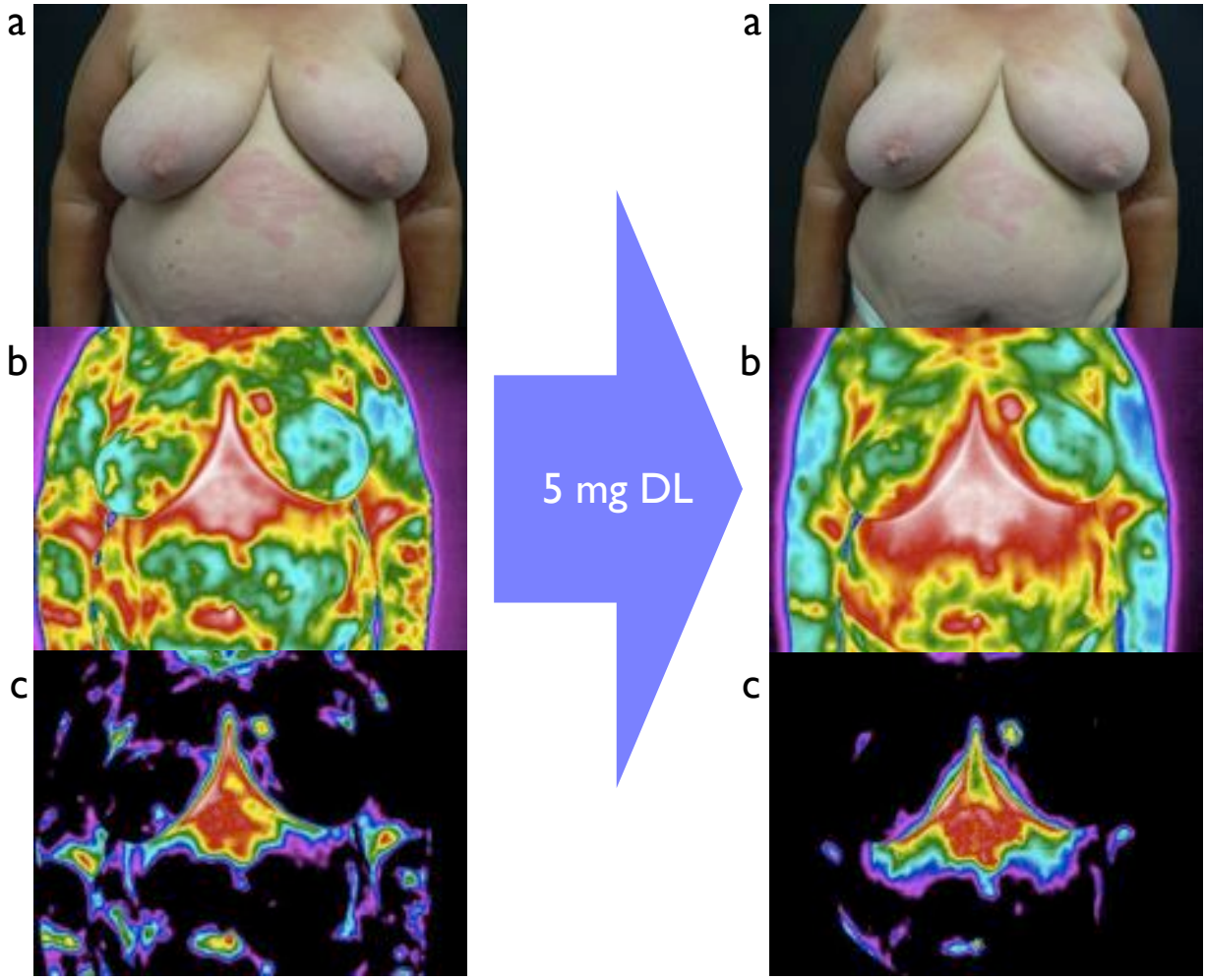

Abbildung 3.13 – Verlauf der Quaddelbildung der in Abbildung 3.12 gezeigten 66-jährigen Patientin nach Einnahme der Studienmedikation (DL 5 mg, Visite 3) zum Zeitpunkt t=0 Stunden (Einnahme der Studienmedikation, links) und nach 5 Stunden (rechts). a) DTLP (photographisch bestimmte Quaddelfläche); b, c) thermographisch bestimmte Quaddelfläche

3.3.2 Gruppe 20 mg Desloratadin

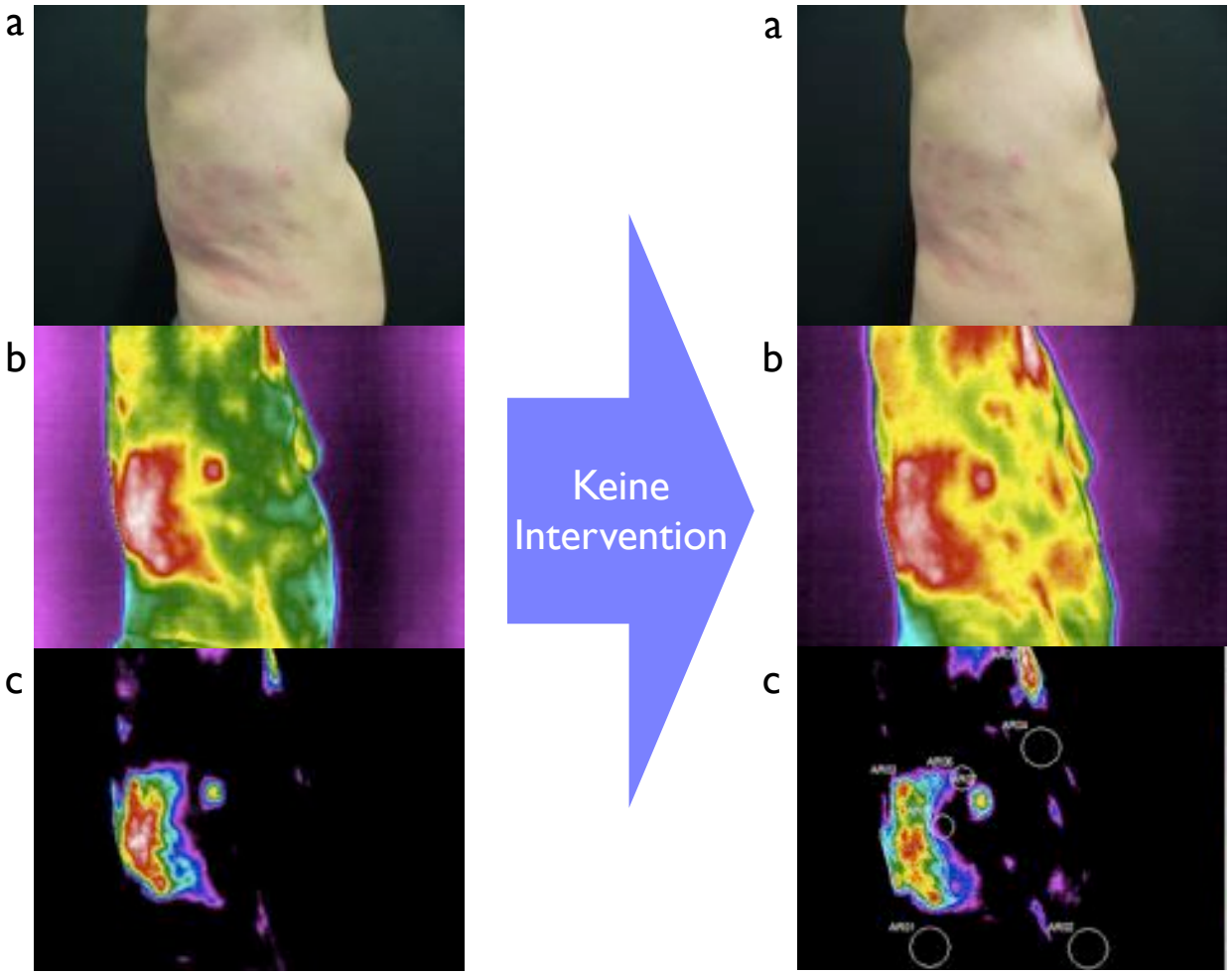

Abbildung 3.14 – Spontaner Verlauf der Quaddelbildung bei einem 42-jährigen Patienten (Visite 2) zum Zeitpunkt t=0 Stunden (links) und nach 5 Stunden (rechts). a) DTLP (photographisch bestimmte Quaddelfläche); b, c) thermographisch bestimmte Quaddelfläche

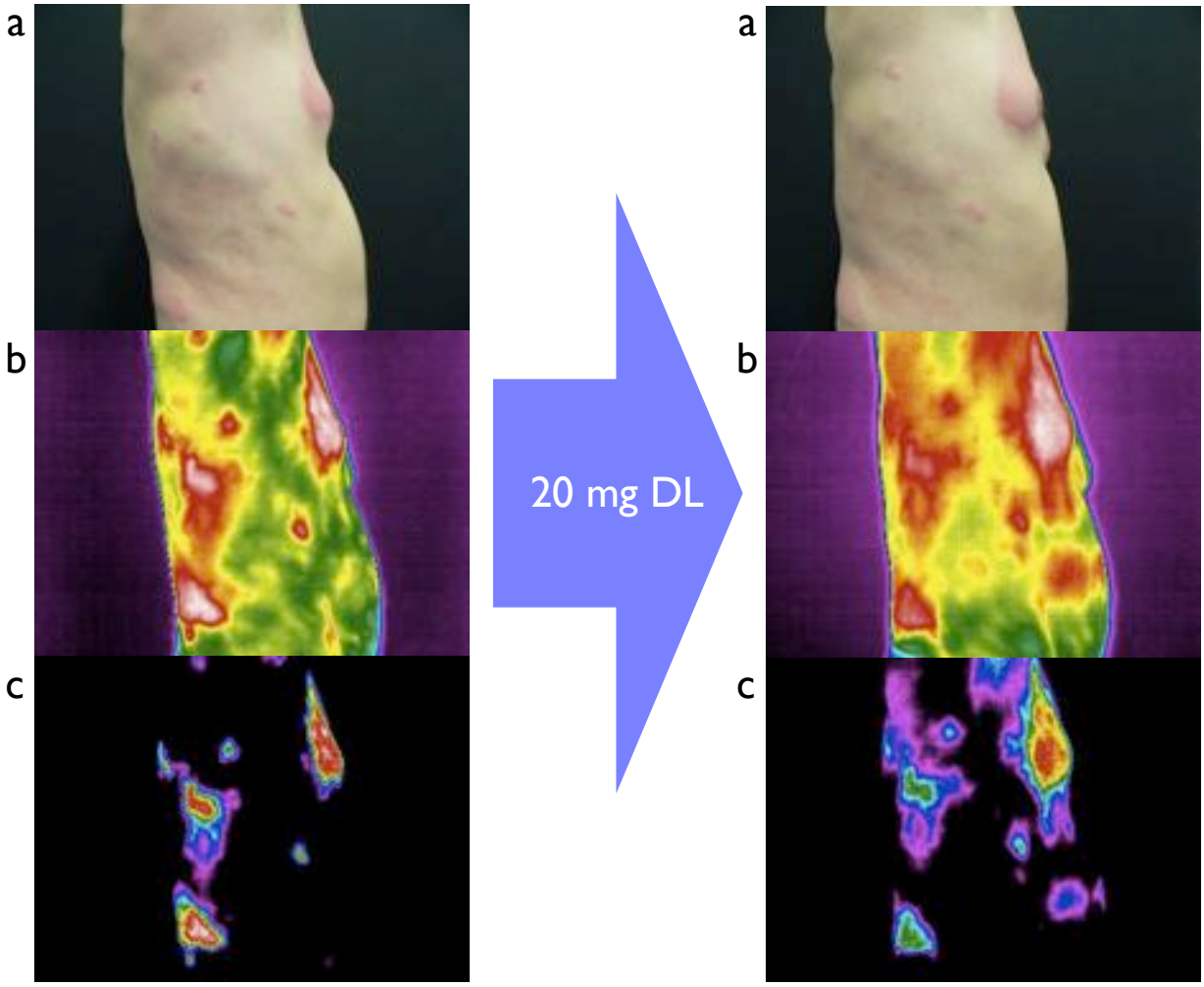

Abbildung 3.15 – Verlauf der Quaddelbildung des in Abbildung 3.14 gezeigten 42-jährigen Patienten nach Einnahme der Studienmedikation (DL 20 mg, Visite 3) zum Zeitpunkt t=0 Stunden (Einnahme der Studienmedikation, links) und nach 5 Stunden (rechts). a) DTLP (photographisch bestimmte Quaddelfläche); b, c) thermographisch bestimmte Quaddelfläche

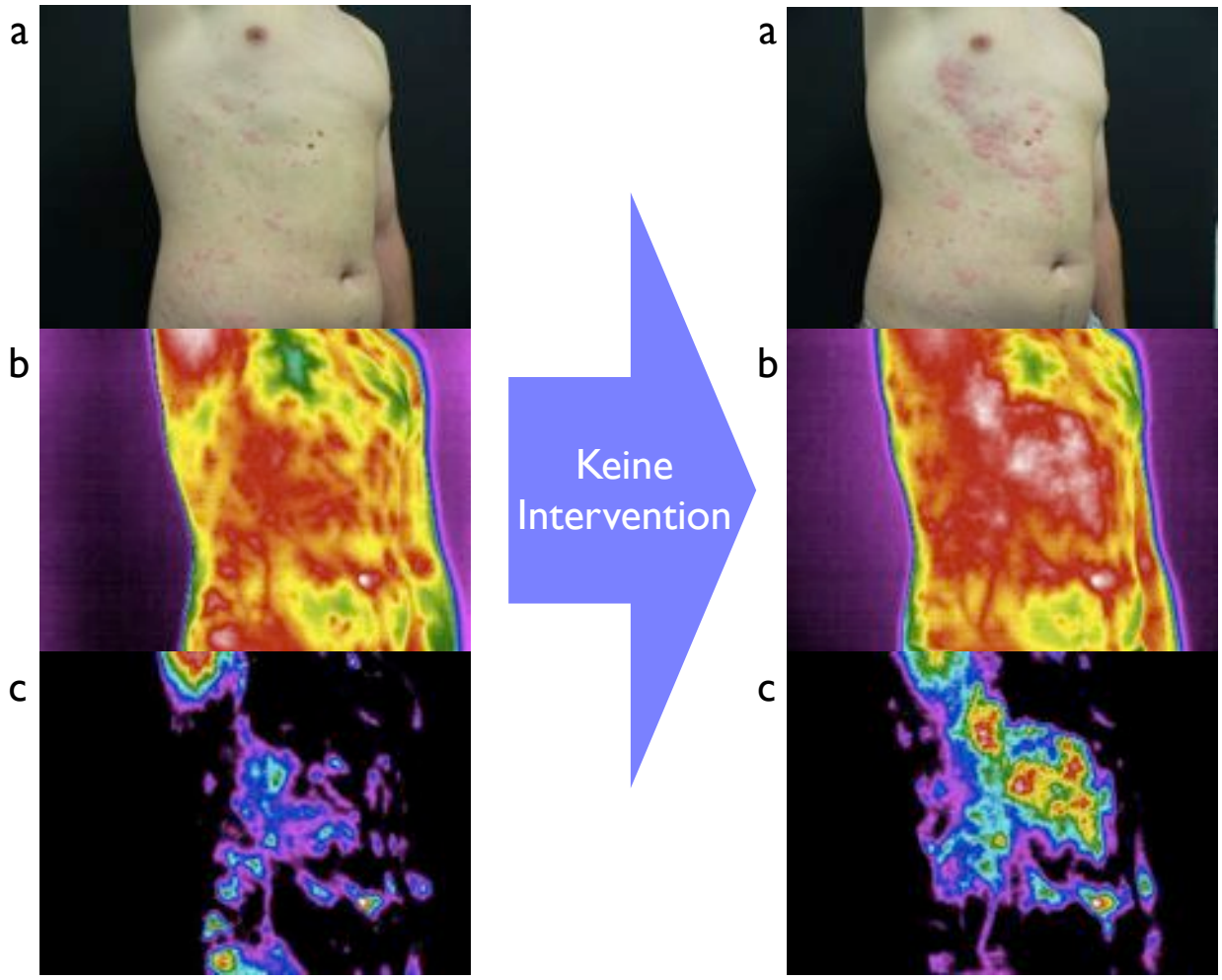

Abbildung 3.16 – Spontaner Verlauf der Quaddelbildung bei einem 25-jährigen Patienten (Visite 2) zum Zeitpunkt t=0 Stunden (links) und nach 5 Stunden (rechts). a) DTLP (photographisch bestimmte Quaddelfläche); b, c) thermographisch bestimmte Quaddelfläche

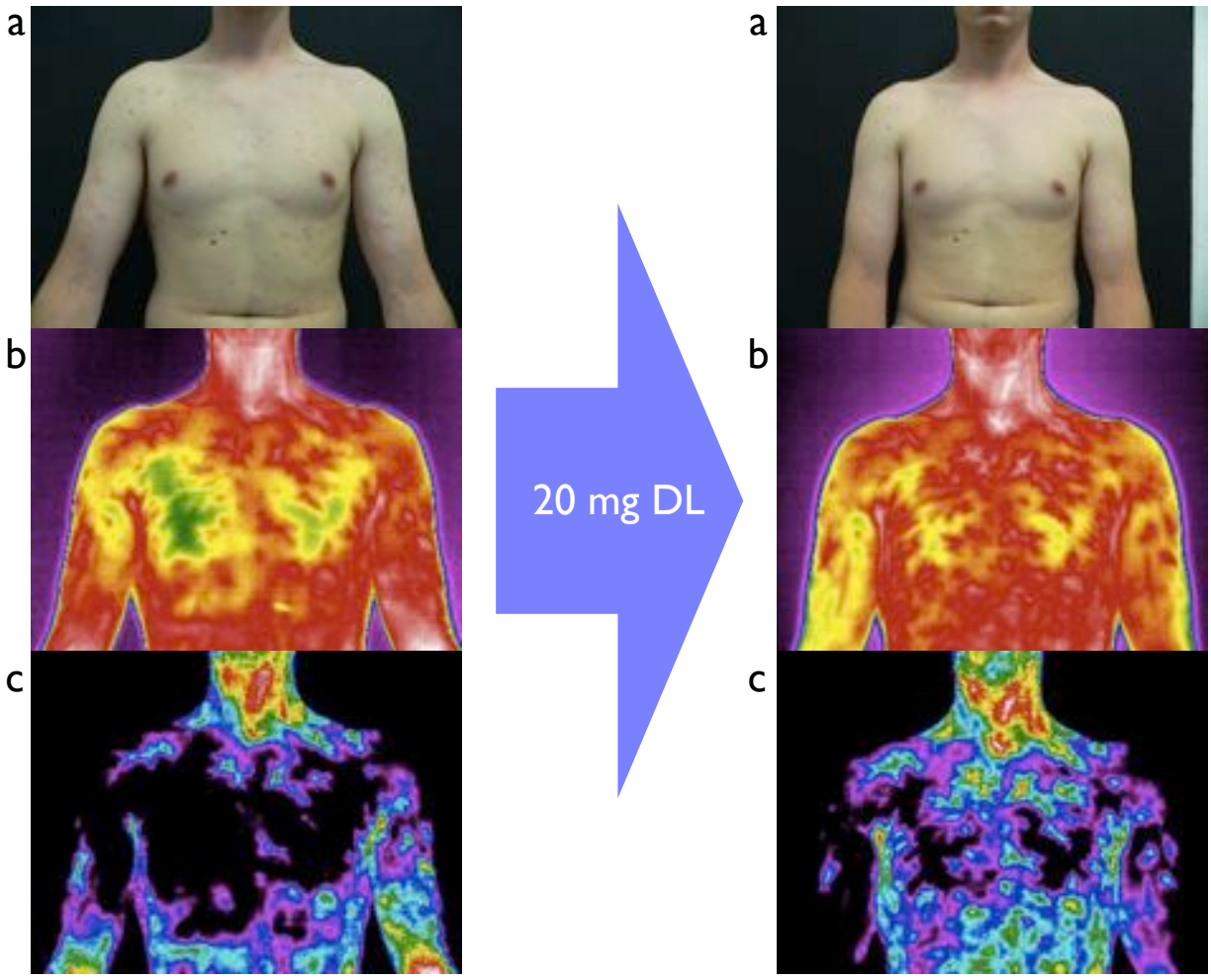

Abbildung 3.17 – Verlauf der Quaddelbildung des in Abbildung 3.16 dargestellten 25-jährigen Patienten nach Einnahme der Studienmedikation (DL 20 mg, Visite 3) zum Zeitpunkt t=0 Stunden (Einnahme der Studienmedikation, links) und nach 5 Stunden (rechts). a) DTLP (photographisch bestimmte Quaddelfläche); b, c) thermographisch bestimmte Quaddelfläche

Kapitel 4

DISKUSSION

Nicht sedierende Antihistaminika (nsAH) werden von der aktuellen Leitlinie in der jeweils zugelassenen Dosierung als Therapiemaßnahme der ersten Wahl zur Behandlung von Patienten mit csU empfohlen.[32] Bei über der Hälfte der Betroffenen kann durch diese Behandlung jedoch keine ausreichende Linderung der Symptome erreicht werden.[103] Für diese Patienten gilt die Empfehlung, die Dosierung des eingenommenen nsAH bis auf das Vierfache der Standarddosierung zu erhöhen.[32] Für dieses sogenannte Updosing gibt es einen breiten, weltweiten Konsens. Dieser beruht allerdings bisher vor allem auf der langjährigen Beobachtung und Erfahrung der behandelnden Ärzte und weniger auf Studien mit einem hohen Evidenzgrad.

Entsprechend war es das Ziel der vorliegenden Studie erstmalig zu untersuchen, ob die einmalige Gabe von 5 mg (zugelassene Standarddosierung) oder 20 mg DL, eingesetzt als Bedarfsmedikation zum Zeitpunkt bereits bestehender, spontan aufgetretener Quaddeln bei csU-Patienten, zu einem rascheren Abklingen der urtikariellen Läsionen führt als keine Intervention (Beobachtung des spontanen Verlaufs der Symptome ohne eine Therapie).

Darüber hinaus sprechen die aktuellen Leitlinien[32] keine eindeutige Empfehlung für den Einnahmemodus von nsAH aus. Vielfach wird derzeit von Ärzten empfohlen, nsAH nur bei Bedarf einzunehmen, d. h. nur bei Auftreten urtikarieller Symptome und nicht als prophylaktische Dauertherapie. Die Wirksamkeit von nsAH zur Behandlung der csU wurde in klinischen Studien jedoch unter täglicher kontinuierlicher Einnahme untersucht. Aus theoretisch-pharmakologischen Überlegungen wäre bei einer kontinuierlichen, täglichen Behandlung mit nsAH eine bessere Wirkung auf die Beschwerden der csU zu erwarten, als bei einem bedarfgesteuerten Einsatz. Evidenz aus kontrollierten klinischen Studien liegt hierzu jedoch nur unzureichend vor.

Darüber hinaus ist die Fragestellung dieser Studie aus zwei weiteren Gesichtspunkten interessant:

1. Quaddeln sind erythematöse, leicht erhabene, meist stark juckende flüchtige Hautveränderungen. Die Bildung eines dermalen Ödems mit Extravasation (Erhabenheit), lokaler Vasodilatation (Rötung und Erwärmung) und Aktivierung sensorischer Nerven (Juckreiz) stellen die pathophysiologischen Korrelate des klinischen Erscheinungsbildes dar. Antihistaminika können über ihre Wirkung auf H_1-Rezeptoren das Auftreten von Quaddeln verhindern. Histamin und H_1-Rezeptoren tragen jedoch nach bisherigem Verständnis nicht dazu bei, bereits vorhandene Quaddeln aufrecht zu erhalten. Eine Wirkung von Antihistaminika auf das Abklingen bereits bestehender Quaddeln ist deshalb aus theoretisch-pathomechanistischer Sicht nicht zu erwarten.

2. Zum anderen werden in der vorliegenden Untersuchung neue und innovative Methoden für die Evaluation des Verlaufs von Hautveränderungen eingesetzt. Die Hautsymptome der eingeschlossenen csU-Patienten wurden dabei rein objektiv mittels Thermographie, Volumetrie und digitaler Verlaufsphotographie erfasst und im zeitlichen Verlauf verfolgt. Im Vergleich dazu konzentriert sich die Mehrzahl der bisher vorliegenden Studien im Bereich der csU vor allem auf subjektive, patientenzentrierte Verfahren, wie z. B. die Erfassung des UAS oder die isolierte Erfassung des Pruritus. Damit ergänzt diese Studie auch methodisch andere Studien im Forschungsbereich csU.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit stellt die erste Untersuchung dar, welche die Wirkung von nsAH als Bedarfsmedikation mit dem spontanen Verlauf von Quaddeln ohne Intervention im Rahmen der csU vergleicht. Außerdem beantwortet diese Arbeit erstmals die wichtige Frage, ob ein Updosing der nsAH im Setting der Bedarfsmedikation gegenüber der zugelassenen Standarddosierung Vorteile bietet.

Die Ergebnisse zeigen, dass DL als Bedarfsmedikation bei der csU keinen substantiellen Vorteil gegenüber dem Verzicht auf eine Therapie aufweist. Ebenso konnte die vorliegende Arbeit keine klinisch bedeutsame Überlegenheit der vierfachen Dosierung von DL gegenüber der Standarddosierung von 5 mg zeigen. Keiner der vier ausgewählten

Parameter zur Überprüfung der Therapiewirksamkeit konnte zeigen, dass die 20 mg DL Dosis im Vergleich zu 5 mg DL im Setting der einmalige Bedarfsmedikation überlegen ist.

Wenn man die Ergebnisse im Einzelnen betrachtet, zeigen sich interessanterweise einige statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Intervention mit 5 mg und 20 mg DL. So konnte für den primären Endpunkt (thermographisch bestimmte Quaddelfläche) gezeigt werden, dass eine Reduktion sowohl nach Gabe von 5 mg und 20 mg DL auftritt. Ebenso reduziert sich aber auch die thermographisch bestimmte Quaddelfläche ohne Intervention für den 20 mg DL Studienarm. Da Quaddeln flüchtige Hautveränderungen sind, mit ganz unterschiedlicher Bestehensdauer zwischen 4 und 24 Stunden, kommt es auch ohne Intervention zu einem Rückgang der Quaddeln. Deswegen wurde es als sinnvoll betrachtet, auch den spontanen Verlauf zu erfassen und diesen mit der medikamentösen Intervention zu vergleichen. Sowohl die Behandlung mit 5 mg als auch die Behandlung mit 20 mg DL führte zu einer signifikanten Reduktion der thermographisch bestimmten Quaddelfläche fünf Stunden nach Einnahme. Dieses war für den spontanen Verlauf nur in der 20 mg DL Behandlungsgruppe zu beobachten. Allerdings war der direkte Vergleich zwischen den Interventionen und der reinen Beobachtung nur für die 5 mg Intervention signifikant und es zeigte sich darüber hinaus kein Unterschied im direkten Vergleich der Interventionen mit 5 mg und 20 mg DL. Tendenziell zeigen die Meßwerte jedoch, dass sowohl eine Behandlung bestehender Quaddeln mit der Standarddosierung als auch mit der vierfach erhöhten Dosierung DL einer fehlenden Therapie überlegen ist. Es ist durchaus möglich, dass bei einer größeren Studienpopulation signifikante Effekte der DL-Therapie erkenbar gewesen wären. Eine Überlegenheit von 20 mg gegenüber 5 mg DL wäre aber wohl auch in diesem Fall nicht feststellbar gewesen, da sich beide Behandlungen in unsere Studie auch tendenziell in Bezug auf die thermographisch bestimmte Quaddelfläche nicht wesentlich unterschieden.

Diese Überlegungen werden auch durch die Beobachtung der photographisch bestimmten Quaddelfläche gestützt. Hier zeigen sich tendenziell gleiche Ergebnisse. Das sich die Ergebnisse der Thermographie und der digitalen Verlaufsphotographie weitgehend gleichen, war prinzipiell zu erwarten. Sowohl die Analyse der thermographisch als auch die der photographisch bestimmten Quaddelfläche bezieht sich auf dasselbe, zu Messbeginn ausgewählte Körperareal und beide Meßverfahren erfassen die durch die Quaddeln eingenommene Fläche. Der einzige Unterschied besteht in der Erfassungsmethodik. Während die Photographie die von außen sichtbare Rötung der Läsionen erfasst, stellt die Thermographie die Vasodilatation als Überwärmung im Areal der Quaddeln dar. Rötung und Überwärmung liegen also prinzipiell übereinander, jedoch können sie in der

objektiven Darstellung leicht voneinander abweichende Flächen einnehmen.

Ein weiterer Parameter zur Beurteilung der Therapiewirksamkeit war die Anzahl der Quaddeln im beobachteten Meßfeld. Beide DL-Dosierungen konnten die Quaddelanzahl wirksam reduzieren jedoch ohne, dass signifikante Unterschiede zwischen beiden Dosierungen erkennbar waren. Wenn man die Intervention mit dem spontanen Verlauf ohne Therapie vergleicht, zeigt sich eine signifikante Reduktion der Quaddeln nur für die 20 mg DL Dosis. Dieses liegt vermutlich daran, dass im 5 mg DL Behandlungsarm eine Reduktion der Quaddelanzahl auch ohne Therapie auftrat, was im 20 mg DL-Arm nicht der Fall war.

Im Gegensatz dazu zeigen die Ergebnisse für das volumetrisch bestimmte Quaddelvolumen keine Verringerung dieses Parameters durch die Gabe der Studienmedikation in beiden Dosierungen im Vergleich zum spontanen Verlauf. Nur für 20 mg DL deutet sich ein tendenzieller Effekt an. Diese, den Ergebnissen der anderen Parameter zum Teil widersprechende Beobachtung könnte damit erklärt werden, dass für das volumetrisch bestimmte Quaddelvolumen eine einzige Quaddel aus dem beobachteten Körperareal ausgewählt und in den Messungen verfolgt wurde. Alle anderen Meßverfahren haben dagegen jeweils alle Quaddeln des ausgewählten Körperareals beobachtet und verfolgt. Die Volumetrie erfasst das klinische Korrelat des Ödems in der mittleren und oberen Dermis, welches pathomorphologisch die Erhabenheit der Quaddel charakterisiert und als Quaddelvolumen volumetrisch quantifiziert werden kann. Das Abklingen des Ödems wird durch den aktiven interstitiellen Transport über Lymphgefäße bewerkstelligt. Hierbei scheint Histamin und damit auch eine Blockierung von Histaminrezeptoren entsprechend unserer Ergebnisse keine entscheidende Rolle zu spielen. Pathophysiologisch ist durchaus erklärbar, dass durch die Gabe von DL, welches als inverser Agonist an den H_1-Rezeptor wirksam ist, keine Wirkung auf das bereits bestehende Ödem beziehungsweise Quaddelvolumen erzielt werden kann.

4.2 Einordnung der Ergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext

Standarddosis vs. Updosing

Die aktuelle Leitlinie zur Therapie der Urtikaria empfiehlt, csU-Patienten, die nicht auf die Behandlung mit der Standarddosierung eines nsAH ansprechen, mit höheren nsAH-Dosierungen zu behandeln. Bislang gibt es aber kaum Daten aus randomisierten, kon-

trollierten Untersuchungen, die diese Empfehlung unterstützen. Die wenigen verfügbaren Studien zeigen mehrheitlich eine bessere Wirksamkeit hoher Dosierungen.

So konnte eine Untersuchung von Dubertret *et al.* die Überlegenheit von 20 mg Rupatadin nicht nur gegenüber Plazebo sondern auch gegenüber 5 mg und 10 mg in Bezug auf die Reduktion des Juckreizes bei csU-Patienten zeigen. Die Stärke des Juckreizes war primärer Endpunkt der Studie.[125]

Weitere Untersuchungen mit Rupatadin kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die 20 mg Dosierung für csU-Patienten wirksamer ist als die 10 mg Dosierung.[99] Eine Responderanalyse der Ergebnisse dieser Studie und einer weiteren Studie aus dem Jahr 2009[99] konnte zeigen, dass mehr csU-Patienten von einer Therapie mit 20 mg Rupatadin profitieren als von einer Therapie mit 10 mg. Unterstützend konnten Kameyoshi *et al.* [126] kürzlich demonstrieren, dass die Einnahme von 20 mg Cetirizin täglich eine bessere Wirkung auf die Symptome der csU hat, als die zugelassene Dosis von 10 mg. Bei allen 21 Patienten dieser Studie kam es unter 10 mg Cetirizin zu einer mäßigen Symptombesserung, gemessen mittels Urticaria Activity Score (UAS). Über einen Zeitraum von zwei Wochen wurde dann bei allen Patienten die Dosierung auf 20 mg täglich erhöht. Hierbei kam es zu einer deutlichen, zusätzlichen Besserung der Beschwerden (Abnahme des UAS). Anschließend wurden die Patienten auf zwei Gruppen verteilt. Eine der beiden Gruppen wurde weiter mit 20 mg behandelt, während die Dosierung in der anderen Gruppe wieder auf 10 mg reduziert wurde. Während bei jenen Patienten, die weiter mit 20 mg behandelt wurden, eine weitere Reduktion des UAS erkennbar war, kam es in der 10 mg Gruppe zu einer Verschlechterung der csU-Beschwerden.[126]

Diese Ergebnisse werden durch eine kürzlich veröffentlichte Studie von Staevska und Mitarbeitern ergänzt. Insgesamt wurden 80 Patienten mit einer therapierefraktären csU zunächst mit 5 mg DL oder 5 mg Levocetirizin, der jeweils zugelassenen Dosierung, behandelt.[100] Die Dosierungen beider Präparate wurden dann in beiden Studienarmen innerhalb von drei Wochen bis auf das Vierfache erhöht und anschließend wurde das bereits aufdosierte Präparat zwischen beiden Studienarmen gewechselt. Die Ergebnisse zeigen, dass eine auf das vierfache erhöhte Dosierung von DL und Levocetirizin die Ansprechrate der behandelten Patienten mit csU deutlich erhöhen kann. Am Ende der dritten Woche der Behandlung waren 22 Patienten unter 20 mg Levocetirizin und 12 Patienten unter 20 mg DL beschwerdefrei. Die Zahl der beschwerdefreien Patienten in den beiden Gruppen war damit unter der vierfachen Dosis (Ende der Woche 3) im Vergleich zur Standarddosierung (Ende der Woche 1) verdoppelt. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass es bei fehlendem Ansprechen der Patienten auf eines der beiden Präparate

möglich ist, durch einen Präparatewechsel noch zu einem Therapieerfolg zu kommen. Der Wechsel von DL auf Levocetirizin brachte für 7 zusätzliche Patienten Beschwerdefreiheit, allerdings konnte durch einen Wechsel von Levocetirizin auf DL bei keinem zusätzlichen Patienten ein vollständiges Abklingen der urtikariellen Symptome erreicht werden. Die Studie von Staevska unterscheidet sich von der Mehrzahl der anderen erwähnten Studien darin, dass nur Patienten mit einer schweren, therapierefraktären csU eingeschlossen wurden und damit eine Vorselektion jener Betroffenen erfolgte, die nicht ausreichend auf die zugelassene Standarddosierung von nsAH ansprechen, also in der Behandlungsrealität für ein Updosing in Frage kommen. Ein weiterer interessanter Aspekt der Studie bestand darin, dass zwei verschiedene nsAH (Levocetirizin und DL) direkt miteinander verglichen wurden.

Im Gegensatz zu den genannten Untersuchungen stehen die Ergebnisse von Asero *et al.*[127] Sie haben die Wirksamkeit von 10 mg und 30 mg Cetirizin täglich auf die csU verglichen. Dazu wurde ein kleines, selektioniertes Patientenkollektiv mit mittlerer bis schwerer csU betrachtet, die kein zufriedenstellendes Ansprechen auf verschiedene, standarddosierte nsAH aufgezeigt hatten.[127] Die Patienten wurden im Rahmen dieser Studie insgesamt zwei Wochen mit Cetirizin behandelt, wobei es sich um eine nicht verblindete, nicht randomisierte Untersuchung handelte. In der ersten Woche wurden alle 22 Patienten mit der Standarddosierung 10 mg Cetirizin therapiert. Danach wurden in der zweiten Behandlungswoche alle Patienten mit 30 mg Cetirizin behandelt. Nur einer der 22 im Rahmen dieser Studie behandelten csU-Patienten konnte von der Dosissteigerung des Cetirizins profitieren.

Insgesamt zeigen die bisher vorliegenden Studien zum nsAH-Updosing bei csU, dass einige csU-Patienten, bei denen die tägliche Behandlung mit einem nsAH in Standarddosierung zu keinem ausreichenden Ansprechen führte, von der Behandlung mit einem höher dosierten nsAH zu profitieren scheinen.

Neben der Prüfung der Wirksamkeit von DL, appliziert als Einmaldosis bei Bedarf, war es ein wichtiges Ziel dieser Arbeit zu untersuchen, ob eine Steigerung der zugelassenen Standarddosierung auf das Vierfache (Updosing) einen Zusatznutzen für die Betroffenen mit csU erbringen kann. Interessanterweise zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie keine überzeugende Überlegenheit von 20 mg DL gegenüber 5 mg DL. Weder die Auswertung der Quaddelflächen noch die der Quaddelanzahl ergaben nach der Behandlung mit 20 mg DL niedrigere Werte als nach der Behandlung mit 5 mg DL. Bislang gibt es keine anderen Untersuchungen zur Wirksamkeit des Updosing im Setting der Bedarfsmedikation bei csU.

Im Vergleich zur erwähnten Studie von Asero *et al.* sowie zur Untersuchung von Staevska und Mitarbeitern, welche Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Standarddosis von nsAH untersucht haben, fokussierte die vorliegende Arbeit auf Patienten mit anamnestisch guter Kontrolle der csU unter nsAH. Eine Kategorisierung der Patienten, wie beispielweise in Patienten mit komplettem Ansprechen auf die Standarddosierung oder Patienten mit verbesserter Symptomkontrolle unter Updosing, wurde nicht durchgeführt. Ein direkter Vergleich der anderen genannten Untersuchungen mit der vorliegenden Arbeit ist aufgrund der Unterschiede im Design (Applikationsschemata, Therapiedauer), der Patientenauswahl und der eingesetzten Zielkriterien nur begrenzt möglich. Ebenso unterscheidet sich die vorliegende Studie von den bisher publizierten Arbeiten durch die Applikation der Studienmedikation. Die oben genannten Studien haben die tägliche Einnahme der hochdosierten Studienmedikation über einen längeren Zeitraum untersucht, wobei für die vorliegende Untersuchung nur eine einmalige Verabreichung des Studienpräparates erfolgte.

Abweichende Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können möglicherweise aber auch durch Unterschiede in der angewandten Methodik erklärt werden. Zur Erfassung der Krankheitsaktivität wurden in den anderen Studien die Stärke des Juckreizes, die Anzahl der Quaddeln oder die Lebensqualität als Indikatoren verwendet, wohingegen in unserer Studie objektive Methoden (Thermographie, Volumetrie und DTLP) zum Einsatz kamen.

Bedarfsmedikation vs. kontinuierliche Therapie

Von den betroffenen Patienten mit csU wird die Einnahme von Antihistaminika häufig erst bei Auftreten von Symptomen vorgenommen. Somit ist es klinisch höchst relevant zu prüfen, ob dieser Einnahmemodus sinnvoll ist.

In der Literatur findet sich bislang nur eine weitere, methodisch anders angelegte Untersuchung zum Nutzen einer bedarfsgesteuerten Medikation bei der csU. In dieser Studie von Grob *et al.*[102] wurde DL in der zugelassenen Standarddosierung von 5 mg eingesetzt. Die täglichen urtikariellen Symptome wurden in Tagebüchern dokumentiert. Als Hauptkriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit beider Therapieansätze wurde die Veränderung der Lebensqualität mittels VQ-Dermato und DLQI (Dermatology Life Quality Index) gemessen. Im Ergebnis zeigte die kontinuierliche, tägliche Einnahme von 5 mg DL nach einem Monat einen signifikanten Vorteil gegenüber der Einnahme als Bedarfsmedikation. Auch bei den sekundären Zielkriterien zeigten sich Vorteile der kontinuierlichen Therapie. So zeigten die Patienten mit kontinuierlicher, täglicher Einnahme von DL u.a. eine signifikante Reduktion der Anzahl der Tage mit moderatem und schwerem Pruritus im

Vergleich zu jenen Studienteilnehmern, die die Medikation nur bei Bedarf eingenommen hatten. Interessanterweise konnte zudem eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität bei jenen Patienten nachgewiesen werden, die nach kontinuierlicher Therapie auf eine Therapie nach Bedarf wechselten.[102]

Die vorliegende Studie unterscheidet sich von der Arbeit von Grob *et al.* in mehreren Gesichtspunkten, wie beispielsweise dem Studiendesign (u.a. Therapiedauer, eingesetzte Dosierungen), den Studienendpunkten (objektive Parameter) und der Anzahl eingeschlossener Patienten. Trotz dieser Unterschiede ergänzen und bestätigen sich die Ergebnisse beider Untersuchungen, da die vorliegende Arbeit ebenfalls zeigen konnte, dass eine Medikation mit nsAH bei bereits bestehenden urtikariellen Hautveränderungen kaum einen Effekt aufweist.

Während es für die csU keine weiteren publizierten Untersuchungen gibt, die den Nutzen einer Bedarfsmedikation untersucht haben, finden sich diese gleichwohl für die allergische Rhinitis, der zweiten Indikation für nsAH. Hier sind die Ergebnisse uneinheitlich. Die Mehrheit der Untersuchungen zeigt aber, dass eine kontinuierliche Behandlung der bedarfsgesteuerten Therapie überlegen ist.[128–130]

In einer plazebo-kontrollierten Studie von Ciprandi *et al.* [128] wurde die Wirksamkeit von Cetirizin in der zugelassenen Standarddosierung in einer 4-wöchigen bedarfsgesteuerten Anwendung mit einer täglichen, festen Einnahme verglichen. Nach zwei Wochen Behandlung zeigte sich für beide Therapien eine Reduktion der Symptome. Ab drei Wochen Behandlung war die kontinuierliche, tägliche Therapie der Behandlung bei Bedarf jedoch überlegen. Das Entzündungszellinfiltrat der allergischen Rhinitis, welches durch Eosinophile und Neutrophile Granulozyten gekennzeichnet ist, spielt eine zentrale Rolle im Pathomechanismus der allergischen Rhinitis. Interessanterweise wurde von Ciprandi *et al.* gezeigt, dass nur die kontinuierliche, tägliche Einnahme von Cetirizin zu einer signifikanten Reduktion beider Zelltypen in der nasalen Mukosa der Patienten nach 4-wöchiger Behandlung führte, was mit einer deutlich besseren Kontrolle der Symptomatik einherging.

Eine ähnliche Studie, angelegt über einen Zeitraum von sechs Monaten, zeigte die Überlegenheit einer täglichen festen Einnahme von 10 mg Cetirizin gegenüber einer Einnahme bei Bedarf bei Patienten mit allergischer Rhinitis und mildem allergischen Asthma.[129] Symptome wie Niesen, nasaler Juckreiz und nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, Tränenfluss und Augenjucken sowie Husten und Engegefühl in der Brust, als auch die Einnahme von inhalativen Glukokortikoiden, kurzwirksamen Beta-Sympatomimetika bei Bedarf, die kurzfristige Therapie mit systemischen Glukokortikoiden und Antibiotika wur-

den in einem Tagebuch erfasst. Im Ergebnis konnten die Autoren zeigen, dass die kontinuierliche, tägliche Behandlung mit 10 mg Cetirizin zu einer besseren Wirksamkeit auf die Symptome führt, als die Einnahme bei Bedarf.[129]

In einer aktuellen Studie haben Canonica *et al.*[130] die Wirksamkeit der Standarddosierung von Levocetirizin (5 mg) als kontinuierliche tägliche Einnahme mit der Einnahme als Bedarfsmedikation bei Patienten mit allergischer Rhinitis über einen Zeitraum von sechs Monaten verglichen. Die Autoren beurteilten den Therapieerfolg anhand der täglich auftretenden Symptome Niesen, Rhinorrhö, Nasenjucken, Augenjucken und nasale Obstruktion sowie anhand des Entzündungszellinfiltrats. Darüber hinaus wurde die Lebensqualität erfasst und die Einnahme der Bedarfsmedikation in Form von Natriumcromoglykat Augentropfen und Nasenspray dokumentiert. Interessanterweise zeigte sich die Überlegenheit der kontinuierlichen Einnahme erst nach 17 Wochen Behandlung. Analog zur Arbeit von Ciprandi *et al.* ließ sich auch in dieser Studie eine Reduktion von Eosinophilen und Neutrophilen im nasalen Aspirat der kontinuierlich Behandelten nachweisen. Allerdings erreichte diese Reduktion keine statistische Signifikanz im Vergleich mit dem Bedarfsmedikationsarm.[130]

Die einzige Studie, die keinen Unterschied zwischen einer kontinuierlichen und einer bedarfsgesteuerten Therapie zeigte, wurde von Dizdar *et al.*[131] publiziert. In dieser Studie wurden 37 Kinder mit allergischer Rhinitis mit und ohne intermittierendem Asthma über einen Monat in der Pollensaison mit 5 mg DL (Standarddosierung) behandelt. Die Beurteilung des Therapieerfolgs wurde anhand der Veränderung klinischer Symptome und der Änderung bestehender Bedarfsmedikation durchgeführt. Im Ergebnis zeigte sich keine Verbesserung der klinischen Symptome unter kontinuierlicher, im Vergleich zur bedarfsgesteuerten Therapie. Auch ließ sich kein Unterschied in Bezug auf die eingesetzte Bedarfsmedikation zwischen den Behandlungsgruppen nachweisen.[131] Die einzige Ausnahme stellte die Anwendung von Salbutamol bei Bedarf dar, welche in der vierten Woche der Behandlung in der Gruppe mit kontinuierlicher Therapie signifikant verringert war. Die Autoren schlußfolgerten, dass die bedarfsgesteuerte Therapie und die kontinuierliche Behandlung mit DL bei Kindern mit allergischer Rhinitis mit und ohne intermittierendem Asthma in der Pollensaison gleichermaßen wirksam sind. Allerdings wies die Untersuchung einige Limitierungen auf. So war beispielsweise die Patientenzahl sehr klein und es fehlte eine Plazebokontrolle.

Bei der Interpretation der Studien zur allergischen Rhinitis ist mit Bezug auf die Urtikaria zu berücksichtigen, dass die Symptome beider Erkrankungen unterschiedlich sind. So spielen bei der allergischen Rhinitis u.a. Histaminrezeptoren an den Schleimdrüsen der

Nase eine große Rolle, deren pharmakologische Blockade eine Reduktion der Rhinorrhö bewirkt.[132] Im Gegensatz dazu spielen bei der Urtikaria vor allem die endothelialen Histaminrezeptoren eine Rolle, die eine Vasodilatation und Extravasation vermitteln und so zur Quaddelbildung führen. Entsprechend ist nicht ganz klar, inwieweit die Daten zu nsAH bei der allergischen Rhinitis auf die Urtikaria übertragen werden können.

Bei vergleichender Betrachtung stellt die vorliegende Arbeit die erste Studie dar, die die Wirksamkeit einer einmaligen Bedarfsmedikation eines nsAHs auf bereits bestehende Quaddeln untersucht. Die gewonnenen Ergebnisse stehen insgesamt im Gegensatz zu solchen, die im Setting der Dauertherapie erhoben wurden und die mehrheitlich eine Überlegenheit des Updosing demonstrieren konnten. Damit stellen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung eine wichtige Ergänzung zur bisherigen Studienlage dar, indem sie zeigen, dass eine Therapie mit nsAH in regulärer und auch in erhöhter Dosierung keine überzeugende Wirkung haben, wenn Symptome der Urtikaria bereits bestehen.

4.3 Methodik und Limitationen

In der vorliegenden Arbeit wurden die Hautveränderungen bei csU-Patienten erstmals mittels Thermographie, Volumetrie und DTLP im zeitlichen Verlauf und unter Therapie analysiert. Allerdings kamen diese drei Verfahren bereits in anderen klinischen Studien in der Dermatologie zum Einsatz. So haben Siebenhaar und Mitarbeiter bei Patienten mit Kälteurtikaria durch einen standardisierten Kältereiz Quaddeln induziert und diese mittels Thermographie und Volumetrie quantifiziert und verfolgt.[98] In einer weiteren Studie von dos Santos *et al.* zeigte sich die Photographie (DTLP) als Meßmethode zur Erfassung von Histamin-induzierten Quaddeln und deren Verlauf unter Therapie geeignet.[108,109]

Zwar wurde die Methodik der Thermographie, Volumetrie und DTLP bei Siebenhaar *et al.* und dos Santos *et al.* zur Messung induzierter Hautveränderungen beziehungsweise Quaddeln eingesetzt und nicht zur Erfassung spontan entstehender Läsionen wie im Rahmen der csU, jedoch haben letztere die gleiche Morphologie wie induzierbare Quaddeln. Entsprechend kann davon ausgegangen werden, dass die drei genannten Messverfahren bei der csU in gleicher Weise valide Ergebnisse liefern können und wurden aufgrund ihrer Objektivität als Read-out-Verfahren für die vorliegende Arbeit ausgewählt.

Tatsächlich demonstriert die vorliegende Studie, dass die oben genannten Methoden prinzipiell für die Erfassung von Läsionen der csU eingesetzt werden können. Allerdings müssen auch Limitierungen dieser Verfahren bedacht werden, die im Folgenden in Bezug auf die Studienergebnisse dargestellt werden.

Wie bereits beschrieben ist die csU durch eine spontane Quaddelbildung charakterisiert. Die Quaddeln können dabei einzeln, gruppiert oder in Form großflächiger oder konfluierender Muster auftreten. Theoretisch kann jede Hautpartie betroffen sein. Unter diesen Bedingungen kann es je nach Ausprägungsmuster schwierig sein, das gesamte betroffene Hautareal mittels Thermographie und Volumetrie zu beurteilen.

Die Thermographie ist ein hochsensitives Verfahren, das Oberflächentemperaturen erfasst. Bei der thermographischen Untersuchung menschlicher Haut werden deshalb relativ erhöhte Temperaturen der Hautoberfläche über Gefäßen sichtbar oder in Bereichen dünnerer Haut wie zum Beispiel den Körperbeugen. Aus diesem Grund wird die Thermographie u.a. auch im Bereich der Phlebologie und Angiologie zur Diagnostik verschiedener Gefäßstörungen eingesetzt. Aber auch Blutverteilungsänderungen, lokale Reaktionen der Hautgefäße oder hyperthermische Veränderungen der Haut können untersucht werden. Das kutane und subkutane Gefäßsystem wird von der Thermographie also immer mit erfasst. Dies führt zu Schwierigkeiten im Falle des Übereinanderliegens von Quaddeln und Gefäßen. In diesen Fällen ist die exakte thermographische Erfassung von Quaddeln nur eingeschränkt möglich.

Die Volumetrie erlaubt eine dreidimensionale Darstellung der Quaddeln. Als wichtigste Limitierung dieser Methode ist die technisch bedingte, maximale Aufnahmefeldgröße zu betrachten. Die meßbare Fläche ist maximal 40x30 mm groß und eignet sich damit nur für die Erfassung relativ kleiner Hautareale.[123] Im Rahmen unserer Studie war zwar ein Einsatz bei allen Patienten möglich, allerdings konnten immer nur solche Quaddeln für die Messung ausgewählt werden, die die vorgegebene Größe nicht überschritten. Es ist bislang aber unklar, ob sich Quaddeln unterschiedlicher Größe in ihrem Verlauf und Ansprechen auf eine Therapie unterscheiden.

Eine weitere Limitation der Studie könnte die relativ geringe Anzahl der Teilnehmer darstellen. Weil diese Arbeit eine explorative Untersuchung darstellt, wurde ein Patientenkollektiv von 30 Patienten vor Studienbeginn als wahrscheinlich ausreichend befunden. Ob eine größere Anzahl an Teilnehmern zu anderen Ergebnisse geführt hätte, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Es ist bekannt, dass bei etwa der Hälfte aller csU-Patienten durch die Therapie mit nsAH in der zugelassenen Dosierung keine ausreichende Linderung der Symptome erreicht werden kann.[103] Als Einschlusskriterium wurden nur csU-Patienten aufgenommen, die in der Vergangenheit auf eine Therapie mit nsAH ansprachen. Dieses könnte eine Limitierung der vorliegender Arbeit darstellen, weil csU-Patienten die ohnehin auf die zugelassene Standarddosierung ansprechen, möglicherweise von einer erhöhten Dosierung

nicht zusätzlich profitieren. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Therapie eines csU-Kollektivs, welches auf die Standarddosis refraktärer ist, zu anderen Ergebnissen geführt hätte.

4.4 Diskussion der Generalisierbarkeit der Ergebnisse

Für die klinische Relevanz einer Studie ist entscheidend, ob die Ergebnisse auf das Gesamtkollektiv aller csU-Patienten übertragen werden können. Die in der vorliegenden Studie untersuchte csU-Patientenpopulation gleicht in vielen Charakteristika jener anderer Untersuchungen zur Gesamtpopulation der csU-Patienten.[103,133] So waren knapp 60 % der randomisierten Patienten weiblich (16 von 29 Patienten) und für das Alter zeigte sich ein arithmetischer Mittelwert von etwa 40 Jahren bei einer Spanne von 21 bis 65 Jahren. Das durchschnittliche Alter betrug für den 5 mg DL Studienarm 43 Jahre, jenes der Patienten der 20 mg DL Behandlungsgruppe 41 Jahre. In einer kürzlich publizierten Studie von Maurer *et al.* wurde ein Altersgipfel der csU zwischen 20 und 40 Jahren beschrieben.[103] Die Studienpopulation der vorliegenden Arbeit ist damit im Hinblick auf diesen Parameter für die csU als repräsentativ zu betrachten.

Nach randomisierter Verteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen überwogen die Frauen in der 5 mg DL Gruppe, wohingegen die Männer in der 20 mg DL Gruppe dominierten. Es wurde durch mehrere Studien gezeigt, dass Frauen etwa doppelt so häufig wie Männer von einer csU betroffen sind.[103] Ob die zufällig per Randomisierung entstandene, nicht dem Gesamtkollektiv aller csU-Patienten entsprechende Geschlechtsverteilung in der vorliegenden Arbeit einen Einfluß auf die Generalisierbarkeit der Ergebnisse hat, ist unklar. Bislang sind bezüglich des Therapieansprechens jedoch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei csU-Patienten identifiziert worden.

Zur Charakterisierung der Krankheitsaktivität der Studienpopulation wurden zwei standardisierte Methoden angewendet. Mittels UAS und VAS wurden die täglichen Symptome, Quaddeln und Juckreiz, über 7-10 Tage von allen Patienten dokumentiert. Dabei handelt es sich um validierte outcome Parameter,[3,60] um Krankheitsaktivität und Therapieansprechen bei csU-Patienten zu erfassen. Der UAS zeigt einen ähnlichen Mittelwert in beiden Behandlungsgruppen (22,5 für die 5 mg DL Gruppe und 19,6 für die 20 mg DL Gruppe). In beiden Gruppen streuten die Werte in etwa gleich stark (von 1 bis 40 und 4 bis 35). Das bedeutet, dass die Teilnehmer interindividuell sehr unterschiedliche Krankheitsaktivitäten aufwiesen, die Zusammensetzung in beiden untersuchten Gruppen aber prinzipiell ähnlich war. Sowohl die durchschnittliche Krankheitsaktivität, als auch die

breite interindividuelle Streuung der Werte sind typisch für die csU.[103]

4.5 Offene Fragen

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung ergeben sich eine Reihe interessanter und wichtiger Fragen, die es in zukünftigen Studien zu beantworten gilt.

1. Zukünftige Studien sollten überprüfen, ob das Ergebnis von DL auf andere nsAH übertragbar ist. Die Ergebnisse von Staevska *et al.*[100] lassen vermuten, dass Unterschiede zwischen verschiedenen nsAH bestehen. Ideal wären dabei Studien, in denen verschiedene nsAH parallel und vergleichend untersucht werden.

2. Ein wichtiger Aspekt stellt möglicherweise der Einnahmezeitpunkt der Bedarfsmedikation nach Symptombeginn dar. In der vorliegenden Arbeit lag der Einnahmezeitpunkt relativ spät nach Symptombeginn, da die Patienten für die objektive Messung erst in das Studienzentrum kommen mussten. Es stellt sich entsprechend die Frage, ob bei einem früheren Einnahmezeitpunkt nicht doch eine Wirksamkeit gefunden werden kann. Offen bleibt also bislang, ob und wie stark sich der Einnahmezeitpunkt der Medikation auf den Symptomrückgang auswirkt. Demzufolge wäre zu prüfen, ob eine Bedarfsmedikation bei sehr frühem Einnahmezeitpunkt doch wirksam ist und ein Updosing einen zusätzlichen Nutzen in diesem Setting erbringen kann.

3. Die Einnahmedauer der Bedarfsmedikation könnte Auswirkungen auf die Wirksamkeit von nsAH haben. Wie sich die Wirksamkeit einer Bedarfsmedikation von Antihistaminika gegenüber der kontinuierlichen Medikation bei längerfristigem (nicht nur einmaligem) Einsatz, z.B. über 2-4 Wochen verhält, bleibt offen und sollte in zukünftigen Studien geklärt werden.

4. Unwirksamkeit von Antihistaminika in der Eigenanamnese war in der vorliegenden Studie ein Ausschlusskriterium. Entsprechend wäre zu prüfen, ob sich ein Updosing von antihistaminischer Bedarfsmedikation als wirksam erweist, wenn die Studienpopulation auf jene Patienten begrenzt wird, bei denen die zugelassene Antihistaminikadosis keinen Effekt zeigt.

5. Die vorliegende Studie hat nur Patienten mit csU untersucht. Entsprechend wäre es interessant zu überprüfen, ob die Bedarfsmedikation mit nsAH bei anderen Formen der chronischen Urtikaria (d.h. den induzierbaren Urtikariaformen wie physikalische Urtikarien oder der cholinergischen Urtikaria) wirksam ist.

6. In der vorliegender Arbeit wurden nur objektive Parameter erfasst. Interessanterweise scheinen nsAH eine besonders gute Wirksamkeit auf den begleitenden, histamininduzierten Pruritus bei csU zu haben. Juckreiz wurde aufgrund der fehlenden Objektivierbarkeit in der vorliegenden Studie nicht erfasst. Entsprechend wäre interessant zu prüfen, ob fehlende Wirksamkeit der bedarfsgesteuerten nsAH-Einnahme auch für die Reduktion des Juckreizes gilt.

4.6 Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser klinischen Studie, dass die Wirkung von DL als Bedarfsmedikation bei der csU gering ist, wenn die Symptome bereits bestehen. Dieses war bislang unzureichend untersucht. Derzeit geben die Leitlinien keine eindeutige Empfehlung für den Einnahmemodus von nsAH bei der csU. In der klinischen Praxis neigen viele Patienten und auch Ärzte aufgrund der schwankenden Symptomatik der csU dazu, Antihistaminika nur bei Bedarf einzunehmen beziehungsweise zu empfehlen. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass dieser Behandlungsansatz nicht sinnvoll zu sein scheint. Alternativ sollte eher eine feste, tägliche Therapie der Beschwerden bevorzugt werden. Der Nutzen dieser Therapiestrategie konnte in der Vergangenheit bereits in vielen hochwertigen, kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung keine Überlegenheit der vierfachen Dosis gegenüber der Standarddosierung von 5 mg DL. Entsprechend scheint auch von einer hochdosierten Bedarfsmedikation mit nsAH keine Wirksamkeit auf bereits bestehende Beschwerden der csU zu erwarten zu sein.

Kapitel 5

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung und Fragestellung

Die Behandlung mit nicht-sedierenden Antihistaminika (nsAH) ist bislang die einzige zugelassene Therapieoption für Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria (csU). Allerdings spricht selbst bei kontinuierlicher Einnahme in der zugelassenen Dosierung nur etwa die Hälfte aller Betroffenen ausreichend an. In der klinischen Realität kommt hinzu, dass viele Patienten aufgrund der schwankenden Symptomatik ihre nsAH nur bei Bedarf einnehmen und keinen festen, täglichen Einnahmemodus befolgen. Ob sich dies negativ auf die Wirksamkeit der Therapie bei csU auswirkt war bislang kaum untersucht und weitgehend unklar.

Ziel und Methoden

Hauptziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob eine Therapie der csU mit einem nsAH in vierfach erhöhter Dosierung (20 mg Desloratadin) jener mit der zugelassenen Standarddosierung (5 mg Desloratadin) im Setting der bedarfsgesteuerten Therapie überlegen ist. Dazu wurde das Design einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie mit Parallelgruppendesign gewählt. Bei insgesamt 29 csU-Patienten wurden Anzahl und Eigenschaften gerade entstandener Quaddeln einmal ohne Behandlung und einmal mit Behandlung über jeweils fünf Stunden mit objektiven Messmethoden quantitativ erfasst, verfolgt und analysiert.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen zum ersten Mal dass eine Einnahme der zugelassenen Dosierung von Desloratadin bei Bedarf keine bedeutsame Wirkung auf bereits bestehende Quaddeln bei der csU aufweist. Zudem kann demonstriert werden, dass eine Hochdosierung von Desloratadin auf das Vierfache (20 mg) ebenfalls keinen bedeutenden Effekt auf bestehende Urticae hat. Auch im direkten Vergleich war eine vierfache Erhöhung der zugelassenen Dosis nicht überlegen.

Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse demonstrieren, dass die bedarfsgesteuerte Einnahme von Desloratadin in der zugelassenen und auch in erhöhte Dosierung bei der csU nicht ausreichend wirksam zu sein scheint. Entsprechend sollte ein präventiver, täglicher, fester Einnahmemodus bevorzugt werden. Offen ist, ob sich die Ergebnisse dieser Arbeit auch auf andere nsAH übertragen lassen, da sich verschiedene nsAH in ihrer Pharmakodynamik unterscheiden. Insgesamt scheint das Setting der Bedarfsmedikation aber nicht gut geeignet zu sein, um verschiedene therapeutische Optionen bei der csU zu vergleichen.

ABSTRACT

Background

Treatment with non-sedating antihistamines (nsAH) is currently the only licensed treatment option for patients with chronic spontaneous urticaria (csU). Yet only half of the csU patients respond adequately to this therapy when administered continuously. Daily practice suggests that due to the fluctuating pathology many patients tend to take their medication if needed rather than on continuously. Whether this approach of the treatment may influence negatively its efficaciousness has not been clear.

Aim and Methods

The main objective of the present study is to explore if the effects of 20 mg desloratadine (DL), i.e. four time more than the licensed amount, outmatch those of 5 mg DL taken as needed.

The double-blind trial was performed on 29 randomized patients with csU. The number and the characteristics of newly formed wheals were studied with and without treatment for five hours by the means of different objective measures.

Results

The findings of the study show for the first time, that the therapy with the standard dose of 5 mg DL as a single dose given on demand by existing wheals was not effective reducing the symptoms. The same results have been found for the 20 mg DL using the same setting. There was no difference between the treatment with 5 mg and that with 20 mg DL to be found.

Conclusions

In summary, the findings of this clinical trial demonstrate that the effect of H 1-antihistamines on existing wheals (treatment on demand) in standard dose as well as in fourfold dose seems to be low, if not absent. The proactive and preventive treatment strategic approach of the csU should thus be recommended. It still remains unclear, if this results can apply for all nsAH. However it seems that on demand therapy is not a convincing approach to analyse different therapeutic strategies in csU.

Key Words

antihistamine, chronic spontaneous urticaria, clinical trial, desloratadine, objective measures, on demand, treatment.

Literaturverzeichnis

[1] Maurer M, Staubach P. *Urtikaria: 100 Fragen - 100 Antworten*. Akademos Wissenschaftsverlag GmbH, 2006.

[2] Czarnetzki BM. *Urticaria*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1986.

[3] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA^{2}LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; **64**:1417–26.

[4] Haas N, Toppe E, Henz BM. Microscopic morphology of different types of urticaria. *Arch Dermatol* 1998; **134**:41–6.

[5] Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int arch of all and immunol* 1998; **115**:210–4.

[6] Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; **332**:1767–72.

[7] Weller K, Altrichter S, Ardelean E, et al. Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact. *Hautarzt* 2010; **61**:750–7.

[8] Sheldon JM, Mathews KP, Lovell RG. The vexing urticaria problem: present concepts of etiology and management. *J Allergy* 1954; **25**:525–60.

[9] Swinny B. The atopic factor in urticaria. *South Med J* 1941; **34**:855–8.

[10] Gaig P, Olona M, Lejarazu DM, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; **14**:214–20.

[11] Hermann-Kunz E. Incidence of allergic diseases in East and West Germany. *Gesundheitswesen* 1999; **61**:100–5.

[12] Bakke P, Gulsvik A, Eide GE. Hay fever, eczema and urticaria in southwest Norway. Lifetime prevalences and association with sex, age, smoking habits, occupational airborne exposures and respiratory symptoms. *Allergy* 1990; **45**:515–22.

[13] Zuberbier T, Balke M, Worm M, et al. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010; **35**:869–73.

[14] Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. Alergológica 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; **19 Suppl 2**:21–6.

[15] Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Brit J Dermatol* 1998; **138**:635–8.

[16] Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, et al. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007; **34**:294–301.

[17] Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, et al. Chronic urticaria. Evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. *Int J Dermatol* 1991; **30**:381–6.

[18] Small P, Barrett D, Biskin N, et al. Chronic urticaria and angioedema. *Clin Allergy* 1982; **12**:131–6.

[19] Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, , et al. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; **45**:387–91.

[20] Barlow RJ, Warburton F, Watson K, et al. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993; **29**:954–8.

[21] van der Valk PGM, Moret G, Kiemeney LALM. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Brit J Dermatol* 2002; **146**:110–3.

[22] Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Brit J Dermatol* 1981; **104**:369–81.

[23] Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-Fcepsilon RI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999; **40**:443–50.

[24] Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, et al. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Brit J Dermatol* 1969; **81**:588–97.

[25] Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004; **59**:869–73.

[26] Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, et al. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995; **75**:484–7.

[27] Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007; **87**:196–205.

[28] Zuberbier T. The role of allergens and pseudoallergens in urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001; **6**:132–4.

[29] Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, et al. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010; **65**:78–83.

[30] Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000; **55**:306–8.

[31] Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; **109**:343–8.

[32] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA^{2}LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; **64**:1427–43.

[33] Wedi B, Raap U, Wieczorek D, et al. Infections and chronic spontaneous urticaria. a review. *Hautarzt* 2010; **61**:758–64.

[34] Cribier B. Urticaria and hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; **30**:25–9.

[35] Leiste A, Skaletz-Rorowski A, Venten I, et al. Urticaria associated with Norovirus infection: report of two cases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; **6**:563–5.

[36] Trachsel C, Pichler WJ, Helbling A. Importance of laboratory investigations and trigger factors in chronic urticaria. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; **129**:1271–9.

[37] Giacometti A, Cirioni O, Antonicelli L, et al. Prevalence of intestinal parasites among individuals with allergic skin diseases. *J Parasitol* 2003; **89**:490–2.

[38] Ronellenfitsch U, Bircher A, Hatz C, et al. Parasites as a cause of urticaria. Helminths and protozoa as triggers of hives? *Hautarzt* 2007; **58**:133–4, 136–41.

[39] Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; **4**:387–96.

[40] Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, et al. The effect of antibiotic therapy for patients infected with Helicobacter pylori who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003; **49**:861–4.

[41] Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *J Gastroenterol* 2004; **39**:827–30.

[42] Morales JEG. Corellation between chronic idiopathic urticaria and infections due to H.Pylori. *Rev Alerg Mex* 2005; **52**:179–82.

[43] Magen E, Mishal J, Schlesinger M, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter* 2007; **12**:567–71.

[44] Yadav MK, Rishi JP, Nijawan S. Chronic urticaria and Helicobacter pylori. *Indian J Med Sci* 2008; **62**:157–62.

[45] Abdou AG, Elshayeb EI, Farag AGA, et al. Helicobacter pylori infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies. *Int J Dermatol* 2009; **48**:464–9.

[46] Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria–which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; **5**:22–9.

[47] Froughtman R. Infectious urticaria of dental origin. *Med Esp* 1951; **25**:101–4.

[48] Resch CA, Evans RR. Chronic urticaria and dental infection. *Cleve Clin Q* 1958; **25**:147–50.

[49] Shelley WB. Urticaria of nine year's duration cleared following dental extraction. a case report. *Arch Dermatol* 1969; **100**:324–5.

[50] Sonoda T, Anan T, Ono K, et al. Chronic urticaria associated with dental infection. *Brit J Dermatol* 2001; **145**:516–8.

[51] Tanphaichitr K. Chronic urticaria associated with bacterial infection. A case of dental infection. *Cutis* 1981; **27**:653–6.

[52] Unger AH. Chronic urticaria. Association with dental infections. *South Med J* 1960; **53**:178–81.

[53] Büchter A, Kruse-Lösler B, Joos U, et al. Odontogenic foci-possible etiology of urticaria? *Mund Kiefer Gesichtschir* 2003; **7**:335–8.

[54] Goga D, Vaillant L, Pandraud L, et al. The elimination of dental and sinusal infectious foci in dermatologic pathology. A double-blind study in 27 cases confined to chronic urticaria. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1988; **89**:273–5.

[55] Grattan CE, Francis DM, Hide M, et al. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; **21**:695–704.

[56] Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; **328**:1599–604.

[57] Fiebiger E, Maurer D, Holub H, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 1995; **96**:2606–12.

[58] Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, et al. EAACI/GA^{2}LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; **64**:1256–68.

[59] Staubach P, Onnen K, Vonend A, et al. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology (Basel)* 2006; **212**:150–9.

[60] Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008; **63**:777–80.

[61] Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **113**:134–40.

[62] Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, et al. Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112**:212–3.

[63] Engin B. Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2008; **22**:481–6.

[64] Cassano N, d'Argento V, Filotico R, et al. Low-dose dapsone in chronic idiopathic urticaria: preliminary results of an open study. *Acta dermatologica* 2005; **85**:254–5.

[65] Saini S, Rosen KE, Hsieh H, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H_1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **128**:567–73.

[66] Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **128**:202–9.e5.

[67] Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, et al. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996; **76**:295–7.

[68] Kreutner W, Hey JA, Anthes J, et al. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H_1 receptor antagonist. 1st communication: receptor selectivity, antihistaminic activity and antiallergenic effects. *Arzneimittelforschung* 2000; **50**:345–52.

[69] Anthes JC, Richard C, West RE. Functional characterization of desloratadine and other antihistamines in human H_1 receptors. *Allergy* 2000; **55**:Abstract 994.

[70] Henz BM. The pharmacologic profile of desloratadine: a review. *Allergy* 2001; **56 Suppl 65**:7–13.

[71] Ring J, Hein R, Gauger A. Desloratadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 2001; **56 Suppl 65**:28–32.

[72] Kreutner W, Hey J, Chiu P, et al. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H_1 receptor antagonist. 2nd communication: lack of central nervous system and cardiovascular effects. *Arzneimittelforschung* 2000; **50**:441–8.

[73] Vuurman E, Rikken G, Muntjewerff N, et al. Effects of desloratadine, diphenhydramine, and placebo on driving performance and psychomotor performance measurements. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; **60**:307–13.

[74] McClellan K, Jarvis B. Desloratadine. *Drugs* 2001; **61**:789–96; 797.

[75] Kleine-Tebbe J, Josties C, Frank G. Inhibition of IgE- and non-IgE-mediated histamine release from human basophil leukocytes in vitro by a histamine H_1-antagonist, desethoxycarbonyl-loratadine. *J Allergy Clin Immunol* 1994; **93**:494–500.

[76] Genovese A, Patella V, Crescenzo GD, et al. Loratadine and desethoxylcarbonyl-loratadine inhibit the immunological release of mediators from human Fc epsilon RI+ cells. *Clin Exp Allergy* 1997; **27**:559–67.

[77] Lippert U, Möller A, Welker P, et al. Inhibition of cytokine secretion from human leukemic mast cells and basophils by H_1- and H_2-receptor antagonists. *Exp Dermatol* 2000; **9**:118–24.

[78] Lippert U, Krüger-Krasagakes S, Möller A, et al. Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H_1-antagonist decarboethoxy-loratadine and dexamethasone by human mast and basophilic cell lines. *Exp Dermatol* 1995; **4**:272–6.

[79] Molet S, Gosset P, Lasalle P, et al. Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxyloratadine on histamine-induced activation of endothelial cells. *Clin Exp Allergy* 1997; **27**:1167–74.

[80] Vignola AM, Crampette L, Mondain M. Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxyloratadine on expression of ICAM-1 and HLA-DR by nasal epithelial cells. *Allergy* 1995; **50**:200–3.

[81] Lebel B, Bousquet J, Czarlewsky W, et al. Loratadine reduces RANTES release by an epithelial cell line. *J Allergy Clin Immunol* 1997; **99**:Abstract 1802.

[82] Scharf M, Kay G, Rikken G, et al. Desloratadine has no effect on weak fulness of psychomotor performance. *Allergy* 2000; **63**:Abstract 1001.

[83] Paris DG, Parente TF, Bruscheta HR, et al. Torsades de pointes induced by erythrommycin and terfenadine. *J Emerg Med* 1994; **12**:636–8.

[84] Zimmermann M, Duruz H, Guinand O. Torsades de pointes after treatment with terfenadine and ketokonazole. *Eur Heart J* 1992; **13**:1002–3.

[85] Yap YG, Camm AJ. Arrhytmogenyc mechanisms of non-sedanting antihistamines. *Clin Exp Allergy* 1999; **29**:174–81.

[86] Herron JM, Padhi D, Afrime MB. Desloratadine demonstrates dose proportionality/linear pharmacokinetics in healty adults. *Allergy* 2000; **55**:Abstract 955.

[87] Marino M, Gulpe P, Herron JM. Lack of electrocardiographic effects of multiple high doses of desloratadine. *Allergy* 2000; **55**:Abstract 999.

[88] Banfield C, Rosenberg M, Cohen A. Race and gender do not affect the multiple dose pharmacokinetics and safety of desloratadine. *Allergy* 2000; **55**:Abstract 991.

[89] Gupta S, Padhi D, Banfield C. The oral bioavailability of desloratadine is unaffected by food. *Allergy* 2000; **55**:Abstract 959.

[90] Afrime MB, Banfield C, Gulpe P. Lack of electrochardiographic effects when desloratadine and ketoconazole are combined. *Allergy* 2000; **55**:Abstract 992.

[91] Gulpe P, Banfield C, Statkevich P. Lack of electrochardiographic interaction between desloratadine and erythromicyn. *Allergy* 2000; **55**:Abstract 989.

[92] Ring J, Hein R, Gauger A, et al. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int. J Dermatol* 2001; **40**:72–6.

[93] Monroe E, Finn A, Patel P, et al. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; **48**:535–41.

[94] Lachapelle JM, Decroix J, Henrijean A, et al. Desloratadine 5 mg once daily improves the quality of life of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; **20**:288–92.

[95] Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, et al. Quality of life in adults with chronic idiopathic urticaria receiving desloratadine: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; **22**:87–93.

[96] Kim H, Lynde C. Impact of desloratadine on symptoms and Quality of Life in Subjects with Chronic Idiopathic Urticaria: A Multicenter, Practice-based Study. *Arch Drug Inf* 2008; **1**:63–9.

[97] Potter PC, Kapp A, Maurer M, et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients. *Allergy* 2009; **64**:596–604.

[98] Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**:672–9.

[99] Giménez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; **23**:1088–91.

[100] Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **125**:676–82.

[101] Weller K, Ziege C, Staubach P, et al. H_1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects – a retrospective survey study. *PLoS ONE* 2011; **6**:e23931.

[102] Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, et al. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 2009; **64**:605–12.

[103] Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA^{2}LEN task force report. *Allergy* 2011; **66**:317–30.

[104] Weller K, Schoepke N, Krause K, et al. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres - results of an expert survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; **doi**:10.1111/j.1468–3083.2011.04387.x. Epub ahead of print.

[105] Weller K, Viehmann K, Bräutigam M, et al. Management of chronic spontaneous urticaria in real life - in accordance with the guidelines? a cross-sectional physician-based survey study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; **doi**:10.1111/j.1468–3083.2011.04370.x. Epub ahead of print.

[106] Baiardini I, Pasquali M, Braido F, 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**:1073–8.

[107] Lennox RD, Leahy MJ. Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; **93**:142–6.

[108] dos Santos RV, Titus RG, Lima HC. Objective evaluation of skin prick test reactions using digital photography. *Skin Res Technol* 2007; **13**:148–53.

[109] dos Santos RV, Mlynek A, Lima HC, et al. Beyond flat weals: validation of a three-dimensional imaging technology that will improve skin allergy research. *Clin Exp Dermatol* 2008; **33**:772–5.

[110] Stüttgen G, Flesch U, Siebel T. Development of erythema in thermographic images. *Hautarzt* 1981; **32**:622–8.

[111] Stüttgen G, Flesch U. *Dermatologische Thermographie*. Weinheim; Deerfield Beach, Florida; Basel: Edition Medizin, 1984.

[112] Issing K, Weiler EM, Krause W, et al. Physical, physiological, diagnostic and therapeutic aspects of thermography in clinical dermatology. *Z Hautkr* 1985; **60**:1506, 1511–6, 1521–2.

[113] Hanau A, Stücker M, Gambichler T, et al. Noninvasive diagnosis of skin functions. *Hautarzt* 2003; **54**:1211–23.

[114] Park HJ, Nah JS, Zhang HY, et al. Digital infrared thermographic imaging in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Korean Med Sci* 1998; **13**:291–4.

[115] Kim YC, Bahk JH, Lee SC, et al. Infrared thermographic imaging in the assessment of successful block on lumbar sympathetic ganglion. *Yonsei Med J* 2003; **44**:119–24.

[116] di Carlo A. Thermography and the possibilities for its applications in clinical and experimental dermatology. *Clin Dermatol* 1995; **13**:329–36.

[117] de Weck AL, Derer T, Bähre M. Investigation of the anti-allergic activity of azelastine on the immediate and late-phase reactions to allergens and histamine using telethermography. *Clin Exp Allergy* 2000; **30**:283–7.

[118] Larbig M, Burtin B, Martin L, et al. Facial thermography is a sensitive tool to determine antihistaminic activity: comparison of levocetirizine and fexofenadine. *Brit J Clin Pharmacol* 2006; **62**:158–64.

[119] Jacobi U, Chen M, Frankowski G, et al. In vivo determination of skin surface topography using an optical 3D device. *Skin Res Technol* 2004; **10**:207–14.

[120] Jaspers S, Hopermann H, Sauermann G, et al. Rapid in vivo measurement of the topography of human skin by active image triangulation using a digital micromirror device. *Skin Res Technol* 1999; **5**:195–207.

[121] Levy JL, Pons F, Agopian L, et al. Subjective Evaluation and Objective Measurement Methods in Cosmetic Dermatology. *Med Laser Appl* 2004; **19**:223–9.

[122] Tanzi EL, Alster TS. Comparison of a 1450-nm diode laser and a 1320-nm Nd:YAG laser in the treatment of atrophic facial scars: a prospective clinical and histologic study. *Dermatol Surg* 2004; **30**:152–7.

[123] Brockmann G. *Evaluation der Anwendbarkeit und Genauigkeit unterschiedlicher Scansysteme in der Medizin*. Dissertation Fakultät der Menizin der Technischen Universität Munchen, 2005.

[124] Friedman PM, Skover GR, Payonk G, et al. 3D in-vivo optical skin imaging for topographical quantitative assessment of non-ablative laser technology. *Dermatol Surg* 2002; **28**:199–204.

[125] Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T, et al. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Dermatol* 2007; **17**:223–8.

[126] Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, et al. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients. *Brit J Dermatol* 2007; **157**:803–4.

[127] Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol* 2007; **32**:34–8.

[128] Ciprandi G, Passalacqua G, Mincarini M, et al. Continuous versus on demand treatment with cetirizine for allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; **79**:507–11.

[129] Ciprandi G, Tosca M, Passalacqua G, et al. Long-term cetirizine treatment reduces allergic symptoms and drug prescriptions in children with mite allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; **87**:222–6.

[130] Canonica GW, Fumagalli F, Guerra L, et al. Levocetirizine in persistent allergic rhinitis: continuous or on-demand use? A pilot study. *Curr Med Res Opin* 2008; **24**:2829–39.

[131] Dizdar EA, Sekerel BE, Keskin O, et al. The effect of regular versus on-demand desloratadine treatment in children with allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; **71**:843–9.

[132] Thurmond RL. *Histamine in Inflammation*. Landes Bioscience and Springer Science, 2010.

[133] Grob JJ, Lachapelle JM. Non-sedating antihistamines in the treatment of chronic idiopathic urticaria using patient-reported outcomes. *Curr Med Res Opin* 2008; **24**:2423–8.

DANKSAGUNG

Es ist mir ein wichtiges Anliegen, mich bei all jenen zu bedanken, die zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Marcus Maurer, der mir ermöglichte, die Promotion unter seiner Betreuung zu verwirklichen. Ich danke ihm für die Überlassung des Themas, seine unermüdliche und motivierende Betreuung sowie die vielen konstruktiven Diskussionen.

Herrn Dr. Karsten Weller möchte ich für die freundliche Betreuung während der Durchführung der Studie, für die ständige Ansprechbarkeit und hilfreichen Ratschläge bei der Erstellung der Dissertation sowie für die Hilfe bei der Revision dieser Arbeit bedanken.

Weiter möchte ich der gesamten Arbeitsgruppe Maurer für die große Hilfsbereitschaft danken, speziell bei Julia Trosien und Dr. med. Nicole Schoepke.

Prof. Dr. Peter Martus und Frau Marina Knoll möchte ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danken.

Andre Schober und Ulrich Gourdet danke ich herzlich für die Hilfe bei der Sprachkorrektur dieser Arbeit.

Mein Dank gebührt auch den zahlreichen freiwilligen Studienpatienten, die diese Dissertation erst möglich gemacht haben.

Schließlich gilt mein herzlichster Dank meinen Eltern und meiner Großmutter für ihre ständige und uneingeschränkte Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung. Auch meinem Lebensgefährte Radu möchte ich ganz besonders danken, da er mich nicht nur während des Promotionsverfahrens sondern auch während meines gesamten beruflichen Lebens und darüber hinaus unterstützt, motiviert und mir stets Geduld und Zuspruch entgegenbringt.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

„Ich, Elena Angelica Ardelean, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *“Untersuchung der Wirksamkeit von 20 mg Desloratadin im Vergleich zur Standarddosierung von 5 mg als einmalige Bedarfsmedikation bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria”* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

DATUM: Unterschrift:

PUBLIKATIONSLISTE

1. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus M, Zuberbier T and Maurer M. *Can on demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-bilnd, randomized, single dose study*, Acta Derm Venereol. 2012 Oct 11; **doi:**: 10.2340/000-15555-1434.
2. Mlynek A, dos Santos RV, Ardelean E, Weller K, Magerl M, Church M, Maurer M. *A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermographism*, Clin Exp Dermatol. 2013 Jun;38(4):360-6; quiz 366. **doi:**: 10.1111/ced.12107.
3. Weller K, Schoepke N, Krause K, Ardelean E, Bräutigam M and Maurer M. *Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres - results of an expert survey*, J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; **doi:**10.1111/j.1468-3083.2011.04387.x. Epub ahead of print
4. Krause K, Ardelean E, Keßler B, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Worm M, Zuberbier T and Maurer M. *Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy*, Allergy 2010; **65:**1494–5.
5. Maurer M, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K and Zuberbier T. *Therapeutic alternatives for antihistamine-refractory urticaria*, Hautarzt 2010; **61:**765–9.
6. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Keßler B, Krause K, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Zuberbier T and Maurer M. *Anti-Immunoglobulin E Treatment of Patients with Recalcitrant Physical Urticaria*, Int arch allergy immunol 2010; **154:**177–180.
7. Weller K, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F and Maurer M. Chronic urticaria. *Prevalence, course, prognostic factors and impact*, Hautarzt 2010; **61:**750–7.
8. Krause K, Degener F, Altrichter S, Ardelean E, Kalogeromitros D, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K and Maurer M. *Cold-induced urticaria and angioedema.*

Classification, diagnosis and therapy, Hautarzt 2010; **61:**743–9.

9. Magerl M, Staubach P, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Metz M, Weller K, and Maurer M. *Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab*, J Allergy Clin Immunol 2010; **126:**665–6.
10. Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M and Metz M. *Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy*, Allergy 2008; **63:**1563 –5.

LEBENSLAUF

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