

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

DISSERTATION

Antihistamine updosing reduces disease activity in difficult-to-treat
cholinergic urticaria patients

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katja Koch (geb. Wosny)

aus Neubrandenburg

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

I	Abstrakt in Deutsch und Englisch	3-5
II	Eidesstattliche Versicherung + ausführliche Anteilserklärung	6-7
III	Auszug aus der <i>Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)</i>	8-9
IV	Publikationsdruck	10-11
V	Lebenslauf	35
VI	Publikationsliste	36
VII	Danksagung	37

I Abstrakt in Deutsch und Englisch

Abstract

Background:

Second-generation antihistamines (sgAHs) are the first-line treatment for cholinergic urticaria (CholU), a common form of inducible urticaria. Many patients, however, remain symptomatic with licensed doses of sgAHs. In these subjects, increasing the dose up to fourfold is recommended, although there is little published evidence to support this. One reason is the lack of suitable and specific outcome measures.

Methods:

We assessed the efficacy of sgAH up dosing in 28 CholU patients refractory to standard dosed sgAHs. All patients discontinued their current treatment for 7 days (baseline) and were then treated for 7 to 28 days (mean \pm SD: 9.8 \pm 4.9 days) with a sgAH dosed fourfold the licensed dose (treatment phase). Changes in disease activity were assessed with diary-based symptom scores including the CholUAS7. Additional outcome measures were whealing and itch intensity after provocation (puls-controlled ergometry, PCE), provocation thresholds, as well as health-related quality-of-life impairment (DLQI).

Results:

Treatment with sgAHs at fourfold the licensed dose resulted in a significant reduction of disease activity (CholUAS7: -41%, $p=0.01$). Provocation-induced urticaria activity and quality-of-life impairment also decreased, but not significantly (PCE: -13%, $p=0.08$; DLQI: -22%, $p=0.09$). PCE trigger threshold levels were unchanged. 35.7% of all CholU patients showed a reduction of their CholUAS7 by more than 50%. Only one patient showed complete response ($\geq 90\%$ improvement).

Conclusion:

SgAH up dosing is effective in CholU patients refractory to standard doses. However, complete response is rare and there is a need for more effective treatment options for CholU.

Abstrakt

Einleitung:

Antihistaminika der 2. Generation (sgAH) sind das Mittel der Wahl zur Behandlung der cholinergischen Urtikaria (CholU), einer speziellen Form der chronischen induzierbaren Urtikaria. Eine Vielzahl der CholU-Patienten leidet unter den charakteristischen Symptomen der Krankheit trotz Antihistaminika-Therapie in zugelassener Dosierung. In diesen Fällen empfiehlt die aktuelle Leitlinie, die Dosis auf die vierfache Tagesdosis zu steigern, obgleich hierzu bislang wenige Studien vorliegen. Eine Ursache dessen ist der Mangel an geeigneten und spezifischen Parametern zur Erfassung und Verlaufsbeobachtung der Krankheitsaktivität in derartigen Studien.

Methodik:

Wir untersuchten die Wirksamkeit von sgAHs in vierfach erhöhter Dosis bei 28 CholU-Patienten, welche bisher refraktär auf die zugelassene Standarddosis reagierten. Alle Patienten unterbrachen ihre bisherige Behandlung für 7 Tage (Baselinephase) und wurden anschließend mit der vierfachen Dosis der bisherigen Medikation für 7 bis 28 Tage (mean \pm SD: 9.8 \pm 4.9 Tage) behandelt (Behandlungsphase). Veränderungen hinsichtlich der Krankheitsaktivität wurden mit Hilfe von tagebuchbezogenen Bewertungsscores einschließlich des CholUAS7-Scores erfasst und beurteilt. Ergänzend wurde die Intensität des Quaddelns und des Juckreizes nach Provokation (Puls-kontrollierte Ergometrie, PCE), der Schwellenwert bis zum Symptombeginn unter Provokation, sowie die Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) beurteilt.

Ergebnisse:

Die Behandlung der CholU-Patienten mit der vierfachen Tagesdosis führte zu einer signifikanten Verringerung der Krankheitsaktivität (CholUAS7: -41%, $p=0,01$). Zudem verbesserten sich die durch Provokation bedingte Quaddelsymptomatik und Lebensqualität, jedoch nicht statistisch signifikant (PCE: -13%, $p=0.08$; DLQI: -22%, $p=0.09$). Die PCE Schwellenwerte blieben unverändert. 35.7% aller CholU-Patienten zeigten eine Reduktion des CholUAS7 um mehr als 50%. Lediglich ein Patient zeigte eine vollständige Symptomkontrolle ($\geq 90\%$ Verbesserung).

Schlussfolgerung:

Die Erhöhung der sgAH-Dosis bei CholU-Patienten, die auf die Standarddosis der sgAHs refraktär reagierten, verbessert signifikant die Symptomkontrolle. Ein vollständiges Ansprechen im Sinne einer Symptombefreiheit ist äußerst selten, sodass es notwendig ist, nach weiteren effektiven Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der CholU zu forschen.

II Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katja Koch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Antihistamine updosing reduces disease activity in difficult-to-treat cholinergic urticaria patients** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum 23.06.2016

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Antihistamine updosing reduces disease activity in difficult-to-treat cholinergic urticaria patients

Accepted for publication on 23-May-2016

The Journal of Allergy and Clinical Immunology- JACI-D-15-01674R1

K Wosny¹; K Weller¹, MD; A Werner², MD; M Maurer¹, MD; S Altrichter¹, MD;
¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Dermatology and Allergy, Berlin, Germany

²Department for Physiology, Center of Space Medicine, CharitéCrossOver CCO,
Charité - Universitätsmedizin, Berlin, Germany

An Eides statt wird versichert, dass ich, Katja Koch, im Rahmen der oben genannten Publikation, nach Übernahme des Themas durch meinen Doktorvater, in der Vorbereitung, Planung, Durchführung und Auswertung der Studie und deren Ergebnisse eingebunden war. Als eigenständiger Anteil meiner Arbeit sind insbesondere die Rekrutierung der Patienten zur Studie, sowie die Durchführung des praktischen Teils der Studie (Überwachung der Erhebung ergometrischer Daten, Führung der Patienten) zu nennen.

Nach Erhalt der durch die Co-Autoren gelieferten und verfeinerten statistischen Analysen erfolgte in steter Rücksprache und unter Mitwirkung meines Doktorvaters der erste Entwurf der Publikation, welcher beim Journal of Allergy and Clinical Immunology zur Publikation eingereicht wurde. Der revidierte Text wurde ebenfalls persönlich unter Mithilfe und steter Rücksprache mit meinem Doktorvater bearbeitet und letztendlich in dem dann von den Reviewern angenommenem finalen Draft eingereicht.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

III Auszug aus der Journal Summary List

Journal
Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from:

subject categories ALLERGY

 [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Impact Factor

Journals 1 - 20 (of 25)

◀◀ [1 | 2] ▶▶▶

Page 1 of 2

Ranking is based on your journal and sort selections.

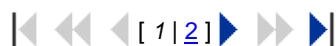
Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data						Eigenfactor® Metrics	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor Score	Article Influence Score
<input type="checkbox"/>	1	J ALLERGY CLIN IMMUN	0091 - 6749	41392	12.485	11.476	3.270	311	6.5	0.08508	3.509
<input type="checkbox"/>	2	ALLERGY	0105 - 4538	13752	6.335	5.746	1.479	192	6.9	0.02387	1.620
<input type="checkbox"/>	3	CONTACT DERMATITIS	0105 - 1873	5514	5.692	4.644	1.020	99	9.0	0.00552	0.889
<input type="checkbox"/>	4	CLIN EXP ALLERGY	0954 - 7894	10350	5.587	4.658	1.697	152	7.7	0.01587	1.328
<input type="checkbox"/>	5	J ALLER CL IMM-PRACT	2213 - 2198	1062	5.429	5.429	1.903	93	1.8	0.00446	1.809
<input type="checkbox"/>	6	CLIN REV ALLERG IMMUN	1080 - 0549	2031	5.313	4.202	1.133	60	4.5	0.00491	1.151
<input type="checkbox"/>	7	PEDIAT ALLERG IMM-UK	0905 - 6157	3510	3.947	3.262	0.612	98	5.5	0.00789	0.916
<input type="checkbox"/>	8	ANN ALLERG ASTHMA IM	1081 - 1206	6345	3.475	3.281	0.679	137	7.7	0.01006	0.910
<input type="checkbox"/>	9	CURR ALLERGY ASTHM R	1529 - 7322	1745	3.127	2.865	0.439	82	4.6	0.00469	0.850
<input type="checkbox"/>	10	CURR OPIN ALLERGY CL	1528 - 4050	2591	2.771	3.088	0.772	79	5.5	0.00608	0.930
<input type="checkbox"/>	11	ALLERGY ASTHMA PROC	1088 - 5412	1707	2.709	2.408	1.583	84	4.7	0.00340	0.602
<input type="checkbox"/>	12	INT ARCH ALLERGY IMM	1018 - 2438	4772	2.677	2.389	0.277	83	8.5	0.00787	0.693
<input type="checkbox"/>	13	ALLERGOL INT	1323 - 8930	1175	2.355		1.115	52	4.9	0.00273	
<input type="checkbox"/>	14	IMMUNOL ALLERGY CLIN	0889 - 8561	1225	2.352	2.289	0.533	45	6.4	0.00294	0.862
<input type="checkbox"/>	15	ALLERGY ASTHMA IMMUN	2092 -	798	2.309	2.612	0.658	76	3.0	0.00268	0.636

			7355								
<input type="checkbox"/>	16	ALLERGY ASTHMA CL IM	1710 - 1484	563	2.283		0.081	37	4.2	0.00202	
<input type="checkbox"/>	17	J INVEST ALLERG CLIN	1018 - 9068	1751	2.131	2.564	0.234	47	6.0	0.00337	0.665
<input type="checkbox"/>	18	J ASTHMA	0277 - 0903	2720	1.854	1.827	0.233	150	5.6	0.00579	0.490
<input type="checkbox"/>	19	ALLERGOL IMMUNOPATH	0301 - 0546	780	1.689	1.484	0.284	81	5.0	0.00153	0.362
<input type="checkbox"/>	20	POSTEP DERM ALERGOL	1642 - 395X	313	1.342	0.692	0.197	66	2.5	0.00076	0.135

MARK ALL

UPDATE MARKED LIST

Journals 1 - 20 (of 25)



Page 1 of 2

[Acceptable Use Policy](#)

Copyright © 2016 [Thomson Reuters](#).



THOMSON REUTERS

Published by Thomson Reuters

IV Publikationsdruck

Antihistamine updosing reduces disease activity in difficult-to-treat cholinergic urticaria patients.

K Koch¹, K Weller¹, A Werner², M Maurer¹, S Altrichter¹

¹*Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Dermatology and Allergy, Berlin, Germany*

²*Department for Physiology, Center of Space Medicine, CharitéCrossOver CCO, Charité - Universitätsmedizin, Berlin, Germany*

Corresponding Author: Professor Marcus Maurer, Allergie-Centrum-Charité,
Department of Dermatology and Allergy, Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Charitéplatz 1, D-10117 Berlin, Germany, Phone: +49-30-450-518042, Fax: +49-30-
450-518972, E-mail: marcus.maurer@charite.de

Short title:

Antihistamine treatment in CholU

Keywords:

Cholinergic urticaria, urticaria activity score, pruritus7 score, antihistamine, therapy

Abbreviations:

CholU	Cholinergic urticaria
CholUAS7	Cholinergic urticaria activity score 7
CholUSI	CholU severity index
DLQI	Dermatology life quality index
HRQoL	Health related quality of life
PGA	Physician global assessment
PCE	Puls controlled ergometry
UAS	Urticaria activity score
sgAH	Second generation antihistamines

Quellenangabe:

J Allergy Clin Immunol. 2016 Jun 29. pii: S0091-6749(16)30530-9.

DOI-Verlinkung:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.026>

V Lebenslauf

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

VI Publikationsliste

Publikation 1:

S Altrichter¹, K Wosny¹, M Maurer¹,

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Dermatology and Allergology, Berlin, Germany

Successful treatment of cholinergic urticaria with methantheliniumbromide

The Journal of Dermatology, 2015 January (Impact points 1.57)

Publikation 2:

S Altrichter¹, K Koch¹, Church MK¹, M Maurer¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Dermatology and Allergology, Berlin, Germany

Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications

J Eur Acad Dermatol Venereol., 2016 June (Impact points 2.82)

Publikation 3:

K Koch¹, K Weller¹, A Werner², M Maurer¹, S Altrichter¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Dermatology and Allergy, Berlin, Germany

²Department for Physiology, Center of Space Medicine, CharitéCrossOver CCO, Charité - Universitätsmedizin, Berlin, Germany

Antihistamine up dosing reduces disease activity in difficult-to-treat cholinergic urticaria patients

J Allergy Clin Immunol., 2016 June (Impact points 11.48)

VII Danksagung

Beginnen möchte ich mit den Personen, denen meine Dissertation gewidmet ist, mit meiner Familie. Ohne die grenzenlose und uneingeschränkte Unterstützung meiner Eltern könnte ich nicht in der Position sein, in der ich jetzt glücklicherweise bin. Sie waren immer für mich da und haben gemeinsam mit meiner Schwester meine innere Ausgeglichenheit und Stärke aufgebaut und gefestigt, die ich während des Medizinstudiums, während meiner Dissertationsarbeit und in manchen Lebenssituationen dringend gebraucht habe. Ein besonderer Dank gilt meinem Freund M.Sc. Oliver Kroll, der mir bei der formalen Gestaltung der Dissertation stets zur Seite stand.

Mein weiterer Dank gilt meinem Erstbetreuer Prof. Dr.med. Marcus Maurer, sowie meiner Zweitbetreuerin Dr. med.univ. Sabine Altrichter. Abschließend möchte ich dem gesamten Team der AG Maurer für ihre Unterstützung danken.