

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

**DISSERTATION**

**„Charakterisierung der Effekte eines H 1-Rezeptor- und PAF-Antagonisten  
auf Symptome bei Patienten mit Kälteurtikaria“**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité–Universitätsmedizin Berlin

**von**

**Elisabeth Hemmer**

**aus Mahlow, Deutschland**

Datum der Promotion: 26.02.2016



Gutachter/in:

1. ....
2. ....
3. ....

---

	<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>I</b>
	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>VI</b>
	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>IX</b>
	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>XI</b>
	<b>ABSTRAKT</b>	<b>XIII</b>
<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Die Urtikaria im Allgemeinen und die Kälteurtikaria im Besonderen	1
1.2	Medizingeschichte der Urtikaria und der Kälteurtikaria	3
1.3	Die Kälteurtikaria im Klassifikationsschema der Urtikaria	5
1.4	Epidemiologie der Kälteurtikaria im Rahmen der Urtikaria	10
1.5	Pathogenese der Kälteurtikaria	11
1.6	Klinik der Kälteurtikaria	13
1.7	Diagnostik	15
1.7.1	Anamnese der Kälteurtikaria	15
1.7.2	Differentialdiagnostik der Kälteurtikaria	15
1.7.3	Kältestimulationstests	18
1.7.3.1	Eiswürfeltest (= Ice-Cube-Verfahren)	18
1.7.3.2	Eintauchen des Unterarmes in kaltes Wasser/ partielle Kaltwasserbäder	19
1.7.3.3	Kälteprovokationstest mittels Kupfer-/Metallzylinder	20
1.7.3.4	Kaltlufttest	20
1.7.3.5	TempTest®-Methode, Beschreibung des Verfahrens der Schwellentemperatur (CTT) und der Schwellenzeit (CSTT)	20
1.8	Therapie und Prophylaxe der Kälteurtikaria	23
1.9	Rupatadin als Studienmedikation bei der Kälteurtikaria	28
1.9.1	Zulassung von Rupatadin	29
1.9.2	Wirkmechanismus von Rupatadin	30
1.9.3	Pharmakokinetik und Verstoffwechselung von Rupatadin	31
1.9.4	Nebenwirkungen von Rupatadin	32

---

1.9.5	Wechselwirkungen unter Rupatadin-Einnahme	32
1.9.6	Anwendung von Rupatadin in der Schwangerschaft und Stillzeit	33
1.9.7	Anwendung von Rupatadin bei Kindern	33
1.9.8	Anwendung von Rupatadin bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion	34
1.9.9	Anwendung von Rupatadin im Alter	34
1.9.10	Kontraindikationen bei Rupatadin-Einnahme	35
1.10	Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	35
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>36</b>
2.1	Studiendesign und Studienzentren	36
2.2	Ethik-Kommission und Behördenmeldungen	37
2.3	Auswahl der Probanden, Probandenkollektiv	37
2.3.1	Akquise	37
2.3.2	Einschlusskriterien	38
2.3.3	Ausschlusskriterien	38
2.3.4	Kriterien für den Studienabbruch	39
2.4	Prüfmedikation und deren Applikation	40
2.4.1	Applikation	40
2.4.2	Zusammensetzung der Prüfmedikation	40
2.4.3	Verblindung	40
2.5	Messverfahren und Geräte	41
2.5.1	Eiswürfel-Test (Ice-Cube-Test)	41
2.5.2	TempTest® 3.0-Gerät, Bestimmung der Schwellentemperatur und Schwellenzeit	43
2.6	Patientenfragebögen	45
2.6.1	Lebensqualitätsfragebögen/Dermatology Life Quality Index (DLQI)	45
2.6.2	Acquired Cold Urticaria Severity Index (ACUSI)	49

---

2.7	Studienablauf	52
2.7.1	Screening (V <sub>-1</sub> )	52
2.7.2	Randomisierung (V <sub>0</sub> )	53
2.7.3	Ende der Behandlungsperiode 1 (V <sub>1</sub> )	54
2.7.4	Telefonische Kontaktierung (V <sub>2</sub> )	54
2.7.5	Ende der Behandlungsperiode 2 (V <sub>3</sub> )	54
2.7.6	Kontroll-/Abschlussvisite (V <sub>4</sub> )	56
2.8	Statistische Methoden	56
2.9	Consort-Leitlinie	57
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>58</b>
3.1	Erhebung der Daten	58
3.2	Studienpopulation	58
3.2.1	Beschreibung der Studienpopulation	58
3.2.2	Demographische Daten und Evaluation der Daten der Studienpopulation	60
3.3	Messergebnisse Baseline-Visite	60
3.3.1	Baseline, Schwellenzeitbestimmung mit Hilfe der Ice-Cube-Testung, Messung 1	61
3.3.2	Baseline, Schwellenzeitbestimmung mit Hilfe des TempTest® 3.0-Verfahrens, Messung 2	61
3.3.3	Baseline, Schwellentemperaturbestimmung (CTT) mit Hilfe des TempTest® 3.0-Verfahrens, Messung 3	62
3.3.4	Subjektive Beschwerden zur Baseline-Visite	63
3.4	Überprüfung der Wirksamkeit von Rupatadin 20 mg/d und Placebo	64
3.4.1	Messung 1, Ice-Cube-Test, Veränderungen der Schwellenzeiten unter Placebo und Rupatadin 20 mg/d	64
3.4.2	Messung 1, Ice-Cube-Test, Vergleich der Quaddel-Scores zwischen den Behandlungsarmen Baseline, Placebo und Rupatadin 20 mg/d	66

---

3.4.3	Messung 2, TempTest® 3.0, Veränderungen der Schwellenzeiten unter Placebo und Rupatadin 20 mg/d	67
3.4.4	Messung 2, TempTest® 3.0, Vergleich der Quaddel-Scores zwischen den Behandlungsarmen Baseline, Placebo und Rupatadin 20 mg/d	69
3.4.5	Messung 3, TempTest® 3.0, Veränderungen der Schwellentemperaturen unter Placebo und Rupatadin 20 mg/d	70
3.5	Messung der urtikariaspezifischen Symptome im Testvergleich	71
3.5.1	Messung der Quaddeln im Vergleich	71
3.5.2	Messung der Erytheme im Vergleich	73
3.6	Schwellenzeiten und Schwellentemperaturen vor- und nach Therapie	74
3.6.1	Nachweis der Wirksamkeit von Rupatadin	74
3.6.2	Vergleich der Prüfzentren 1 (Berlin) und 2 (Barcelona) bezüglich der Ergebnisse der Schwellenzeiten und Schwellentemperaturen	76
3.6.3	Subjektive Beschwerden vor- und nach Therapie	78
3.7	Körpermaße und BMI der Studienpopulation, Auswirkungen auf die Intensität der Kälteurtikaria und die Wirksamkeit der Therapie	82
3.8	Unerwünschte Ereignisse	85
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>86</b>
4.1	Kältestimulationstests im Vergleich	86
4.2	Auswirkungen der Dosiserhöhung von H1-Antihistaminika bei der Behandlung der Kälteurtikaria in Bezug auf die Schwellentemperatur und Schwellenzeit	87
4.3	Verbesserung der subjektiven Symptomatik	90
4.4	Effektivität von Rupatadin durch seine Eigenschaft als PAF- und H1-Antagonist	92
4.5	Probleme der ACURE-Studie	93
4.5.1	Studien im Vergleich	93

---

4.5.2	Problem, Interpretation der Lebensqualitätsfragebögen	93
4.5.3	Erfordernis gewichtsadaptierender Therapie	94
4.5.4	Quaddelvolumina	95
4.6	Ausblick	95
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>97</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG</b>	<b>110</b>
6.1	Eidesstattliche Versicherung	110
6.2	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	111
6.3	Lebenslauf	112
6.4	Publikationsliste	113
6.5	Danksagung	114

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

<b>Abbildung 1.1</b>	Quaddeln unterschiedlicher Größe im Bereich der linken Flanke bei chronisch spontaner Urtikaria	1
<b>Abbildung 1.2</b>	Angioödem im Bereich der Augenlider	2
<b>Abbildung 1.3</b>	Schematische Darstellung der Mastzelldegranulation (MC) und deren Effekte in der Haut	12
<b>Abbildung 1.4</b>	Kälteurtikaria-Patient nach Kälteexposition am Unterarm	13
<b>Abbildung 1.5 a</b>	schmelzender Eiswürfel in einem Plastikbeutel	19
<b>Abbildung 1.5 b</b>	ausgeprägte erythematöse Quaddel am Unterarm nach Kälteprovokation mit schmelzendem Eiswürfel in einem Plastikbeutel	19
<b>Abbildung 1.6 a</b>	Kaltwasserbad	19
<b>Abbildung 1.6 b</b>	ausgeprägte erythematöse Quaddel nach Kälteprovokation im Kaltwasserbad	19
<b>Abbildung 1.7</b>	TempTest® 2.0-Gerät, mit vier (A) thermoelektronischen Elementen zur Bestimmung der Schwellentemp. bei 4 °C, 8 °C, 12 °C und 16 °C	21
<b>Abbildung 1.8</b>	TempTest® 4.0-Gerät	21
<b>Abbildung 1.9</b>	Strukturformel Rupatadin	29
<b>Abbildung 2.1</b>	Eiswürfel-Testverfahren am läsionsfreien Unterarm	42
<b>Abbildung 2.2</b>	TempTest® 3.0-Gerät	43
<b>Abbildung 2.3</b>	Fotodokumentation ACURE-Studie CSTT 3.0 min mittels TempTest® 3.0, volarer Arm, Vergleich Placebo (links) und Verum (rechts), Patient RN 20	45
<b>Abbildung 2.4</b>	Leitlinie für publizierte randomisierte Therapiestudien	57
<b>Abbildung 3.1</b>	Altersklassen und Anzahl der 21 Studienpatienten	60
<b>Abbildung 3.2</b>	Effektivitäts-Prüfung der Wirksamkeit von Rupatadin 20 mg/d und Placebo jeweils im Vergleich zur Baseline-Visite mit Hilfe des Eiswürfeltest-Verfahrens (CSTT_I)	65

---

<b>Abbildung 3.3</b>	Vergleich der Quaddel-Score-Skala (0 bis 5) innerhalb des Probandenkollektivs (%) im Eiswürfeltest zur Baseline-Visite (blau) und nach den Behandlungen mit Placebo (rot) und Rupatadin 20 mg/d (grün)	66
<b>Abbildung 3.4</b>	Überprüfung der Wirksamkeit von Rupatadin 20 mg/d und Placebo mittels Schwellenzeit (CSTT_TT) jeweils im Vergleich zur Baseline-Visite mit Hilfe des TempTest® 3.0	68
<b>Abbildung 3.5</b>	Vergleich der Quaddel-Scores (0 bis 5) der Probanden (Anzahl der Probanden in %) im TempTest® 3.0 (Schwellenzeitbestimmung) zur Baseline-Visite (blau) und nach den Behandlungen mit Placebo (rot) und Rupatadin (grün)	69
<b>Abbildung 3.6</b>	Überprüfung der Wirksamkeit von Rupatadin 20 mg/d und Placebo mittels Schwellentemperaturbestimmung (CTT_tt) jeweils im Vergleich zur Baseline-Visite mit Hilfe des TempTest® 3.0	71
<b>Abbildung 3.7</b>	mittlerer Quaddeldurchmesser zur Baseline-Visite, nach Placebo- und Rupatadin 20 mg/d-Gabe im Rahmen der jeweiligen Kältestimulationstestungen Eiswürfeltest und TempTest® 3.0 (CSTT und CTT)	72
<b>Abbildung 3.8</b>	mittlerer Erythemdurchmesser zur Baseline-Visite, nach Placebo- und Rupatadin 20 mg/d-Gabe im Rahmen der jeweiligen Kältestimulationstestungen Eiswürfeltest und TempTest® 3.0 (CSTT und CTT)	73
<b>Abbildung 3.9</b>	Verbindungslinien zwischen den Messwerten vor- (Baseline) und nach der Therapie mit Placebo (links) und Rupatadin (rechts) der 21 Studienteilnehmer (1-20 und 111); obere beide Diagramme Schwellenzeit im Ice-Cube-Test, mittlere Diagramme Schwellenzeit im TempTest® 3.0 und untere Diagramme Schwellentemperatur im TempTest® 3.0	75
<b>Abbildung 3.10</b>	Veränderungen der Verteilungen der Schwellenzeit-Messwerte (0,00 bis 6,00 min) gemessen mit Hilfe des Ice-Cube-Verfahrens (CSTT_I) und im Vergleich der beiden Zentren Berlin (1) und Barcelona (2) zur Baseline-Visite, im Placebo- und Rupatadin-Behandlungsarm	76

---

<b>Abbildung 3.11</b>	Veränderung der Verteilung der Schwellenzeit-Messwerte (0,00 bis 6,00 min) gemessen mit TempTest® 3.0 (CSTT_TT) und im Vergleich der beiden Zentren Berlin (1) und Barcelona (2) zur Baseline-Visite, im Placebo- und Rupatadin-Behandlungsarm	77
<b>Abbildung 3.12</b>	Veränderungen der Verteilungen der Schwellentemperatur-Messwerte (0 bis 30 °C) gemessen mit TempTest® 3.0 (CTT_tt) und im Vergleich der beiden Zentren Berlin (1) und Barcelona (2) zur Baseline-Visite, im Placebo- und Rupatadin-Behandlungsarm	77
<b>Abbildung 3.13</b>	subjektive Wahrnehmung des Juckreizes des Probandenkollektivs nach Kälteprovokation zur Baseline-Visite, nach Behandlung mit Placebo und Rupatadin	79
<b>Abbildung 3.14</b>	subjektive Wahrnehmung von Brennen zur Baseline-Visite, nach Behandlung mit Placebo und Rupatadin	80
<b>Abbildung 3.15</b>	Häufigkeits-Verteilung der Intensitäten subjektiver Wahrnehmung/ Beschwerden (Complaints) im Probandenkollektiv (%) zur Baseline-Visite, nach Behandlung mit Placebo und Rupatadin	81
<b>Abbildung 3.16</b>	Mittelwerte der Schwellenzeiten im Eiswürfeltest und TempTest® 3.0 sowie die Score-Parameter Juckreiz, Brennen und allgemeine Beschwerden jeweils nach BMI-Klassen eingeteilt (niedrig, mittel und hoch) und im Vergleich der Visiten Baseline (blau), Placebo (rot) und Rupatadin (grün)	83
<b>Abbildung 3.17</b>	Mittelwerte der Schwellentemperatur im TempTest® 3.0 und die Score-Parameter Juckreiz, Brennen und allgemeine Beschwerden jeweils nach BMI-Klassen eingeteilt (niedrig, mittel und hoch), im Vergleich der Baseline-Visite, Placebo- und Rupatadin-Behandlung	84

**TABELLENVERZEICHNIS**

<b>Tabelle 1.1</b>	Diagnostik der spontanen und induzierbaren Urtikaria	6
<b>Tabelle 1.2</b>	Klassifikation der physikalischen Urtikaria im Überblick	9
<b>Tabelle 1.3</b>	familiäre Erkrankungen mit kälteinduzierten urtikariellen Hauterscheinungen	16
<b>Tabelle 1.4</b>	erworbene atypische Kälteurtikariaformen	17
<b>Tabelle 1.5</b>	Hyposensibilisierung/Therapie-Vorgehen bei Kälteurtikaria-Patienten	24
<b>Tabelle 1.6</b>	Inhalt des Notfallsets zur Soforthilfe bei Patienten mit anaphylaktoiden Reaktionen	28
<b>Tabelle 1.7</b>	Pharmakinetische Daten zu Rupatadin	31
<b>Tabelle 1.8</b>	Gelegentliche unerwünschte Nebenwirkungen	32
<b>Tabelle 2.1</b>	Einschlusskriterien für ACURE-Studienteilnehmer	38
<b>Tabelle 2.2</b>	Ausschlusskriterien für ACURE-Studienteilnehmer	39
<b>Tabelle 2.3</b>	Quaddel-Score für CSTT und CTT Bestimmung	42
<b>Tabelle 2.4</b>	Visiten-Übersicht (Flowchart) der ACURE-Studie	55
<b>Tabelle 3.1</b>	Begleiterkrankungen der 21 Studienteilnehmer	59
<b>Tabelle 3.2</b>	Baseline, CSTT der einzelnen Probanden im Ice-Cube-Test	61
<b>Tabelle 3.3</b>	Baseline, CSTT der einzelnen Probanden im TempTest® 3.0	62
<b>Tabelle 3.4</b>	Baseline, Schwellentemperatur (CTT) und Verteilung der 21 Probanden im TempTest® 3.0	63
<b>Tabelle 3.5</b>	Baseline, Ausprägungsgrad und Häufigkeitsverteilung von Juckreiz, Brennen und allgemeinen Beschwerden absolut und in %	64
<b>Tabelle 3.6</b>	Ermittlung und Vergleich der Quaddel-Scores des Probandenkollektivs (Anzahl der Probanden absolut und in %) im Eiswürfeltest zur Baseline-Visite und nach Placebo- und Rupatdin-Gabe 20 mg/d	67

---

<b>Tabelle 3.7</b>	mittlerer Quaddeldurchmesser (mm) zur Baseline-Visite, nach Placebo- und Rupatadin 20 mg/d-Gabe; 10 min nach Eiswürfeltest und 15 min nach TempTest® 3.0 (CSTT und CTT)	72
<b>Tabelle 3.8</b>	mittlerer Erythemdurchmesser (mm) zur Baseline-Visite, nach Placebo- und Rupatadin 20 mg/d-Gabe; 10 min nach Eiswürfeltest und 15 min nach TempTest® 3.0 (CSTT und CTT)	74
<b>Tabelle 3.9</b>	Probanden in %, subjektive Wahrnehmung/Beschwerden (Complaints) zu den Visiten Baseline, nach Behandlung mit Placebo und Rupatadin.	81
<b>Tabelle 3.10</b>	Unerwünschte Ereignisse (aE) im Zusammenhang mit der Studienmedikation	85

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ACURE-Studie	Acquired Cold Urticaria and Rupatadine Efficacy-Studie
ACUSI	Acquired Cold Urticaria Severity Index
aE	außergewöhnliches unerwünschtes Ereignis (adverse event)
ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
AUC	area under the curve
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
B-hCG	Beta-humane Choriongonadotropin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C <sub>max</sub>	maximale Konzentration
CONSORT	Consolidated Statement of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
CST	Cold Stimulation Test
CSTT	Critical Stimulation Time Thresholds
CTT	Critical Stimulation Time Thresholds
d	Tag
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EAACI/GA <sup>2</sup> LEN/EDF/WAO-Leitlinien	
EACCI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology Leitlinie

---

GA <sup>2</sup> LEN	Global Allergy and Asthma European Network
EDF	the European Dermatology Forum Leitlinie
EKG	Elektrokardiogramm
WAO	World Allergy Organization
GCP-Richtlinien	Good Clinical Practice-Richtlinien
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
h	Stunden
H1	Histamin-H1-Rezeptor
H2	Histamin-H2-Rezeptor
i.v.	intravenös
i.m.	intramuskulär
KM	Körpermasse
ml	Milliliter
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
p.o.	peroral
RN	Randomisierungsnummer
SAE	schwerwiegendes außergewöhnliches Ereignis (severe adverse event)
s.c.	subcutan
$t_{1/2}$	mittlere Plasmahalbwertszeit
$t_{\max}$	Zeit bis zur Maximalwirkung
*	Aussagen im Bereich Einfach- und Mehrfachdosis identisch
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung

**ABSTRAKT**

**Einleitung:** Die vorliegende Arbeit präsentiert die erste Klinische Studie (Acquired Cold Urticaria and Rupatadine Efficacy-Studie) zur therapeutischen Wirksamkeit von Rupatadin 20 mg/d bei der Behandlung der Kälteurtikaria. Rupatadin ist ein modernes Antihistaminikum der zweiten Generation. Die Symptome der Kälteurtikaria werden nach Kältekontakt einmal durch Histaminliberation aus den Mastzellen hervorgerufen <sup>(Zuberbier, T. Aberer W, Asero R, et al, 2014)</sup>, zum anderen wurde der plättchenaktivierende Faktor (PAF) mit der Pathogenese der Kälteurtikaria in Verbindung gebracht <sup>(Grandel KE, Farr RS, Wanderer AA, et al, 1985; Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, et al, 2004; Nettis E, Delle Donne P, Di Leo E, et al, 2013)</sup>, was vermuten lässt, dass Rupatadin (Rupafin®) als dualer PAF- und H1-Antagonist zur Therapie der Kälteurtikaria ideal geeignet ist. Die Beschwerdesymptomatik bei Kälteurtikaria-Patienten ist häufig intensiv, die individuelle Leistungsfähigkeit ist reduziert und geht mit einer großen psychischen Belastung einher <sup>(DeLong LK, Culler SD, Saini SS, et al, 2008; Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T, 2009)</sup>. Grundlage für die Therapie mit Rupatadin ist eine korrekte Diagnosestellung mit detaillierter Anamnese, körperlicher Untersuchung sowie der differentialdiagnostische Ausschluss anderer allergener Faktoren bzw. beeinflussender systemischer Erkrankungen.

**Methodik:** Die Wirksamkeit von Rupatadin wurde multizentrisch (Zentrum 1 Charité-Universitätsmedizin Berlin, Zentrum 2 Universitätsklinikum Hospital del Mar Barcelona) im Rahmen der ACURE-Studie eruiert. Es handelte sich um eine Placebo kontrollierte, doppelblinde Studie der Phase IIIb im Crossover-Design für jeweils 7 Tage. Zwischen den beiden Therapien (Placebo/Rupatadin) erfolgte jeweils eine 14-tägige Auswaschphase.

Zusätzlich wurden urtikarielle Symptome nach Kälteapplikation verifiziert und unerwünschte Nebenwirkungen erfragt. Symptome der Kälteurtikaria wurden mit Hilfe des Ice-Cube-Verfahrens lokal provoziert und die Schwellentemperatur und Schwellenzeit mit dem TempTest® 3.0-Gerät erfasst. „Die kritischen Schwellenbestimmungen erlauben sowohl dem Patienten als auch dem behandelnden Arzt, die Krankheitsaktivität und den Behandlungserfolg einzuschätzen“ <sup>(Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011)</sup>.

---

**Ergebnisse und Schlußfolgerung:** Die ACURE-Studie belegt den therapeutischen Erfolg von Rupatadin 20 mg zur Behandlung der urtikariaspezifischen Hautläsionen bei Kälteurtikaria-Patienten mit Hilfe objektiver Methoden. Durch die Schwellenzeit- und Schwellentemperatur-Bestimmungen ist es möglich, sowohl für den jeweiligen Patienten als auch für den behandelnden Arzt die Krankheitsaktivität und den Therapieerfolg einzuschätzen. Diese Arbeit zeigt, dass Rupatadin in einer Dosierung von 20 mg pro Tag bei der Behandlung der Kälteurtikaria sicher und wirksam ist.

**Schlagwörter:** Kälteurtikaria – Antihistaminikum – PAF-Antagonist – Rupatadin

**Introduction:** The present paper presents the first clinical study (Acquired Cold Urticaria and Rupatadine Efficacy-study) on the therapeutic efficacy of Rupatadine 20 mg/d in the treatment of cold urticaria. Rupatadine is a second-generation modern antihistamine. On the one hand, the symptoms of cold urticaria arise upon contact with cold through the mast cells release of histamine<sup>(Zuberbier, T. Aberer W, Asero R, et al, 2014)</sup>. On the other, the platelet activating factor (PAF) has been associated with the pathogenesis of cold urticaria<sup>(Grandel KE, Farr RS, Wanderer AA, et al, 1985; Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, et al, 2004; Nettis E, Delle Donne P, Di Leo E, et al, 2013)</sup>, which suggests that Rupatadine (Rupafin®) as a dual PAF- and H1-antagonist, is ideally suited to cold urticaria therapy. The symptomatic ailments of cold urticaria patients are frequently intense, their performance capacity is reduced and accompanied by great psychological strain<sup>(DeLong LK, Culler SD, Saini SS, et al, 2008; Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T, 2009)</sup>. The basis for Rupatadine therapy is a correct diagnosis with a detailed medical history, physical examination and differential diagnostic exclusion of other allergenic factors or relevant systemic diseases.

**Methodology:** The efficacy of Rupatadine has been multicentrically (Center 1 Charité-Universitätsmedizin Berlin, Center 2 Hospital del Mar Barcelona) determined under the auspices of the ACURE-Study. This consists of a placebo-controlled, double-blind study of the phase IIIb in crossover design for 7 days each. Between the two therapies (placebo/Rupatadine) a 14-day washout period takes place. Additionally, the symptoms of urticaria have been verified after cold applications and unwanted side effects have been looked into. The symptoms of cold urticaria have been locally provoked, and the threshold temperature and time have been recorded with the TempTest® 3.0 device. “The critical threshold determinations allow the patient as well as the attending physician to assess the disease activity and therapeutic success”<sup>(Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011)</sup>.

**Findings and Conclusion:** With the aid of objective methods, the ACURE-Study proves the therapeutic success of Rupatadine 20 mg for the treatment of urticaria-specific skin lesions for patients with cold urticaria. By means of the threshold time and threshold temperature determinations, it is possible for both, the patient as well as the attending physician to assess the disease activity and therapeutic success. This paper shows that Rupatadine in a dosage of 20mg per day is safe and effective for the treatment of cold urticaria.

**Keywords:** cold urticaria – antihistamine – PAF-antagonist - Rupatadine

## 1. EINLEITUNG

### 1.1 Die Urtikaria im Allgemeinen und die Kälteurtikaria im Besonderen

„Die Urtikaria ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Allen Formen und Unterformen der Urtikaria ist ein charakteristisches Hautreaktionsmuster gemein, nämlich die Entwicklung von Quaddeln und/oder Angioödemem. Die Urtikaria muss von anderen Erkrankungen abgegrenzt werden, bei denen Quaddeln als ein Symptom neben anderen auftreten können...“ (Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011). Gegenwärtig wird die Urtikaria-Leitlinie auf der Basis des 4. Internationalen Konsensustreffens, welches im November 2012 in Berlin stattfand („URTICARIA 2012“), aktualisiert (Maurer M, Magerl M, Metz M, et al, 2013). Die Gültigkeit der S 3-Leitlinie der Urtikaria ist am 31.12.2013 abgelaufen, die Fertigstellung ist geplant (S 3-Leitlinie Urtikaria: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-028l\\_S3\\_Urtikaria\\_Klassifikation\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2011-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-028l_S3_Urtikaria_Klassifikation_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf), Stand 12.10.2014). In der vorliegenden Arbeit beziehe ich mich auf die neue modifizierte S 3-Leitlinie (Gültigkeitsdauer vom 03.02.2014 bis 31.12.2014), die sich international noch im Konsens-Prozess befindet hinsichtlich der Klassifikation, der Diagnostik und der Therapie (Maurer M, Magerl M, Metz M, et al, 2013).



**Abb. 1.1:** Quaddeln unterschiedlicher Größe im Bereich der linken Flanke bei chronischer spontaner Urtikaria (AG Maurer, Charité)

Die Urtikaria gehört zu den häufigen Hauterkrankungen mit einer geschätzten Lebenszeitprävalenz von 20% (Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012). Quaddeln (lat. Urticae, s. Abb. 1.1) sind flüchtig, treten in verschiedenster Ausdehnung und unterschiedlicher Ausprägung und Größe auf und verursachen meistens ein lokalisiertes quälendes Jucken und Brennen. Die urtikariellen Hautläsionen entstehen innerhalb weniger Minuten und bilden sich nach einigen Stunden zurück.

Quaddeln haben eine maximale Bestandsdauer von 24 Stunden (Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen, et al, 2009; Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011); sie können am gesamten Körper auftreten und entstehen durch Austritt von Serum mit Entwicklung eines umschriebenen dermalen Ödems (Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012). Die Urtica ist über dem Hautniveau erhaben, sie weist durch Gefäßerweiterung zumeist eine hellrote Farbe auf und kann die vor Ort liegenden Kapillaren komprimieren, dann erscheint die Farbe der Urtica weißlich. Ferner kann die Urtikaria in Form von Angioödem, im Bereich der tieferen Dermis und Subcutis oder submukosal auftreten (Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011). Häufig ist das Gesicht betroffen mit Schwellungen der Augenlider (s. Abb. 1.2), Lippen und/oder die oberen Luftwege (Larynxödem). Angioödeme können auch isoliert ohne die urtikariellen Hautveränderungen auftreten (Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al, 2009; Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012). Hierbei stehen als Begleiterscheinungen bis zu 72 Stunden anhaltende Schmerzen und kaum der Juckreiz im Vordergrund (Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011; Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012).



**Abb. 1.2:** Angioödem im Bereich der Augenlider (Altmeyer, 2014)

Im Zentrum der Pathophysiologie der Urtikaria stehen die Aktivierung und Degranulation von kutanen Mastzellen und die Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren wie dem Plättchen-aktivierenden Faktor (PAF) (Giménez-Armau A, Izquierdo I, Maurer M, 2009; Metz M, Maurer, M, 2011; Shamizadeh S, Brockow K, Ring J, et al, 2014).

Therapeutisch werden bei der Urtikaria nichtsedierende H1-Antihistaminika der zweiten Generation als Erstlinientherapeutika eingesetzt (Maurer M, Magerl M, Metz M, et al, 2013; Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al, 2014). Derzeit wird ein stufenweises Therapie-Vorgehen empfohlen (S 3-Leitlinie Urtikaria: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-028l\\_S3\\_Urtikaria\\_Klassifikation\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2011-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-028l_S3_Urtikaria_Klassifikation_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf), Stand 12.10.2014).

Stufe 1: Gabe eines H1-Antihistaminikums der zweiten Generation in der Standarddosierung

Stufe 2: Sollte innerhalb von 4 Wochen keine ausreichende Besserung einsetzen, wird eine Dosiserhöhung bis zur vierfachen Tagesdosis des H1-Antihistaminikums angeraten (Maurer M, Magerl M, Metz M, et al, 2013; Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al, 2014)

Stufe 3: In therapierefraktären Situationen kann auf die Gabe von Montelukast (Leukotrienantagonist), Ciclosporin A (Immunsuppressivum) oder Omalizumab (rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E (Anti-IgE)) ausgewichen werden, auch in Kombination mit Antihistaminika (Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011; Metz M, Maurer M, 2012; Maurer M, Magerl M, Metz M, et al, 2013; Metz M, Ohanyan T, Church M, et al, 2014)

Weiterhin soll in schweren Fällen einer exazerbierten Urtikaria (quälender Juckreiz, Atemnot, Hypotonie und Übelkeit) ein kurzfristiger Kortisonstoß von maximal 10 Tagen appliziert werden (Brehler R, 2013; Maurer M, Magerl M, Metz M, et al, 2013)

Ein Zitat eines Podiumsteilnehmers der internationalen Leitlinie der Urtikaria lautet: „Wir empfehlen ausdrücklich, eine komplette Beschwerdefreiheit in der Behandlung der Urtikaria anzustreben“ (Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011). Ferner ist es von hoher Relevanz, neue therapeutische Strategien zu entwickeln (Metz M, Maurer M, 2011)

**Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Kälteurtikaria als Subtyp der induzierbaren Urtikaria und mit der Therapie. Dabei soll die Effektivität des modernen Antihistaminikums Rupatadin untersucht werden, einem Arzneistoff mit gleichzeitig PAF-antagonistischer Wirkung.**

## 1.2 Medizingeschichte der Urtikaria und der Kälteurtikaria

Seit der Zeit des Hippokrates (460-377 vor Christus) wurde in der medizinischen Literatur immer wieder über das Krankheitsbild der Urtikaria berichtet. Hippokrates nannte die Urtikaria Knidosis nach dem griechischen Wort knido für Nesseln (Schadewaldt H, 1981; Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012)

Die Geschichte der Termini veränderte sich im Sinne der heutigen Urtikaria mehrmals <sup>(Schadewaldt H, 1981; Paul E, Greilich KD, 1991)</sup>. Der heute übliche Begriff „Urtikaria“ und insbesondere die deutsche Bezeichnung „Nesselsucht“ finden sich erstmals in der Literatur 1690 in einem kurzen Artikel in den „Ephemeriden“ der Kaiserlich-Leopoldinischen Akademie der Naturforscher <sup>(Schadewaldt H, 1981)</sup>. Im 18. Jahrhundert setzte sich schließlich der Begriff „Urtikaria“ durch. Ärzte waren noch lange, vermutlich bis ins 18. Jahrhundert, vom infektiösen Charakter der Urtikaria überzeugt <sup>(Schadewaldt H, 1981)</sup>. Die plötzlich auftretenden roten Flecken, die mit Abgeschlagenheit einhergingen und mit häufig schweren Allgemeinsymptomen führten zu dieser Annahme. Zeichen eines Schocks beziehungsweise Subschocks ließen die Gelehrten auf eine Infektionskrankheit schließen.

Erste Literaturhinweise auf histologische Untersuchungen von Urtikariaquaddeln gab es 1848 in einem Werk von Gustav Simon. Gustav Simon (1810-1857) punktierte die Urtikariaquaddel, sah eine seröse Exsudation und berichtete über die zirkumskripte Anordnung des lokalen Ödems <sup>(Schadewaldt H, 1981)</sup>. Im heutigen Sinne basiert das Wissen und Verständnis der Urtikaria auf der Entdeckung der Mastzelle. Paul Ehrlich beschrieb als cand. med. im Rahmen seiner Doktorarbeit im Physiologischen Institut der Universität Freiburg (Breisgau) 1877 die Mastzelle als einen eigenen Bestandteil vom Gewebe und konnte durch seine histologischen Färbemethoden eigenständige Zellen nachweisen <sup>(Schadewaldt H, 1981; Metz M, 2009)</sup>. Diese Zellpopulation benannte Ehrlich 1879 aufgrund seines Aussehens als „Mastzelle“ <sup>(Metz M, 2009)</sup>. A. Windhaus und W. Vogt synthetisierten 1907 erstmals Histamin und zwei Jahre später gewann D. Ackermann Histamin aus der Aminosäure Histidin unter dem Einfluß von Fäulnisbakterien <sup>(Schadewaldt H, 1981)</sup>. 1910 wiesen dann H. H. Dale und P. P. Laidlaw Histamin als körpereigene Substanz nach. Sie klärten Funktionen des Histamins auf <sup>(Dale HH, Laidlaw PP, 1910; Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012)</sup>, dadurch sind auch heute geltende grundlegende Mechanismen bekannt, auch als Schlüsselfunktion im Pathomechanismus der Urtikaria. Histamin, welches bei der Degranulation von Mastzellen freigesetzt wird, spielt eine Schlüsselrolle bei allergischen Reaktionen, eine bedeutsame Erkenntnis insbesondere hinsichtlich der zukünftigen Behandlung der Anaphylaxie. 1937 wurden von A.-M. Staub und D. Bovet erste Antihistaminika, Stoffe, die den Wirkmechanismus von Histamin hemmen, entdeckt <sup>(Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012)</sup>. 33 Jahre später gelang es der Arbeitsgruppe von J. Black zwischen den H1- und H2-Rezeptoren zu unterscheiden <sup>(Black JW, Duncan WA, Durant CJ, et al, 1972)</sup>. Antihistaminika stellen die Therapie der Wahl bei der Behandlung der Urtikaria dar. Antihistaminika stehen seit den 1950er Jahren zur Verfügung <sup>(Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011)</sup>.

Seit den 1980er Jahren wird die Entwicklung der nichtsedierenden Antihistaminika vorangetrieben. Ferner wurde von den Arbeitsgruppen Johansson und Ishizaka zwischen 1965 und 1967 Immunglobulin E identifiziert, welches eine Bindung mit dem hochaffinen Rezeptor auf der Mastzelle eingeht, was zur Degranulation der Mastzelle führt (Czarnetzki BM, 1986).

Im Rahmen der Mastzellforschung ist die Pathophysiologie von Mastzellen und die Beteiligung der Rezeptoren und Mediatoren gut charakterisiert (Maurer M, 2011).

1972 entdeckte der französische Mediziner Jacques Benviste den "Platelet-activating faktor" (PAF) im Rahmen von Forschungsarbeiten zum Thema Angiogenese. (Schadewaldt H, 1981). Bislang war bekannt, dass der PAF Wirkungen hinsichtlich Blutdruckabfall, Bronchokonstriktion, Permeabilitätserhöhung und Ödembildung, Leuko- und Thrombozytopenie sowie Glykogenabbau und Kontraktion des Uterus auslöst (Frey B, 2000; Metz M, Maurer, M, 2011). Später wurde auch klar, dass der PAF einen eigenen Rezeptor besitzt, der auf unterschiedlichen Gewebs- und Blutzellen entdeckt und erstmals aus einer Lunge eines Meerschweinchens kloniert wurde (Frey B, 2000).

Mitte des 20. Jahrhunderts wurde häufiger über anaphylaktoide Reaktionen bei Kälteurtikaria-Patienten berichtet, so dass sich Wissenschaftler seitdem zunehmend mit dem Pathomechanismus der Kälteurtikaria auseinandersetzten (Wanderer AA, Grandel KE, Wassermann SI, et al, 1986; Wanderer AA, 1990).

### **1.3 Die Kälteurtikaria im Klassifikationsschema der Urtikaria**

Die Einteilung der Urtikaria ist vielfältig: sie kann nach Verlaufstyp, nach Auslösern, Frequenz, Dauer und nach klinischen Angaben erfolgen. Man unterscheidet den akuten (< 6 Wochen) und chronischen (> 6 Wochen) Verlaufstyp. Als Auslöser kommen zum Beispiel Infekte, Nahrungsmittel oder Medikamente infrage, jedoch ist oft die Ursache nicht eruierbar (Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011, Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012).

Eine gezielte Anamnese und gründliche körperliche Untersuchung sowie die Bestimmung einzelner Laborparameter sind notwendig, um zum einen die zahlreichen Unterformen der Urtikaria voneinander abzugrenzen und um zum anderen systemische Erkrankungen sowie seltene Erkrankungen mit urtikariellen Symptomen differentialdiagnostisch auszuschließen

(Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010; Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011, Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012)

Neben der akut-spontanen Urtikaria gibt es die chronische Urtikaria, die sich in die chronisch-spontane und chronisch-induzierbare Urtikaria unterteilt (Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al, 2014). Die jeweiligen Subtypen, deren Definition und deren Routinediagnostik bzw. erweiterte Diagnostik sind im Überblick in der Tabelle 1.1 ersichtlich.

Urtikariaform	Subtyp	Definition	Routine-diagnostik	ggf. erweiterte Diagnostik
Spontane Urtikaria	<b>akut-spontan</b>	spontane Quaddeln und/oder Angioödeme < 6 Wochen	keine	keine (es sei denn Verdacht auf Allergie)
Spontane Urtikaria	<b>chronisch-spontan</b>	spontane Quaddeln und/oder Angioödeme > 6 Wochen	Differentialblutbild, BSG und/oder CRP, Weglassen verdächtiger Medikamente (z.B. NSAID)	Untersuchung auf: Infektionskrankheiten, Typ1-Allergie, Funktionelle Autoantikörper, Thyroidhormone u. Autoantikörper Hauttests inkl. Physikalischer Tests, pseudoallergen- u. histaminarme Diät für mind. 3 Wochen,

				Tryptase  (Indikator für systemische Erkrankung), autologer Serumtest,  Hautbiopsie einer Quaddel
Induzierbare Urtikaria	<b>Kälteurtikaria</b>	Auslösender Faktor: kalte Gegenstände/  Luft/  Flüssigkeiten/  Wind	Kälteprovokationstest mit Bestimmung der Schwelle (Eiswürfel, TempTest®, kaltes Wasser, kalter Wind)	Differentialblutbild, BSG und/oder CRP, Ausschluß anderer Erkrankungen, v.a. infektiöser Genese
Induzierbare Urtikaria	<b>Lichturtikaria</b>	Auslösender Faktor: UV- und/oder sichtbares Licht	UV und sichtbares Licht verschiedener Wellenlängen und Bestimmung der Schwelle	Ausschluss anderer lichtinduzierter Dermatosen
Induzierbare Urtikaria	<b>Symptomatischer urtikarieller Dermographismus/ Urtikaria factitia</b>	Auslösender Faktor: Scherkräfte (Quaddeln treten nach 1-5 Minuten auf)	Bestimmung Dermographismus und Bestimmung der Schwelle (Dermographometer, z. B. Fric Test®)	Differentialblutbild, BSG und/oder CRP

Induzierbare Urtikaria	<b>Verzögerte Druckurtikaria</b>	Auslösender Faktor: statischer Druck (Quaddeln treten mit 3-12 Stunden Latenz auf)	Drucktest mit Bestimmung der Schwelle	Keine
Induzierbare Urtikaria	<b>Wärmekontakturtikaria</b>	Auslösender Faktor: lokalisierte Wärme	Wärmeprovokationstest mit Bestimmung der Schwelle	Keine
Induzierbare Urtikaria	<b>Vibratorische Urtikaria/Angioödem</b>	Auslösender Faktor: Vibrationen, z. B. Presslufthammer	Test, z.B. mit Vortex	Keine
Induzierbare Urtikaria	<b>Aquagene Urtikaria</b>	Auslösender Faktor: Wasser	Für 20 min nasse körperwarme Kompresse	Keine
Induzierbare Urtikaria	<b>Cholinergische Urtikaria</b>	Auslösung durch Erhöhung der Körperkerntemp., verursacht z.B. durch Anstrengung oder scharfe Speisen	Anstrengungstest und heißes Bad	Keine
Induzierbare Urtikaria	<b>Kontakturtikaria</b>	Auslösung durch Kontakt mit urtikariogenen Substanzen	Hautprovokationstest, Hauttest mit direkter Ablesung, z.B. Pricktest	Keine

Induzierbare Urtikaria	<b>Anstrengungs-induzierte Urtikaria/Anaphylaxie</b>	Auslösender Faktor: körperliche Anstrengung, ggf. plus Nahrungsmittelallergie	Entsprechend der Anamnese Anstrengungstest mit/ohne Nahrungsmittelaufnahme	Keine
------------------------	--	---	---	-------

**Tab. 1.1:** Diagnostik der spontanen und induzierbaren Urtikaria (Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011; Brehler R, 2013; Zuberbier, T, Aberer W, Asero R, et al, 2014)

Bei induzierbaren Urtikariaformen erzeugen ausreichend individuelle Stimuli urtikarielle Symptome. Treten die urtikariellen Reaktionen nur an der Stelle der Provokation auf, wird auch von der physikalischen Urtikaria gesprochen (s. Tab. 1.1. und im Überblick Tab. 1.2).

In der Regel kennen die Patienten die exogenen Reize, die zur Auslösung der Symptome führen (Black AK, Lawlor F, Greaves MW, 1996)

#### **Physikalische Urtikaria**

1. symptomatischer Dermographismus
2. Kälteurtikaria
3. verzögerte Druckurtikaria
4. Lichturtikaria
5. Wärmeurtikaria
6. Vibrationsinduziertes Angioödem

**Tab. 1.2:** Klassifikation der physikalischen Urtikaria im Überblick (Brehler R, 2013; Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al, 2014)

Neben der Kälteurtikaria als Gegenstand dieser Arbeit gibt es die atypischen Formen der Kälteurtikaria. Diese zeigen keine sofortigen Reaktionen in Form von Urticae und Schwellungen an der Stelle der Kälteprovokation. Im Kapitel 1.7.2 Tabelle 1.4 sind die Varianten und klinischen Eigenschaften der erworbenen atypischen Kälteurtikariaformen aufgeführt.

Neben der induzierbaren Kälteurtikaria (s. Tab. 1.1) und den erworbenen Varianten der atypischen Kälteurtikaria sind drei sehr seltene familiäre Erkrankungen mit kälteinduzierten Quaddeln/Angioödemem bekannt (siehe Kapitel 1.7.2, Tabelle 1.3).

Zudem gibt es Literaturhinweise, dass einige Patienten mit ursprünglich bekannter Kälteurtikaria im Verlauf ihrer Erkrankung keine urtikariellen Reaktionen mehr nach Kälteapplikation (Eiswürfeltest) aufweisen, jedoch nach Exposition mit kalter Außenluft (Wanderer AA, 1991).

#### 1.4 Epidemiologie der Kälteurtikaria im Rahmen der Urtikaria

Die Verteilung der Urtikaria in der Bevölkerung bezüglich Inzidenz und Prävalenz ist derzeit aufgrund nicht ausreichend gesicherter Daten und teils nur stark selektierter Patientenpopulationen schwierig (Weller K, Altrichter S, Ardelean E, et al, 2010). Ferner änderten sich die Urtikaria-Klassifikationen im Laufe der Jahrzehnte und je nach Literaturquelle wurde von der „chronischen Urtikaria“ gesprochen, dagegen wurden die einzelnen Subtypen nicht beachtet. Bei etwa 20-30 % der Menschen manifestiert sich einmal in ihrem Leben eine akute Urtikaria (Mygind N, Dahl R, Pedersen S, et al, 1998; Dice J, 2004; Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012). Zur chronisch spontanen Urtikaria und chronisch induzierbaren Urtikaria fehlen gesicherte und exakte Prävalenz-Daten. Je nach Studienlage wird über eine Lebenszeitprävalenz für die chronisch-spontane Urtikaria zwischen 7,8 % bis 22,3 % berichtet (Benveniste J, Henso PM, Cochrane CG, 1972; Mueller HW, O'Flaherty JT, Wykle RL, 1983; Gandi C, Healy C, Wanderer AA, et al, 2009; Zuberbier T, Balke M, Worm M, 2010) und über eine Punktprävalenz zwischen 0,5 % bis 1,0 % (Weller K, Altrichter S, Ardelean E, et al, 2010; Metz M, Maurer M, 2011).

Die Kälteurtikaria gehört zu den häufigen Formen der physikalischen Urtikaria. Der Anteil der physikalischen Urtikaria im Rahmen der Urtikaria beträgt zwischen 5 % bis etwa 33 % (Wanderer AA, 1991; Möller A, Hennig M, Zuberbier T, et al, 1996; Fleischer M, Grabbe J, 2004; Abajian M, Mlynek A, Maurer M, 2012). Die Kälteurtikaria kann alleine, aber auch zusammen mit anderen Urtikariaformen auftreten (Summationsurtikaria) (Hartmann K, 2004; Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011). Beschrieben ist die Kombination der Kälteurtikaria mit cholinergischer Urtikaria oder chronisch-spontaner Urtikaria (Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012). Beim Auftreten der Kälteurtikaria zeigen Frauen und Männer einen Häufigkeitsgipfel zwischen

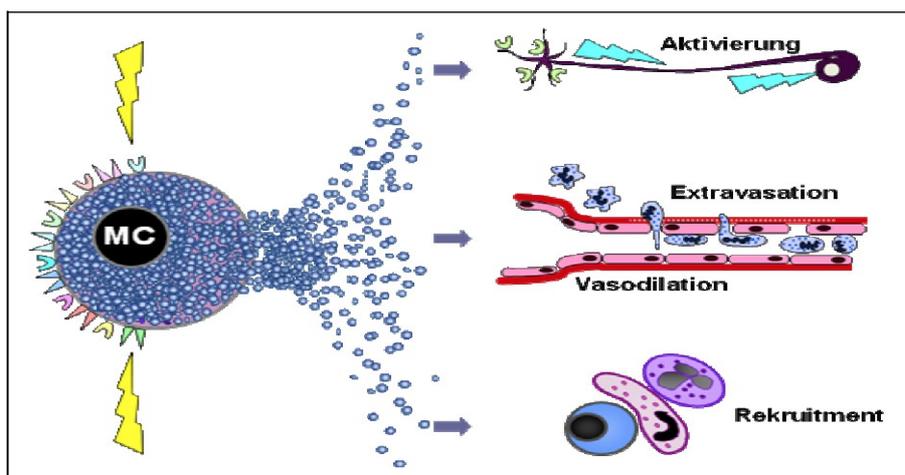
dem 20. und 40. Lebensjahr (Kozel MM, Sabroe RA, 2004; Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, et al, 2007; Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al, 2011), wobei Frauen etwas häufiger betroffen sind (Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010).

Ein Auftreten der Kälteurtikaria unter dem 30. Lebensjahr ist mit ausgeprägten Verläufen assoziiert (Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010). Im Durchschnitt liegt die Erkrankungsdauer bei Kälteurtikaria-Patienten zwischen 5 bis 10 Jahren (Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012). Die Hälfte dieser Patienten beschreiben nach einer Krankheitsdauer von 5 Jahren eine Spontanremission (Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, et al, 2007).

Auf allen Kontinenten dieser Erde tritt die Erkrankung Kälteurtikaria auf. In kalten Klimazonen ist die Häufigkeit von Neuerkrankungen leicht erhöht (Möller A, Henning M, Zuberbier T, et al, 1996; Fleischer M, Grabbe J 2004; Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al, 2009).

### 1.5 Pathogenese der Kälteurtikaria

Der Auslöser der urtikariellen Symptome ist vornehmlich Histamin aus den degranulierenden kutanen Mastzellen, die Mastzellen liegen in der oberen Dermis (Wasserman SI, Austen KF, Soter NA, 1982; Toth-Kasa I, Jancso G, Obal F Jr, et al, 1983; Haas N, Schadendorf D, Henz BM, 1998; Krause K, Zuberbier T, Maurer M, 2010). Die Vorläufer der Mastzellen stammen von pluripotenten CD 34-positiven Stammzellen des hämatopoetischen Systems ab (Maurer M, 2011). Hautmastzellen sind vermehrt um die Blutgefäße, Lymphgefäße, sensorischen Nerven, Haarfollikel und die Basalmembran lokalisiert, besitzen zytoplasmatische Granula, in denen präformierte Mediatoren wie Histamin, Proteoglykane und Proteasen gespeichert sind (Metz M, 2009; Maurer, 2011). Daneben kommt es zu einer *De-Novo*-Synthese und Exozytose von Lipidmediatoren wie Prostaglandine, Leukotriene und darüber hinaus zur Produktion des Plättchen-aktivierenden Faktors sowie zur Produktion von Zytokinen und Chemokinen (Maurer M, 2011). Die freigesetzten Mediatoren der Mastzelle lösen die Vasodilatation von Lymphgefäßen und Arteriolen der Haut aus mit nachfolgender Permeabilitätssteigerung der Venolen (s. Abb. 1.3), klinisch sichtbar durch Rötungen und lokale Ödembildungen (Fritsch P, 1998; Metz M, Maurer M, 2011).



**Abb. 1.3:** Schematische Darstellung der Mastzelldegranulation (MC) und deren Effekte in der Haut (AG Maurer Charité; Masters-in-Science, 2012)

Histamin gehört neben Proteasen, Leukotrienen und bestimmten Zytokinen zu den Mediatoren, die den Juckreiz auslösen<sup>(Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012)</sup>. Antihistaminika, die auf den H1-Rezeptor wirken, werden, wie eingangs erwähnt, als Mittel der Wahl zur Therapie der Urtikaria eingesetzt<sup>(Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012)</sup>.

Rupatadin interagiert als einziges Antihistaminikum aktiv über 2 Mechanismen, zum einen ist es ein H1-Rezeptorantagonist und zum anderen ist es ein Rezeptorantagonist des Plättchenaktivierenden Faktors (PAF)<sup>(Metz M, Maurer M, 2011)</sup>. PAF wurde mit der Entstehung der erworbenen Kälteurtikaria in Zusammenhang gebracht<sup>(Grandel KE, Farr RS, Wanderer AA, et al, 1985)</sup>. Ferner ist bekannt, dass PAF zur Quaddelbildung, zur Hypotonie und zum Bronchospasmus beiträgt<sup>(Metz M, Maurer M, 2011)</sup> und als Mediator von Entzündungsreaktionen bei anaphylaktoiden Reaktionen bedeutsam zu sein scheint<sup>(Kajiwara N, Sasaki T, Bradding P, et al, 2010; Shamizadeh S, Brockow K, Ring J, 2014)</sup>. Durch die Forschung an Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass Rupatadin diese Symptome wirksam supprimiert<sup>(Metz M, Maurer M, 2011)</sup>. Der PAF wird aus Zellmembranphospholipiden in Mastzellen, Eosinophilen, Neutrophilen, Thrombozyten und Makrophagen gebildet, jeweils durch katalytische Eigenschaften zum einen durch die Acetyltransferase (PAF *De-Novo*-Syntheseweg) und zum anderen durch die Phospholipase A<sub>2</sub> (PAF *remodeling*-Syntheseweg)<sup>(Frey B, 2000)</sup>. Somit sind zwei PAF-Synthesewege bekannt, der *De-Novo*-Syntheseweg ist für die Aufrechterhaltung der physiologischen PAF-Konzentration zuständig, der PAF-*remodeling*-Syntheseweg ist hinsichtlich der Entzündungen und Allergien bedeutsam<sup>(Frey B, 2000)</sup>.

Bis heute ist das genaue Stimulationsmuster, wie Kälte eine Mastzellaktivierung und Mastzelldegranulation auslöst, unklar <sup>(Wanderer AA, Hoffman HM, 2004; Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012)</sup>.

Es gibt bislang lediglich Hypothesen, eine davon beschreibt die Bildung von Autoantikörpern, welche die Kälteurtikaria auslösen <sup>(Hide M, Francis D, Grattan , et al, 1993)</sup>. Zudem scheint bei Kälteurtikaria-Patienten Immunglobulin E von Bedeutung zu sein. Mit Hilfe von Enzym-Immunoassay-Untersuchungen wurden funktionelle Anti-IgE-Antikörper vom Typ Immunglobulin M und -G nachgewiesen <sup>(Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, et al, 1988)</sup>. Weiterhin wird in der Literatur von einem 12-jährigen Mädchen berichtet, bei dem nach Gabe des monoklonalen IgE-Antikörpers Omalizumab die Krankheitsaktivität der Kälteurtikaria trotz ausgeprägter Symptomatik behoben werden konnte <sup>(Boyce JA, 2006)</sup>. Diesbezüglich ist bislang unklar, welche genaue Funktion in der Pathogenese der Kälteurtikaria Immunglobulin E und Anti-Immunglobulin E einnehmen.

## 1.6 Klinik der Kälteurtikaria

Der klinische Befund und die Anamnese sind typisch bei Kälteurtikaria-Patienten: Nach Kontakt mit Kälte (kalter Wind, kalte Gegenstände, kaltes Wasser, kalte Speisen bzw. kalte Getränke) entstehen Quaddeln und quälender Pruritus oder Brennen in diesen Arealen und zudem gelegentlich Angioödeme <sup>(Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A et al, 2007; Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al, 2009; Abajian M, Mlynek A, Maurer M, 2012; Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012)</sup>. Quaddeln können lokalisiert (s. Abb. 1.4) und disseminiert am Ort des Kältekontaktes auftreten.



**Abb. 1.4:** Kälteurtikaria-Patient nach Kälteexposition am Unterarm <sup>(Altmeyer, 2014)</sup>

Die stark juckenden oberflächlichen Urticae und schmerzhaften Schwellungen in tieferen Hautschichten (Angioödeme) stellen eine immense Belastung und Einschränkung im täglichen Leben der Patienten dar. Die Kälteurtikaria-Patienten fühlen sich unwohl und zeigen eine verminderte Konzentrations- und Leistungsfähigkeit. Mit standardisierten Lebensqualitätsfragebögen (z.B. DLQI) kann belegt werden, wie stark Patienten im Alltag beeinträchtigt sind <sup>(Poon E, Seed PT, Greaves MW, et al, 1999; Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011)</sup>. Der Schweregrad der Erkrankung variiert erheblich. Die Beschreibung, wann sich welche Reaktion nach Kältekontakt entwickelt, kann seitens der Patienten sehr unterschiedlich sein. Bei einigen Patienten zeigt sich eine Reaktion nach Kältekontakt, wenn sie im Anschluss in einen warmen Raum gehen, andere Patienten berichten von urtikariellen Hautveränderungen nach Abkühlung der Haut oder wenn plötzlich Wind weht <sup>(Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012)</sup>. Hier scheint von größerer Relevanz die absolute Temperatur zu sein <sup>(Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012)</sup>.

Schlimmstenfalls können bei generalisiertem Kontakt mit Kälte die urtikariellen Beschwerden generalisieren oder lokal im Laryngopharynxbereich zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. Eisgekühlte Nahrung kann ein Glottisödem erzeugen, so dass Erstickungsgefahr besteht. Auch der plötzliche nichtadaptierte Aufenthalt im kalten Wasser kann zum Schock führen. Asthmaanfälle infolge von Bronchospasmen sind relativ selten <sup>(Wanderer AA, Hoffman HM, 2004; Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012)</sup>. Konfluieren Quaddeln am Integument und sind diese so ausgedehnt, dass es zu einem plötzlichen Blutdruckabfall kommt, kann sich eine anaphylaktische Symptomatik entwickeln. Ferner können Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Luftnot und Tachykardie entstehen <sup>(Ring J, Beyer K, Biedermann T, et al, 2014)</sup>. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen sollten bei der Gefahr möglicher Systemreaktionen, die schlimmstenfalls zum Tod führen können, getroffen werden.

Meistens sind jedoch die Hautveränderungen auf das Kälte-Applikationsareal begrenzt und bilden sich nach Wiedererwärmung zurück <sup>(Kivity S, Schwartz Y, Wolf R, et al, 1990)</sup>. Bei der induzierbaren Kälteurtikaria entwickeln sich innerhalb weniger Minuten Quaddeln und verändern sich von Fall zu Fall in der Farbe, Größe und Anordnung sehr variabel.

## 1.7 Diagnostik

Die Diagnose Kälteurtikaria erfolgt durch eine ausführliche Anamnese, durch die körperliche Untersuchung und mit Hilfe von Kälteprovokationstestungen. Zur erweiterten Diagnostik kann je nach individuellem Fall das Aufsuchen eines Urtikaria-Zentrums sinnvoll sein.

### 1.7.1 Anamnese der Kälteurtikaria

Wichtige Fragen bei Verdacht einer Kälteurtikaria:

Reagieren Sie auf Kältekontakt?

-kalte Luft?

-kaltes Wasser?

-Abkühlung nach Schwitzen?

Wie reagieren Sie auf kalte Speisen?

Ist in Ihrer Familie ein Kälteurtikaria bekannt?

Bessert sich der Befund nach Wiedererwärmung?

### 1.7.2 Differentialdiagnostik der Kälteurtikaria

In den meisten Fällen ist die Kälteurtikaria als idiopathisch einzustufen <sup>(Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010)</sup>. Neben der primären erworbenen Kälteurtikaria (s. Tab. 1.1) gibt es die sekundäre Kälteurtikaria. Die sekundäre Kälteurtikaria kann paraneoplastischer Genese sein zum Beispiel bei Leukämien oder malignen Lymphomen. Weiterhin kann die sekundäre Kälteurtikaria Ausdruck einer Infektionskrankheit sein z. B. HIV-Infektion, infektiöse Mononukleose, Borreliose, Hepatitis <sup>(Altmeyer P, Bacharach-Buhles M, 2002; Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012)</sup>. Bei der sekundären Kälteurtikaria sollten entsprechende serologische Untersuchungen durchgeführt werden, bei 2% der Betroffenen werden kaltesensitive Serumproteine/Kryoproteine wie Kryoglobuline, Kryofibrinogen und Kälteagglutinine nachgewiesen <sup>(Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012)</sup>. Zudem sollte bei positivem Nachweis von Kryoproteinen eine Lymphom- oder Kollagenose-Erkrankung

ausgeschlossen werden. Auch Hepatitis-Patienten leiden häufig unter einer Kryoglobulinämie. Kryoglobulinämie kann sich klinisch mit folgenden Symptomen äußern: Pseudo-Raynaud-Syndrom, Purpura, Ulzerationen an den Unterschenkeln und selten Kälteurtikaria sowie Pannikulitis <sup>(Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012)</sup>. Ferner sollte bei negativen Kälteprovokationstests und positiver Anamnese hinsichtlich der Quaddelbildung differentialdiagnostisch an die familiären Erkrankungen mit kälteinduzierten Quaddeln/Angioödemem gedacht werden (s. Tab. 1.3).

<b>Varianten familiärer Kälteurtikaria</b>	<b>Klinik</b>
Familiäre atypische Kälteurtikaria	Nach lokalisierter und systemischer Kälteprovokation zeigen sich Reaktionen vom Soforttyp
Familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom („familial cold autoinflammatory syndrome“, FCAS)	Nach einer Latenzzeit von 1 bis 2 Stunden nach intensiver Kälteexposition zeigen sich generalisierte Hauterscheinungen, einhergehend mit Konjunktivitis, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Fieber und Arthralgien, Mutation des CIAS <sub>1</sub> / NLRP <sub>3</sub> - Gen auf dem Chromosom 1q44
Familiäre Kälteurtikaria vom verzögertem Typ	Nach 9 bis 18 Stunden treten am Ort der Kälteprovokation urtikarielle Hauterscheinungen auf, die im Anschluss hypopigmentierte Hautläsionen hinterlassen

**Tab. 1.3:** familiäre Erkrankungen mit kälteinduzierten urtikariellen Hauterscheinungen <sup>(Krause K,</sup>

Degener F, Altrichter S, et al, 2010; Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011)

<b>Urtikariaform</b>	<b>Klinik</b>
Systemische Kälteurtikaria	Lokalisierte oder generalisierte Urticae werden durch kalte und feuchte Luft ausgelöst
Verzögerte Kälteurtikaria	12-48 Stunden nach der Kälteprovokation treten lokal Urticae auf
Kälteinduzierte cholinergische Urtikaria	Nach körperlicher Belastung treten generalisiert Urticae im Bereich kalter Umgebung auf
Kälteabhängiger Dermographismus	Haut, die gekühlt wurde und im Anschluss mechanisch manipuliert, zeigt einen urtikariellen Dermographismus
Lokalisierte Kältereflexurtikaria	Nicht direkt im Bereich der Kälteexposition urtikarielle Hauterscheinungen

**Tab. 1.4:** erworbene atypische Kälteurtikariaformen <sup>(Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010)</sup>

Zusätzlich zur Anamnese und körperlichen Untersuchung (einschließlich Dermographismus) sollten die Testungen nach physikalischen Gesichtspunkten erfolgen: Ein positives Ergebnis im Kältestimulationstest ist die Basis der Diagnose Kälteurtikaria <sup>(Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, et al, 2010; Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, et al, 2014)</sup>

Um die Testungen durchzuführen, sollten folgende Kriterien erfüllt sein:

- laut Anamnese Auftreten urtikarieller kälteabhängiger Hautveränderungen und/oder
- bei Kälteprovokationen Auftreten urtikarieller Hauterscheinungen.

Die Kälteprovokationstestungen, im Folgenden auch Cold Stimulation Tests (CST), sind in der Regel bei Kälteurtikaria-Patienten positiv. Ein negatives Ergebnis schließt eine Kälteurtikaria in einzelnen Fällen nicht aus <sup>(Wanderer AA, 1991; Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010)</sup>. In einigen dieser Fälle ist eine positive Kälteprovokation trotzdem möglich, zum Beispiel bei Änderungen der Hautlokalisation oder bei längerer Provokation <sup>(Wanderer AA, 1991)</sup>. Der behandelnde Arzt sollte differentialdiagnostisch außerdem an atypische und familiäre Variationen der Kälteurtikaria (s. Tab. 1.3 und 1.4) denken.

Die Laboruntersuchungen richten sich bei der Kälteurtikaria individuell nach der Klinik des

jeweiligen Patienten <sup>(Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010)</sup>. Die Bestimmung einzelner Laborparameter wie Differentialblutbild, Entzündungsparameter Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP) sowie Kryoglobuline sind empfehlenswert <sup>(Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010)</sup>, um einen möglichen Auslöser zu eruieren.

### 1.7.3 Kältestimulationstests

Zur physikalischen Diagnostik der Kälteurtikaria werden zahlreiche Testverfahren beschrieben, hierzu gehören:

- das Auflegen eines mit Eiswasser gefüllten Reagenzglases/Röhrchens <sup>(Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012, Altmeyer P, 2014)</sup>, alternativ eines mit Eiswürfeln gefüllten Plastikbeutels <sup>(Brehm G, 1993; Altmeyer P, 2014)</sup>
- Eintauchen des Unterarmes in kaltes Wasser/ partielle Kaltwasserbäder <sup>(Steigleder G, 1993; Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010)</sup>
- das Auflegen eines mit Eiswasser gefüllten Kupfer-/Metallzylinders <sup>(Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012; Altmeyer P, 2014)</sup>
- Eintauchen des Unterarmes unter langsamer systematischer Veränderung der Temperatur <sup>(Steigleder G, 1993)</sup>
- Ganzkörperexposition in kalten Räumen <sup>(Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010)</sup>
- das Auflegen einer gefrorenen Kalt-Warm-Kompresse (in ein dünnes Tuch gewickelt) <sup>(Brehm G, 1993)</sup>
- Kaltlufttest <sup>(Zuberbier T, 2011)</sup>
- TempTest®-Verfahren als innovative Methode <sup>(Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al, 2009)</sup>

#### 1.7.3.1 Eiswürfeltest (Ice-Cube-Verfahren)

Der schmelzende Eiswürfel in einem Plastikbeutel oder Reagenzröhrchen wird je nach Literaturangabe meistens 5 Minuten auf den volaren läsionsfreien Unterarm appliziert. Nach 10 Minuten wird geprüft, ob am Kälteprovokationsort Quaddeln nachweisbar sind. Im klinischen Alltag ist der sogenannte Eiswürfeltest am weitesten verbreitet. Der Eiswürfeltest ist ein sehr einfaches und kostengünstiges Testverfahren.



**Abb. 1.5:** a) schmelzender Eiswürfel in einem Plastikbeutel,  
b) ausgeprägte erythematöse Quaddel am Unterarm nach Kälteprovokation mit schmelzendem Eiswürfel in einem Plastikbeutel (Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010)

### 1.7.3.2 Eintauchen des Unterarmes in kaltes Wasser/ partielle Kaltwasserbäder

Unter partiellen Kaltwasserbädern versteht man die Kälteapplikation durch Eintauchen des Unterarmes oder der Hand in kaltes Wasser für 5 Minuten unter 4 Grad (Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010). Zeigt sich nach 10 Minuten ein positives Kältestimulationstest-Ergebnis, dann gilt die Diagnose Kälteurtikaria als gesichert. Bei diesem Testverfahren steigt die Gefahr systemischer Reaktionen. Eine achtsame Überwachung des Patienten ist deshalb erforderlich, so dass diese Testmethode nicht das Verfahren der Wahl sein sollte (Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010).



**Abb. 1.6:** a) Kaltwasserbad  
b) ausgeprägte erythematöse Quaddel nach Kälteprovokation im Kaltwasserbad (Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010)

### 1.7.3.3 Kälteprovokationstest mittels Kupfer-/Metallzylinder

Eine Optimierung der Eiswürfelmethode ist die Anwendung eines Kupfer-/Metallzylinders (Zuberbier T, 2011). In dem Zylinder können unterschiedliche Temperaturen getestet werden in Form eines Eis-Wasser-Gemischs, zum Beispiel ein Zylinder mit 5°C, 10°C oder 15°C (Zuberbier T, 2011). Die Temperaturschwellen, die zum Auslösen der kälteinduzierten Symptome führen, können so bestimmt werden.

### 1.7.3.4 Kaltlufttest

Liegt ein negatives Testergebnis durch Kältekontakt vor, kann ein Kaltlufttest in einem kalten Raum erwogen werden. Für den Kaltlufttest wird der Patient in einen Raum mit 4 °C gesetzt (Zuberbier T, 2011). In diesem Raum wird ein kalter Föhn in Form eines Luftzuges erzeugt (Zuberbier T, 2011). Auch hier sollten mögliche systemische Reaktionen einkalkuliert werden, so dass der betroffene Patient nicht unbeaufsichtigt bleiben darf.

### 1.7.3.5 TempTest®-Methode, Beschreibung des Verfahrens der Schwellentemperatur (CTT) und der Schwellenzeit (CSTT)

Das TempTest®-Gerät ist ein genaues, innovatives und verfeinertes Verfahren, womit die Diagnose Kälteurtikaria elegant und schnell gestellt werden kann. Bislang kam in zahlreichen Studien die TempTest®-Methode zur Anwendung (Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al, 2009; Metz M, Scholz E, Ferran M, et al, 2010; Weller K, Ardelean E, Scholz E, et al, 2013; Magerl M, Abajian M, Krause K, et al, 2014). Es wird zwischen den TempTest®-Geräten 1 bis 4 unterschieden, wobei erst die Nachfolger des TempTest® 1.0 in klinischen Studien eingesetzt wurden (Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al, 2009). TempTest® 2.0 besteht aus vier einzelnen Temperaturelementen mit einer Provokationsfläche von jeweils 3 cm, die in Kunststoff eingebettet sind und auf die läsionsfreie Haut aufgebracht werden. Der Temperaturbereich liegt zwischen 0° bis 45 ° ( $\pm 0,1$  °C), die zu testende Temperatur wird vor der Provokation festgelegt.



**Abb. 1.7:** TempTest® 2.0-Gerät, mit vier (A) thermoelektronischen Elementen zur Bestimmung der Schwellentemperatur bei 4 °C, 8 °C, 12 °C und 16 °C (AG Maurer, Charité)

Mit der Weiterentwicklung kann das innovative TempTest® 3.0 zusätzlich bezüglich der Temperatur und Testzeit individuell programmiert werden. Ich verweise auf die Abbildung 2.2 und das Kapitel 2.5.2. Das kostengünstigere TempTest® 4.0 wurde kürzlich zugelassen, so dass bislang kaum Studienergebnisse vorliegen (Magerl M, Abajian M, Krause K, et al, 2014).

Mit Hilfe eines Peltierelements kann die läsionsfreie Haut mit einem kontinuierlichen Temperaturbereich von 4° C bis 44°C ( $\pm 0,1$  °C) getestet werden. Mit dem TempTest® 4.0 kann nicht die Schwellenzeit (CSTT) bestimmt werden. Im Rahmen der ACURE-Studie wurde deshalb ausschließlich das TempTest® 3.0-Gerät benutzt.



**Abb. 1.8:** TempTest® 4.0-Gerät (AG Maurer, Charité)

Die TempTest®-Geräte sind Medizinprodukte und unterliegen dem Medizinprodukte-Gesetz (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: [http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/_node.html), Stand 10.01.2015).

Die Kälteprovokation ist als positiv definiert, wenn eine eindeutig palpable konfluierende oder nicht konfluierende Quaddel sichtbar auf der Haut nachweisbar ist. Tritt nur ein bloßes Erythem auf, liegt keine positive Kälteprovokation vor. Meistens geht die Reaktion mit Pruritus und Brennen einher. Die Reaktion ist negativ, wenn nur ein Erythem, Pruritus oder ein Brennen vorliegen.

Durch das TempTest®-Verfahren kann individuell und einfach die Critical Temperature Thresholds (CTT = Schwellentemperatur) und die Critical Stimulation Time Thresholds (CSTT = Schwellenzeit) ermittelt werden. Es hat sich bewährt, die individuelle Reizschwelle zu bestimmen, als Orientierungshilfe, um den Schweregrad der Kälteurtikaria und den Therapieerfolg genau zu beurteilen (Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010), ferner um assoziierende Umstände des Alltags besser einzuschätzen und bestenfalls zu meiden (Fleischer M, Grabbe J, 2004; Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, et al, 2004; Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A et al, 2007).

### **Definition der Schwellentemperatur (CTT)**

Die Critical Temperature Thresholds (CTT) ist die maximale Temperatur, die gerade noch zur Quaddelbildung führt. Die Schwellentemperatur kann bei 4 Grad aber auch bei 24 Grad Celsius liegen. Mit Hilfe des TempTest®-Verfahrens kann gezeigt werden, dass die Krankheitsschwere mit einer hohen Schwellentemperatur einhergeht (Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, et al, 2010; Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010).

### **Definition der Schwellenzeit (CSTT)**

Critical Stimulation Time Thresholds (CSTT) ist der niedrigste Zeitpunkt, zu dem gerade noch Quaddeln sichtbar sind (Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, et al, 2004).

## 1.8 Therapie und Prophylaxe der Kälteurtikaria

Wichtig ist die ausführliche Aufklärung der Patienten über präventive Maßnahmen und therapeutische Möglichkeiten (Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, et al, 2014).

Die symptomorientierte Behandlung steht im Fokus, da in den meisten Fällen die Ursache der Kälteurtikaria unklar bleibt (Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al, 2009; Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010).

Präventive Maßnahmen sind das Tragen warmer Kleidung, der Verzicht auf kalte Getränke und Speisen sowie die Vermeidung bestimmter Sportarten wie Schwimmen in kalten Gewässern. Sollten Patienten mit Kälteurtikaria kalte Gewässer oder Schwimmbäder nicht meiden können oder wollen, wird empfohlen, eine vertraute Person als Begleitung zu haben, die sich mit der Ersten Hilfe auskennt (Steigleder G, 1993; Mahmoudi M, 2001; Fernando SL, 2009; Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, et al, 2014).

Ein möglicher therapeutischer Versuch ist die Hyposensibilisierung durch langsame Kälteexposition (kaltes Wasser) und Aufrechterhalten durch kalte Duschen bzw. kalte Bäder (Steigleder G, 1993; Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010; Altmeyer P, 2014). Diesbezüglich wird im Verlauf kontinuierlich immer mehr Körperoberfläche mit kaltem Wasser provoziert und die Wassertemperatur gesenkt (s. Tab. 1.5). Optimalerweise sollten bei der Ganzkörperapplikation mit Kälte keine Beschwerden mehr auftreten (Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010). Zeigen sich systemische Reaktionen wie Atembeschwerden oder Schwindel, dann sollte die Kälteexposition sofort beendet werden. Gegebenenfalls muss eine Notfallbehandlung erfolgen (Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011; Altmeyer P, 2014). Im Rahmen eines erneuten Therapie-Versuchs wird die zuletzt vertragene Kälteexpositionsdosis für 2 Tage empfohlen. Im Anschluss kann abermals ein erneuter Versuch der nächsthöheren Dosierung erfolgen (Altmeyer P, 2014). Ein Nachteil ist, dass eine tägliche Kälteexposition erfolgen muss, ansonsten erlischt die Kältetoleranz (Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010; Altmeyer P, 2014). Dies ist auf Dauer vielen Kälteurtikaria-Patienten zu umständlich, Motivation und Compliance lassen entsprechend nach.

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Therapie-Vorgehen</b>
1. Tag	4 x/Tag für 5 Minuten die <b>Hände</b> in 8 °C kaltes Wasser halten
2. Tag	4 x/Tag für 5 Minuten die <b>Hände und Füße</b> in 8 °C kaltes Wasser halten
3. Tag	3 x/Tag für 5 Minuten die <b>Hände, Unterarme und Füße</b> in 8 °C kaltes Wasser halten
4. Tag	3 x/Tag für 5 Minuten <b>Hände und Unterarme, Füße und Unterschenkel</b> in 8 °C kaltes Wasser halten
5. Tag	3x/Tag für 5 Minuten <b>den ganzen Körper bis zum Bauchnabel</b> in das Wasser tauchen (Badewanne mit 12 °C kaltem Wasser füllen)
6. Tag	2 x/Tag für 5 Minuten <b>den ganzen Körper bis zum Zwerchfell</b> (Badewanne mit 12 °C kaltem Wasser füllen)
7. Tag	2 x/Tag für 5 Minuten <b>den Körper bis zu den Schultern</b> (Badewanne mit 12°C kaltem Wasser füllen)
> 7. Tag	2x/Tag für 5 Minuten kalt duschen (ca. 15 °C) bzw. Weiterbehandlung nach dem zuletzt vertragenen Schema

**Tab. 1.5:** Hyposensibilisierung/Therapie-Vorgehen bei Kälteurikaria-Patienten <sup>(Altmeyer P, 2014)</sup>

Viele Kälteurtikaria-Patienten profitieren von der Meidung der auslösenden Triggerfaktoren

(Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, et al, 2014)

Die individuelle Zeit- und Temperaturschwelle zu kennen, ermöglicht dem betroffenen Kälteurtikaria-Patienten bestimmte Situationen einzuschätzen bzw. bestenfalls zu vermeiden. Kälte komplett zu meiden ist meistens unmöglich besonders bei hoher Schwellentemperatur und niedriger Schwellenzeit. Derzeit werden Kälteurtikaria-Patienten medikamentös in erster Linie mit Antihistaminika (AH) der zweiten Generation behandelt. Antihistaminika der ersten (älteren) Generation sind teilweise noch zugelassen. H1-Antihistaminika der ersten Generation zeigen neben ihrer Wirkung als Histaminantagonisten auch eine anticholinerge-, 5-Hydroxytryptamin- und antiadrenerge Rezeptor-Hemmung. H1-Antagonisten können die Blut-Hirn-Schranke passieren, gelangen somit ins Gehirn und zeigen als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) zentrale Störungen wie Müdigkeit, Schwindel und Schläfrigkeit. In der internationalen Leitlinie zur Urtikaria-Therapie wird ausdrücklich empfohlen „in der Routinebehandlung“ keine älteren sedierenden Antihistaminika zu verwenden“ (Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011). Im Vergleich handelt es sich bei den H1-Antihistaminika der zweiten Generation um größere und lipophilere Moleküle, so dass das Passieren der Blut-Hirn-Schranke erschwert wird. Ferner zeigen die H1-Rezeptoren eine höhere Spezifität. Dies führt unter Einnahme der Zweitgenerations-Antihistaminika auf neuronaler und hormonaler Ebene zu weniger unerwünschten Nebenwirkungen und somit zu weniger sedativen Effekten, deshalb werden die Antihistaminika der zweiten Generation auch als nichtsedierende Antihistaminika bezeichnet.

### **In Deutschland zugelassene H1-Antihistaminika der 1. Generation,**

#### **Beispiele:**

- Dimetinden
- Hydroxizin
- Ketotifen
- Chlorphenoxamin
- Clemastin
- Dexbrompheniramin
- Dimenhydrinat
- Diphenhydramin

- Doxylamin
- Meclozin
- Mepyramin
- Oxomemazin
- Pheniramin
- Chlorphenamin

### **H1 -Antihistaminika der 2. Generation, Beispiele:**

- Cetirizin
- Levocetirizin
- Loratadin
- Desloratadin
- Rupatadin
- Fexofenadin
- Ebastin
- Bilastin

Entsprechend der EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO-Leitlinien kann eine individuelle Antihistaminika-Auswahl erfolgen. Einige Antihistaminika sind nicht verschreibungspflichtig und für die Selbstmedikation erhältlich, zum Beispiel Cetirizin, Loratadin und Fexofenadin. Basierend auf zahlreichen klinischen Studien werden nichtsedierende Antihistaminika der zweiten Generation primär in der Therapie der Kälteurtikaria empfohlen (Metz M, Scholz E, Ferran M, et al, 2010; Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011; Krause K, Spohr A, Zuberbier T, et al, 2013). Zeigt sich keine Beschwerdefreiheit in der Standarddosis, so wird eine Erhöhung der Dosis der Antihistaminika bis auf das Vierfache der Standarddosis empfohlen. Die Höherdosierung stellt bislang eine *Off-label-Use*-Therapie da. (Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011; Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al, 2014). In der publizierten Studie von Siebenhaar et al von 2009 kann gezeigt werden, dass bei Kälteurtikaria-Patienten die hochdosierte Desloratadin-Therapie der Standardtherapie überlegen ist. Gelingt trotz schrittweiser Höherdosierung keine wesentliche Besserung der klinischen Symptomatik der Kälteurtikaria, dann bestehen zusätzliche Therapieoptionen, die mit den Therapie-Empfehlungen

bei der chronisch-spontanen Urtikaria übereinstimmen (s. Kapitel 1.1) (Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010). Eine weitere Option bei therapieresistenten Kälteurtikaria-Patienten ist die Behandlung mit Penicillin (i.m. oder p.o.), alternativ Doxycyclin (p.o.). Bei 20-50 % der Kälteurtikaria-Patienten kann eine parenterale Antibiotika-Therapie mit Penicillin oder Doxycyclin für 3 Wochen zur partiellen oder kompletten Remission führen (Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011; Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012)

Hinsichtlich der Therapie der atypischen Kälteurtikariaformen, erworben und familiär, sind kaum Studienergebnisse in der Literatur zu finden. Im Wesentlichen entspricht die Therapie dem Therapieansatz der herkömmlichen Kälteurtikaria mit Antihistaminika (Gandhi C, Healy C, Wanderer AA, et al, 2009; Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010). Bei dem familiär kälteinduzierten autoinflammatorischen Syndrom (FCAS) belegen Studien, dass sich die klinischen Symptome mit Hilfe von Interleukin1-Antagonisten (Anakinra, Rilonacept und Canakinumab) hervorragend bessern (Krause K, Degener F, Altrichter S, et al, 2010)

Intensive Kälte kann im schlimmsten Fall zur Anaphylaxie bei Kälteurtikaria-Patienten führen bis hin zum Tod. Eine Kälteurtikaria im Rahmen eines anaphylaktischen Schocks erfordert eine intensivmedizinische Behandlung (s. Tab 1.6). Patienten mit Kälteurtikaria sollten immer ein Notfallset mit sich tragen, bestehend aus einem H1-Antihistaminikum (z.B. Fenistil) und einem Kortikosteroid (z. B. Celestamine) sowie einem Adrenalin-Autoinjektor (z.B. Fastjekt) (Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al, 2009; Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al, 2012; Ring J, Beyer K, Biedermann T, et al, 2014). Der behandelnde Arzt sollte vorab den Patienten hinsichtlich der Anwendung der Notfall-Medikamente genau instruieren und über präventive Verhaltensregeln aufklären (Vermeidung der Triggerfaktoren, Haltbarkeit und Lagerung der Notfall-Arzneimittel) (Ring J, Beyer K, Biedermann T, et al, 2014)

Adrenalin	Als Autoinjektor zur intramuskulären Gabe, abhängig vom Gewicht: > 15 kg KM: 150 µg Adrenalin > 30 kg KM: 300 µg Adrenalin
H1-Antihistaminikum	Je nach Alter des Patienten und Patientenpräferenz flüssiges Antihistaminikum oder alternativ als (Schmelz-) Tablette, es wird jeweils die erlaubte Tagesdosis des Antihistaminikums empfohlen ggf. Gewichtsadaptation
Glukokortikoid	50-100 mg Prednisolonäquivalent in flüssiger Form oder als Tablette alternativ rektal je nach Alter des Patienten und Patientenpräferenz
Optional	Bei bekanntem Asthma bronchiale werden $\beta$ 2-Adrenozeptoragonisten empfohlen z.B. Terbutalin s.c. oder Reproterol i.v.)  Wenn eine Atemwegsobstruktion bekannt beziehungsweise erwartet wird, zusätzlich vom Apotheker inhalatives Adrenalin anfordern

**Tab. 1.6:** Inhalt des Notfallsets zur Soforthilfe bei Patienten mit anaphylaktoiden Reaktionen

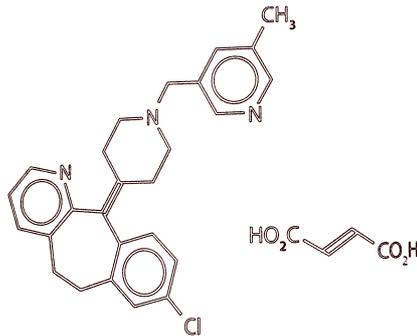
(Ring J, Beyer K, Biedermann T, et al, 2014)

### 1.9 Rupatadin als Studienmedikation bei der Kälteurtikaria

„Die gegenwärtig erhältlichen Antihistaminika weisen in Bezug auf ihre Effekte und ihr Sicherheitsprofil erhebliche Unterschiede auf“ (Metz M, Maurer M, 2011). Die Wirksamkeit von Rupatadin bei der Therapie der Kälteurtikaria-Patienten ist Gegenstand dieser Arbeit.

### 1.9.1 Zulassung von Rupatadin

Sponsor der Studie „ACURE“ und Hersteller der Studienmedikation Rupatadin (Rupafin®) ist die Firma J. Uriach & Cia, S. A. (Spanien).



**Abb. 1.9:** Strukturformel Rupatadin (Shamizadeh S, Brockow K, Ring J, 2014)

Rupatadin ist zur symptomatischen Behandlung der chronisch idiopathischen Urtikaria und allergischen Rhinitis in einer oralen Tagesdosis von 10 mg bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) seit 1. August 2008 unter dem Handelsnamen Rupafin® (Uriach Pharma, Barcelona, Spanien) zugelassen. In Deutschland ist Rupatadin seit 2010 unter den Namen Rupafin® und Urtimed® zugelassen und wird von den Firmen Recordati (Rupafin®) und Dr. Pflieger GmbH (Urtimed®, Bamberg) produziert.

In folgenden weiteren Ländern ist Rupatadin bislang zugelassen: Algerien, Argentinien, Belgien, Benin, Brasilien, Burkina Faso, Costa Rica, Dominikanische Republik, Elfenbeinküste, El Salvador, Estland, Frankreich, Gabun, Großbritannien, Guatemala, Republik Guinea, Honduras, Irland, Italien, Kamerun, Kongo, Lettland, Litauen, Luxemburg, Madagaskar, Malta, Mauretanien, Mexiko, Niederlande, Nicaragua, Niger, Österreich, Panama, Polen, Portugal, Slowakei, Slowenien, Togo, Tschechischen Republik, Türkei, Ungarn Zentralafrikanischen Republik und Zypern (Metz M, Maurer M, 2011; Shamizadeh S, Brockow K, Ring J, 2014).

### 1.9.2 Wirkmechanismus von Rupatadin

Rupatadin ist ein Salz der Fumarsäure, ein chlorhaltiges N-Alkylpyridin-Derivat, welches aus zwei wichtigen Strukturen besteht: die Piperidinygruppe und die Dimethylpyridinygruppe

(Metz M, Maurer M, 2011; Shamizadeh S, Brockow K, Ring J, 2014). Die Substanz zeigt sowohl bei allergischen Sofort- als auch Spätreaktionen seine Wirkung.

Die Piperidinygruppe ist für die selektive periphere Blockade am Histamin-Rezeptor (H1) verantwortlich und somit in der initialen Phase einer allergisch bedingten Reaktion sofort wirksam. Die Dimethylpyridinygruppe ist für die Aktivität am Rezeptor des plättchenaktivierenden Faktors (PAF) verantwortlich.

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist die klinische Wichtigkeit von PAF hinsichtlich allergischer Erkrankungen begrenzt, jedoch gibt es einige Daten die auf die Relevanz von PAF hindeuten (Vadas P, Gold M, Perelman B, et al, 2008; Kajiwara N, Sasaki T, Bradding P, et al, 2010). Zeigt sich eine erhöhte Gefäßpermeabilität, beispielsweise in Form von Erythemen oder einer Urtikaria bzw. von Pruritus, ist PAF daran beteiligt. PAF ist deutlich im Plasma nach anaphylaktoiden Reaktionen erhöht, zudem korreliert die PAF-Konzentration mit der Schwere der Reaktion (Vadas P, Gold M, Perelman B, et al, 2008; Metz M, Maurer M, 2011; Shamizadeh S, Brockow K, Ring J, 2014). Darüber hinaus berichten *Vasiadi M, Kalogeromitros D, Kempuraj D, et al (2010)*, dass Rupatadin antiinflammatorische Eigenschaften aufweist, indem aus menschlichen Mastzellen die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen und somit allergische Auslöser gehemmt werden. Ferner präsentieren *Metz M und Maurer M (2010)*, dass Rupatadin proinflammatorische Zytokine aus aktivierten T-Zellen *in vitro* hemmen und Rupatadin die Chemotaxis von Eosinophilen *in vitro* und *in vivo* inhibieren.

Rupatadin verspricht mit seinem dualen Wirkmechanismus im Vergleich zu anderen Antihistaminika einen nachweisbaren Vorteil, es verfügt neben der starken antihistaminergen Wirkung über eine ausgeprägte PAF-Blockade. Das Arzneimittel ist ein Antihistaminikum der zweiten Generation mit deutlicher selektiver antagonistischer Aktivität an peripheren H1-Rezeptoren im Vergleich zu zentralen H1-Rezeptoren (Metz M, Maurer M, 2011). Ohne vorherige Verstoffwechslung wirkt Rupatadin an den H1- und PAF Rezeptoren (Shamizadeh S, Brockow K, Ring J, 2014).

### 1.9.3 Pharmakokinetik und Verstoffwechslung von Rupatadin

Die pharmakokinetischen Eigenschaften sind zwischen 10 mg und 40 mg Rupatadin linear <sup>(Merckle Recordati GmbH, 2008; Dr. Pflieger GmbH, 2012, Shamizadeh S, Brockow K, Ring J, 2014)</sup>, siehe Tabelle 1.7.

Pharmakokinetik	Einzel-dosis	Mehrfach-dosis
$C_{max}$ (ng/ml)	2,3	1,9
$t_{max}$ (h)	0,8	0,75-1,0
AUC 0-24 (ng/ml/h)	7,6	8,4
$C_{max}$ /AUC	Die Zunahme von $C_{max}$ und AUC ist zur Dosierung (10-40 mg) linear	*
Effekte bei Nichtnüchterneinnahme	Gering, leichte Zunahme der $t_{max}$	*
Proteinbindung	98-99 %	*
Metabolismus	extensiver, präsynaptischer, hepatischer Metabolismus über oxidative Glukuronierung hauptsächlich CYP3A4-Metabolismus, dabei Entstehung einiger aktiver Metaboliten	*
Eliminations- $T_{1/2}$ (h)	4,6	5,8
Eliminationsweg	60,9 % im Stuhl 34,6 % im Urin	*
Altersspezifische Effekte	geringgradige Zunahme von $C_{max}$ und AUC sowie Abnahme der Clearance, insgesamt kaum klinische Relevanz	*

*AUC= area under the curve;  $C_{max}$ = maximale Plasmakonzentration; h= Stunden,  $t_{max}$ = Zeit bis zur Maximalwirkung; \*= Aussagen im Bereich Einfach- und Mehrfachdosis identisch*

**Tab. 1.7:** Pharmakinetische Daten zu Rupatadin <sup>(Shamizadeh S, Brockow K, Ring J, 2014)</sup>

Die Verstoffwechslung von Rupatadin erfolgt über verschiedene oxidative Prozesse in der Leber, diesbezüglich ist das Isoenzym CYP3A4 bedeutsam<sup>(Metz M, Maurer M, 2011)</sup>. Die Verstoffwechslung von Rupatadin kann durch CYP3A4-Inhibitoren beeinflusst werden<sup>(Picado C, 2006)</sup>. Rupatadin wird vor allem über die Galle abgesondert. Der Eliminationsweg über den Stuhl und Urin ist in der Tabelle 1.7 ersichtlich.

### 1.9.4 Nebenwirkungen von Rupatadin

Unter Einnahme des Arzneimittels Rupatadin gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 10, jedoch mehr als 1 von 100 Patienten) in kontrollierten klinischen Studien (Izquierdo I, 2007; Merck Recordati GmbH, 2008; Katiyar S, Prakash S, 2010)

1. Somnolenz (9,5 %)
2. Kopfschmerzen (6,9 %) und
3. Erschöpfung (3,2 %)

Gelegentliche Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 100, jedoch mehr als 1 von 1000 Patienten) unter Anwendung von Rupatadin sind in der Tabelle 1.8 ersichtlich (Izquierdo I, 2007; Merck Recordati GmbH, 2008; Katiyar S, Prakash S, 2010; Dr. Pflieger GmbH, 2012)

Blut-Kreatinkinase erhöht
Alaninaminotransferase (GPT) erhöht
Aspartataminotransferase (GOT) erhöht
Husten, trockener Rachen, Schnupfen, Nasenbluten, trockene Nase,
Erbrechen, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch, Durchfall, Verstopfung
Hautausschlag
Gelenkschmerzen, Myalgie, Rückenschmerzen
Gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme, Durst, Unwohlsein, Fieber
Reizbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten

**Tab. 1.8:** Gelegentliche unerwünschte Nebenwirkungen

### 1.9.5 Wechselwirkungen unter Rupatadin Einnahme

Unter gleichzeitiger Einnahme von Rupatadin mit Erythromycin (Makrolid-Antibiotikum) und Ketoconazol (Antimykotikum) werden Wechselwirkungen beschrieben. Durch die Einnahme

von 20 mg Rupatadin mit Erythromycin oder Ketoconazol, die das CYP3A4-Isoenzym hemmen, erhöht sich die systemische Rupatadinexposition um das 2- bis 3-fache bzw. 10-fache (Picado C, 2006; Katiyar S, Prakash S, 2010; Metz M, Maurer M, 2011; Dr. Pflieger GmbH, 2012). Hingegen werden unter gleichzeitiger Rupatadin-Einnahme die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ketoconazol und Makroliden wie Azithromycin nachweislich klinisch nicht verändert (Metz M, Maurer M, 2011).

Von der Einnahme von CYP3A4-Hemmern wird abgeraten, auch wenn klinisch hinsichtlich Vitalzeichen, EKG-Parametern, Laboruntersuchungen und unerwünschten Nebenwirkungen keine bedeutsamen Relevanzen bestehen (Metz M, Maurer M, 2011). Falls unter Rupatadin-Einnahme Hemmstoffe des Isoenzym CYP3A4 verabreicht werden, sollten regelmäßige Laborkontrollen erfolgen.

Unter Einnahme von Rupatadin-Tabletten soll kein Grapefruitsaft getrunken werden. Die gleichzeitige Einnahme von Grapefruitsaft erhöht den systemischen Rupatadinspiegel um das 3,5 fache (Merck Recordati GmbH, 2008; Shamizadeh S, Brockow K, Ring J, 2014).

Hinsichtlich der Wechselwirkungen mit Statinen wurde in klinischen Rupatadin-Studien gelegentlich über einen Kreatinkinase-Anstieg unter zusätzlicher Statineinnahme berichtet. Einige Statine werden ebenfalls über das Cytochrom P450-Isoenzym CYP3A4 verstoffwechselt. Wechselwirkungen mit Rupatadin sind bisher nicht bekannt. Allerdings sollte trotzdem unter der Rupatadin-Einnahme zusammen mit Statinen eine regelmäßige ärztliche Kontrolle erfolgen (Merck Recordati GmbH, 2008; Dr. Pflieger GmbH, 2012).

### **1.9.6 Anwendung von Rupatadin in der Schwangerschaft und Stillzeit**

Zum heutigen Zeitpunkt gibt es nur eine begrenzte Anzahl bekannter Daten von Schwangeren bzw. Stillenden mit Rupatadin-Einnahme, so dass es bislang keine eindeutigen Aussagen über Rupatadin während der Schwangerschaft bzw. Stillzeit gibt. Somit ist bei der Anwendung von Rupatadin während der Gravidität Vorsicht geboten. In experimentellen Studien mit Tieren zeigt sich, dass Rupatadin in die Muttermilch übergeht (Izquierdo I, 2007; Merck Recordati GmbH, 2008).

### **1.9.7 Anwendung von Rupatadin bei Kindern**

Der Einsatz von Rupatadin bei Kindern unter 12 Jahren wird aufgrund des Fehlens von Daten und fehlender klinischer Erfahrungen nicht empfohlen (Merck Recordati GmbH, 2008; Dr. Pflieger GmbH, 2012).

### 1.9.8 Anwendung von Rupatadin bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten aufgrund der lückenhaften Datenlage ebenfalls kein Rupatadin nehmen (Merck Recordati GmbH, 2008; Dr. Pflieger GmbH, 2012).

### 1.9.9 Anwendung von Rupatadin im Alter

Die mittlere Plasmahalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) ist bei älteren Menschen höher als bei jüngeren (freiwilligen) Patienten (8,7 Stunden versus 5,9 Stunden), vermutlich verursacht durch den physiologisch verminderten First-Pass-Metabolismus in der Leber (Shamizadeh S, Brockow K, Ring J, 2014).

Außerdem gelten Vorsichtsmaßnahmen bei älteren Patienten. In QT/QTc-Studien ist die kardiale Sicherheit bzw. Verträglichkeit unter der Einnahme von Rupatadin ausführlich belegt (Izquierdo I, 2007; Merck Recordati GmbH, 2008; Donado EI, Izquierdo I, Pérez I, et al, 2010.). *Donado EI, Izquierdo I, Pérez I, et al* publizieren 2010 eine Studie, wo 160 kardial gesunde Probanden hinsichtlich der EKG-Daten unter 10 mg (Standarddosis) und 100 mg Rupatadin geprüft wurden. Bei den Studienteilnehmern zeigen sich keine Auswirkungen auf das EKG trotz einer Rupatadin-Einnahme von bis zu 10fach höheren Werten über den therapeutischen Dosen. Darüber hinaus zeigen sich keine schwerwiegenden oder unerwarteten Nebenwirkungen. Es bestehen keine besonderen Gefahren hinsichtlich der kardialen Sicherheit, trotzdem sollte die Applikation von Rupatadin bei älteren Patienten mit kardialen Erkrankungen (verlängertes QT-Intervall, bereits signifikanten Bradykardien, akuten myokardialen Ischämien oder anderen Herzrhythmusstörungen) mit Vorsicht erfolgen (Merck Recordati GmbH, 2008; Shamizadeh S, Brockow K, Ring J, 2014). Bisher gibt es nur wenige klinische Arzneimittel-Studien mit älteren Patienten, das heißt Patienten älter als 65 Jahre. Rupatadin existiert nicht zur intravenösen Applikation, so dass es keine Daten zur absoluten Bioverfügbarkeit gibt. Rupatadin wird in erster Linie über Cytochrom P450 und dessen Isoenzym CYP3A4 verstoffwechselt (Shamizadeh S, Brockow K, Ring J, 2014).

### 1.9.10 Kontraindikationen bei Rupatadin Einnahme

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen das Medikament Rupatadin bzw. gegen dessen Bestandteile.

Die Einnahme von Rupatadin ist bei einer erblichen Galaktoseintoleranz oder bei einer Glucose-Galaktose-Malabsorptionstörung aufgrund der Lactose-Monohydrat-Bestandteile bei Rupatadin nicht zulässig.

### 1.10 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

**Ziel dieser Arbeit ist die Beurteilung, ob Kälteurtikaria-Patienten die Kälte unter der Einnahme von Rupatadin besser tolerieren als bei der Verabreichung eines Placebo-Präparates.** Mit Hilfe des modernen und innovativen TempTest® 3.0-Verfahrens können die Critical Stimulation Time Thresholds und Critical Temperature Thresholds bestimmt werden als entscheidene Indikatoren im Rahmen der Therapiekontrolle (Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, et al, 2004; Abajian M, Mlynek A, Maurer M, 2012). Durch die standardisierte Kälteprovokation können die Ergebnisse miteinander verglichen und in Zusammenhang gesetzt werden. Hierbei werden neben den Schwellenwerten auch die urtikariellen Symptome verifiziert und es erfolgt die subjektive Einschätzung der Therapiewirksamkeit. In der vorliegenden Arbeit wird die Durchführung der ACURE (Acquired Cold Urticaria and Rupatadine Efficacy)-Studie beschrieben. Hierbei wurde die Wirksamkeit von Rupatadin (Rupafin®) bei der erworbenen Kälteurtikaria untersucht mit einer Dosis von 20 mg. Die Therapie bei Patienten mit einer ausgeprägten Kälteurtikaria gestaltet sich schwierig. Die spezifischen Symptome der Urtikaria werden meistens nicht ausreichend reduziert (Zuberbier T., Aberer W, Asero R, et al, 2014). Wie bereits erwähnt, reichen Standarddosierungen der Antihistaminika oft nicht aus, die urtikariellen Hauterscheinungen zu beheben (Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011; Maurer M, Magerl M, Metz M, et al, 2013). Für die therapierefraktäre Kälteurtikaria gibt es die Möglichkeit des Hochdosierens von Rupatadin. In der ACURE-Studie wurde auf die 2fache Dosis hochdosiert. Der positive Effekt des Höherdosierens konnte bei der Kälteurtikaria für andere Antihistaminika wie Bilastin und Desloratadin bereits in anderen Studien belegt werden (Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al, 2009; Krause K, Spohr A, Zuberbier T, et al, 2013).

## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Studiendesign und Studienzentren

In der ACURE-Studie (Acquired Cold Urticaria and Rupatadine Efficacy-Studie) wurde die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Rupatadin (Rupafin®, Urtimed®) bei Patienten mit Kälteurtikaria in Form einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie im Crossover-Design geprüft. An der multizentrischen Studie beteiligten sich die Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Deutschland (Zentrum 1, 11 Patienten) sowie das Universitätsklinikum Hospital del Mar in Barcelona, Spanien, Fachbereich Dermatologie (Zentrum 2, 10 Patienten). Somit waren insgesamt 2 Zentren involviert und 21 Kälteurtikaria-Patienten nahmen an der Studie teil.

Im Rahmen des Vergleiches der Prüfmedikation Rupatadin 20 mg versus Placebo wurden Studienteilnehmer nach einem vorgegebenen Zufallsprinzip den Gruppen 1 und 2 zugeteilt. In jedem Fall erfolgte nach einem festgelegten Zeitraum der Wechsel der Behandlung vom Placebo zum Verumpräparat bzw. vom Verum- zum Placebopräparat:

**Gruppe 1 → Behandlung A (Rupatadin 20 mg 7 d) → 2 Wo. Auswaschphase →  
Behandlung B (Placebo 7 d)**

**Gruppe 2 → Behandlung B (Placebo 7 d) → 2 Wo. Auswaschphase →  
Behandlung A (Rupatadin 20 mg 7 d)**

Sponsor der ACURE-Studie war das Pharmaunternehmen J. Uriach & Company S.A. mit Firmensitz in Barcelona, Spanien. Die Reihenfolge der Vergabe der Studienmedikation mit Zuordnung in die Behandlungsgruppen erfolgte durch das Pharmaunternehmen. Principal-Investigator war Herr Prof. Dr. med. M. Maurer der Hautklinik – Universitätsmedizin Berlin, Allergie-Centrum-Charité und Frau Prof. Dr. med. A. Giménez-Arnau vom Hospital del Mar, Universitätsmedizin Barcelona, Dermatologie. Die ACURE-Studie erfolgte gemäß den moralischen, ethischen und wissenschaftlichen Grundsätzen der GCP-Richtlinien (Good Clinical Practice) und der Deklaration von Helsinki <sup>(Parsa-Parsi R, Wiesing U, 2013)</sup>. Die Studie wurde vom

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und von den zuständigen Ethik-Kommissionen in Berlin und Barcelona zugelassen. Von der Europäischen Datenbank für Klinische Studien wurde die EudraCT Nummer (2007-005786-35) am 14.12.2007 vorgegeben. Die von J. Uriach & Company S.A. anfänglich vorgegebene Studienzeit begann am 10.3.2008 und sollte bis zum 23.08.2008 enden. Im Rahmen der Studie (Protokoll-Nummer DC02RUP/IV/02) erfolgten vor, während und nach der Studie Monitoring-Besuche zur Überprüfung der Einhaltung des Prüfplanes und zur Prüfung der ordnungsmäßigen Erhebung der Daten.

## **2.2 Ethik-Kommission und Behördenmeldungen**

Die Durchführung der ACURE-Studie durfte gemäß der GCP-Richtlinien und entsprechend § 40-42a und § 67 Arzneimittelgesetz wie bei allen Klinischen Prüfungen erst beginnen

- nach positivem Votum der federführenden zuständigen Ethik-Kommission
- nach Genehmigung der Bundesbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM)
- nach Meldung bei der zuständigen Landes- und Überwachungsbehörde <sup>(Schadner-Wünschmann E, 2009)</sup>.

## **2.3 Auswahl der Probanden, Probandenkollektiv**

### **2.3.1 Akquise**

Zur Akquise potenzieller Studien-Patienten wurden Informationen zur ACURE-Studie auf der Homepage des Allergie-Centrum-Charité (<http://www.allergie-centrum-charite.de>) veröffentlicht. Diesbezüglich lag eine Erlaubnis der Ethik-Kommission des Landes Berlin vor. Bekannte Kälteurtikaria-Patienten, die bereits in den Datenbanken der entsprechenden Hautkliniken registriert sind, wurden via Post über die Studie informiert. Zudem erhielten niedergelassene Dermatologen aus Berlin und Brandenburg postalisch Informationen zur Studie.

Das Informationsschreiben enthielt die ausführliche Erklärung zur Zielsetzung der Studie, wesentliche Hinweise zum Studienablauf und zu den möglichen Risiken bei Teilnahme an der Studie.

### 2.3.2 Einschlusskriterien

Bedingung für die Teilnahme an der ACURE-Studie war die Diagnose erworbene Kälteurtikaria mit einer Erkrankungsdauer von länger als sechs Wochen. Weitere Einschlusskriterien sind in der Tabelle 2.1 ersichtlich.

Probanden (egal ob männlich oder weiblich) $\geq 18$ und $< 65$ Jahre alt zum Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung
Sicherung der Diagnose durch Eiswürfeltest
ausführliche Aufklärung über den Studienablauf
Rechte sowie Pflichten über die Studie wurden mitgeteilt und vom Patienten verstanden, Einwilligungserklärung der Klinischen Studie wurden freiwillig unterschrieben
Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests (keine $\beta$ -HCG Erhöhung im Urinbefund) und effektive Kontrazeption bei weiblichen Probanden

**Tab. 2.1:** Einschlusskriterien für ACURE-Studienteilnehmer

### 2.3.3 Ausschlusskriterien

Von der ACURE-Studie wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen anamnestisch eine Überempfindlichkeit gegenüber der Prüfmedikation Rupatadin oder anderen Antihistaminika-Zusammensetzungen bestanden. Ferner waren Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (z.B. chronische Diarrhoe) nicht für die Studienteilnahme geeignet. Resorptionsstörungen können die Aufnahme von Rupatadin beeinflussen. Weitere Ausschlusskriterien sind der Tabelle 2.2 zu entnehmen.

Schwere das Immunsystem beeinträchtigende Erkrankungen (z.B. kardialer, renaler oder respiratorischer Genese)
Lebererkrankung: GGT, ALAT, ASAT > doppelter höchster Wert des Referenzbereiches
bei vorliegender Tumorerkrankung Behandlung mittels Chemo- oder Strahlentherapie
Laktose- und Galaktoseintoleranz oder Glucose-Galaktose Malabsorptionsstörung
akute Urtikaria
gleichzeitig vorliegende cholinerge Urtikaria oder urtikarieller Demografismus
Simultan chronische und akute Urtikaria
Vaskulitis, Urtikariavaskulitis oder Kryoglobulinämie
Einnahme von Antihistaminika oder Leukotrienantagonisten weniger als sieben Tage vor Studienbeginn
Einnahme oraler Kortikosteroide weniger als 14 Tage vor Studienbeginn
Einnahme von Depotkortikoiden oder systemischen Kortikoiden in den drei Wochen vor Studienbeginn
Einnahme von Ketokonazol, Erythromycin oder Isoenzym CYP3A4-Inhibitoren des Cytochrom P 450
Drogen- oder Alkoholabusus aktuell oder in den letzten zwei Jahren
Schwangerschaft oder Stillen
Protokollverstoß
Gründe, die dazu führen würden, den Patienten im Verlauf der Studie auszuschließen
unfähig, wörtlich und/oder schriftlich die Einverständniserklärung zu verstehen

**Tab. 2.2:** Ausschlusskriterien für ACURE–Studienteilnehmer

### 2.3.4 Kriterien für den Studienabbruch

Kriterien für den sofortigen Ausschluss aus der Studie sind der Widerruf der Einverständniserklärung durch den Probanden, mangelnde Mitarbeit und unregelmäßige sowie nicht vorschriftsmäßige Einnahme der Prüfmedikation. Das Auftreten von schwerwiegenden Ereignissen, von neuen allergischen Reaktionen und den in der Tabelle 2.2 aufgeführten Ausschlusskriterien gehören ebenfalls zu den Abbruchkriterien.

## 2.4 Prüfmedikation und deren Applikation

### 2.4.1 Applikation

Die Herstellung der Prüfmedikation erfolgte durch das Pharmaunternehmen J. Uriach & Company S. A. und wurde den beiden Studienzentren zur Verfügung gestellt. Zur Prüfmedikation der ACURE-Studie gehören das Verumpräparat Rupatadin 10 mg (2x tgl.) und das Placebopräparat. Die Studienteilnehmer erhielten vor jeder Behandlungsphase die Prüfmedikation für sieben Tage. Die Einnahme erfolgte jeweils peroral morgens und abends mit oder ohne Nahrungsmittel und mit genügend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser). Die Probanden wurden dabei aufgefordert, auf Fruchtsäfte und Zitrusfrüchte zu verzichten.

### 2.4.2 Zusammensetzung der Prüfmedikation

Neben dem Wirkstoff Rupatadin enthält Rupafin®, Urtimed® weitere Bestandteile: Vorverkleisterte Stärke (Mais), Mikrokristalline Cellulose, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat <sup>(Merck Recordati GmbH, 2008; Dr. Pflieger GmbH, 2012; Katiyar S, Prakash S, 2010)</sup>. Eine Tablette enthält 10 mg Rupatadin als Fumarat <sup>(Uriach Handskript Pharma, 2008; Dr. Pflieger GmbH, 2012)</sup>. Der chemische Name von Rupatadin lautet: 8-Chlor-6,11-dihydro-11-[1-[(5-methyl-3-pyridinyl)-methyl]4-piperidinyliden]-5H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2b]-pyridine fumarate <sup>(Handskript Uriach Pharma, 2008)</sup>. Das Placebopräparat besteht aus Lactose <sup>(Uriach Handskript Pharma, 2008)</sup>.

### 2.4.3 Verblindung

Die Verblindung der Studienmedikation erfolgte durch das Pharmaunternehmen J. Uriach & Company S. A.. Weder der Prüfarzt noch der Proband kannten die zugeordnete Behandlung. Eine unvermeidbare Entblindung, im Falle eines schwerwiegenden außergewöhnlichen Ereignisses (SAE) oder eines begründeten SAE-Verdacht infolge der Anwendung der Studienmedikation ist seitens des Pharmaunternehmens/Sponsors erlaubt. Die Studienmedikamente befanden sich in kleinen polietilenen „Sachets“, die sich lediglich durch

die Beschriftung der Verpackung unterschieden. Mit Hilfe neutraler Randomisierungsnummern 1 bis 20 oder 01r bis 20r und durch die Buchstaben A oder B (je nach Behandlungsgruppe, s. Punkt 2.1) war eine spätere Entblindung der Studienmedikamente möglich. Zudem wurde auf jeder Verpackung die Studiennummer registriert (DCO2RUP/4/02). In jedem „*Sachet*“ befanden sich zwei Tabletten, die alle identisch erschienen.

## **2.5 Messverfahren und Geräte**

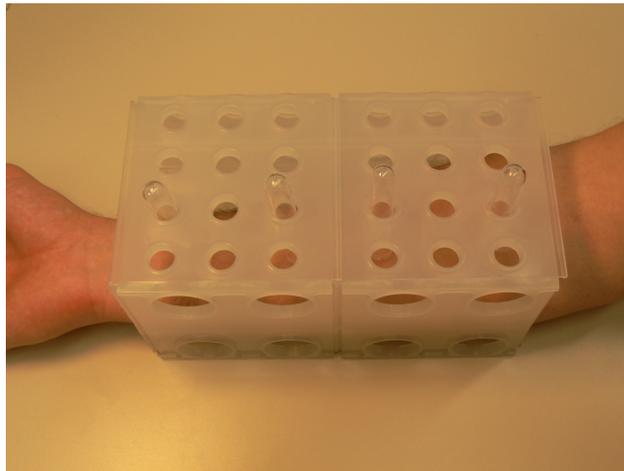
Im Rahmen der Einschlusskriterien galt es, durch die Applikation von Kälte die Diagnose Kälteurtikaria zu überprüfen. Die lokalen Kältestimulations-Testungen sollten nur auf der läsionsfreien Haut durchgeführt werden. Im Testareal durften in den letzten 24 Stunden keine anderen Testungen erfolgt sein, hierzu zählten auch Testungen mit negativem Ergebnis.

Antihistaminika oder systemische Glukokortikoide durften vor den Testungen nicht appliziert werden, um falsch negative Testergebnisse zu vermeiden.

In der ACURE-Studie dienten der Eiskübeltest (Ice-Cube-Test) und der TempTest® 3.0 als Messverfahren.

### **2.5.1 Eiskübel-Test (Ice-Cube-Test)**

Beim Eiskübel-Test (Ice-Cube-Test) wurden insgesamt vier mit Eiswasser gefüllte Röhren verwendet. Die Röhren bestanden aus Glas und wurden auf dem rechten volaren Unterarm mit Hilfe des in der Abbildung 2.1 ersichtlichen „Halteapparates“ appliziert. Während des Testverfahrens lagerte der Unterarm des Studienteilnehmers ruhig.



**Abb. 2.1:** Eiswürfel-Testverfahren am läsionsfreien Unterarm (AG Maurer, Charité)

Die Röhrrchen mit  $\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurden von links nach rechts appliziert. Das erste Röhrrchen wurde 0,5 Minuten-, das zweite 2 Minuten-, das dritte 3,5 Minuten- und das vierte Röhrrchen 5 Minuten auf der Haut belassen. Nach 10 Minuten wurden der Quaddel- und Erythemdurchmesser mit Hilfe eines Lineals sowie die Critical Stimulation Time Thresholds (CSTT) mittels des Quaddel-Scores bestimmt (s. Tab. 2.3).

0	keine Urticae
1	kleine, nicht konfluierende Urtica
2	große, leicht ödematöse, konfluierende Urtica= <b>positive Reaktion</b>
3	große und moderat ödematöse Urtica
4	große, signifikant ödematöse Urtica ohne Pseudopodien
5	große, sehr ödematöse Urtica mit Pseudopodien

**Tab. 2.3:** Quaddel-Score für CSTT und CTT Bestimmung

### 2.5.2 TempTest® 3.0-Gerät, Bestimmung der Schwellentemperatur und Schwellenzeit

Zur objektiven Bestimmung der Schwellentemperatur (CTT) und Schwellenzeit (CSTT) kam der TempTest® 3.0 zur Anwendung (s.a. Kapitel 1.7.3.5). Das TempTest® 3.0-Gerät wurde 2007 in Kooperation der Firma Emo Systems GmbH (Berlin) gemeinsam mit der Charité entwickelt (Abteilung Dermatologie, Venerologie und Allergologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Marcus Maurer). Das TempTest® 3.0-Gerät (s. Abb. 2.2) verfügt über 12 Kältestimulatoren, die in zwei Reihen mit jeweils sechs Temperaturköpfen (Stimulatoren) angeordnet sind. Alle 12 Stimulatoren haben einen Durchmesser von 8 mm und können individuell programmiert werden (Temperaturbereiche 4°C bis 42°C) mit Beginn und Dauer der Kälteapplikation.



**Abb. 2.2:** TempTest® 3.0-Gerät (AG Maurer, Charité)

Mittels dieser thermoaktiven Sensoren wurde Kälte am linken volaren Unterarm auf die Haut appliziert und manuell fixiert (ggf. kann zusätzlich als Fixierhilfe ein nicht angespannter Stauschlauch zur Hilfe genommen werden). Nachdem die Kälteapplikation erfolgte, wurde das Gerät abgenommen. Die Kälteprovokation ist als positiv definiert, wenn eindeutig palpable konfluierende oder nicht konfluierende Urticae sichtbar auf der Haut nachweisbar sind. Die Diagnose „Quaddel“ wird visuell und haptisch erfasst (Erfühlen der Oberfläche). Nach der jeweiligen Kälteexposition wurden die Ergebnisse der Schwellenzeiten und

Schwellentemperaturen notiert. Weiterhin wurden die Hautreaktionen ermittelt, gemessen und dokumentiert mit den Angaben zum Durchmesser der Quaddel- und Erythemgröße und zum Quaddel-Score (s. Tab. 2.3). Die subjektiven Beschwerden wie Juckreiz und Brennen/ keine, leichte, mittlere oder starke Beschwerden wurden ebenfalls dokumentiert.

Vor und nach jeder Benutzung des TempTest®-Gerätes kam eine für Medizinprodukte geeignete Lösung zum Einsatz (z. B. 70%ige Propanol-Desinfektionslösung). Das Säubern durfte nur im ausgeschalteten Zustand erfolgen.

### **Bestimmung der Schwellentemperatur (CTT)**

Mit Hilfe des TempTest®3.0-Verfahrens konnten zeitgleich 12 Temperaturen gemessen werden. Es erfolgte eine 5-minütige Testung, der im Studiendesign definierte Temperaturbereich lag zwischen 4°C und 26°C (4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 und 26 °C). Die Kälte wurde abdominal und distal des Bauchnabels appliziert. Nach 15 Minuten wurden die jeweiligen Ergebnisse notiert.

### **Bestimmung der Schwellenzeit (CSTT)**

Zur Bestimmung der CSTT wurden die 12 Temperaturköpfe auf 4°C herunter gekühlt.

Auf dem volaren linken Unterarm wurde Kälte 0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4 und 5 Minuten lang appliziert. 15 Minuten nach den jeweiligen Kälteapplikationen konnten die Ergebnisse abgelesen und dokumentiert werden. Ein Fotodokumentationsbeispiel der CSTT Messung mit Hilfe des TempTest® 3.0 ist in der Abbildung 2.3 dargestellt (Placebo versus Verum/Rupatadin 20 mg).



**Abb. 2.3:** Fotodokumentation ACURE-Studie CSTT 3.0 min mittels TempTest® 3.0, volarer Arm, Vergleich Placebo (Bild links) und Verum (Bild rechts), Patient RN 20

(E. Scholz, 2008)

## 2.6 Patientenfragebögen

Zur Baseline-Visite ( $V_0$ ) wurden die Studienteilnehmer gebeten, zwei Fragebögen (DLQI und ACUSI) speziell zu ihren urtikariellen Beschwerden zu beantworten. Mit Hilfe der Fragebögen konnten die Intensität der Symptome aus Sicht der Patienten sowie die Lebensqualität der Patienten vor Beginn der Einnahme des Studienmedikamentes beurteilt werden. Bei Betroffenen ist die Lebensqualität häufig eingeschränkt.

### 2.6.1 Lebensqualitätsfragebögen/Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Der DLQI-Fragebogen soll valide die individuellen gesundheitsbezogene Lebensqualität der vorangegangenen 7 Tage ermitteln. Seit 1994 wird der standardisierte DLQI regelmäßig im klinischen Alltag und in vielen Arzneimittelstudien verwendet (Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al, 2008;

Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al, 2009)

---

Der Fragebogen besteht aus 10 Fragen zu verschiedenen psychosozialen Lebensbereichen. Für jede Frage gibt es eine Antwortmöglichkeit, folgende Antwortmöglichkeiten sind möglich: sehr (3 Punkte), ziemlich (2 Punkte), ein bisschen (1 Punkt), überhaupt nicht (=0 Punkte) bzw. Frage betrifft mich nicht (=0 Punkte), 0 bedeutet gute und 3 schlechte Lebensqualität, abschließend wurden alle Werte addiert zu einer Summe im Bereich von 0 bis 30.

 Uriach Pharma	Protokoll Nr. DC02RUP/IV/02	Seite 1 von 2
RUPATADINE	Screening Nr. : <input type="text"/>	Initialen : <input type="text"/>
AUSGANGSWERT ZEITRAUM 1 ( V0 Tag 0)		

## DERMATOLOGISCHER LEBENSQUALITÄTS-FRAGEBOGEN\*

DLQI

Score

Ziel dieses Fragebogens ist es, herauszufinden, wie sehr Ihre Hauterkrankung Ihr Leben **IN DEN VERGANGENEN 7 TAGEN** beeinflusst hat. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage ein Kästchen an.

1.	Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen <b>gejuckt</b> , war <b>wund</b> , hat <b>geschmerzt</b> oder <b>gebrannt</b> ?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen <b>verlegen</b> oder <b>befangen</b> gemacht?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei <b>Einkäufen</b> oder bei <b>Haus- oder Gartenarbeit</b> behindert?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
4.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der <b>Kleidung</b> beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
5.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre <b>Aktivitäten mit anderen Menschen</b> oder Ihre <b>Freizeitgestaltung</b> beeinflusst?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
6.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, <b>sportlich</b> aktiv zu sein?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>

 <b>Grupo Uriach</b> Uriach Pharma	<b>Protokoll Nr. DC02RUP/IV/02</b>	<b>Seite 2 von 2</b>
<b>RUPATADINE</b>	<b>Screening Nr. : [ ] [ ] [ ] [ ]</b>	<b>Initialen : [ ] [ ] [ ] [ ]</b>
<b>AUSGANGSWERT ZEITRAUM 1 ( V0 Tag 0)</b>		

7.	Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, daß Sie Ihrer <b>beruflichen Tätigkeit</b> nicht nachgehen oder nicht <b>studieren</b> konnten?	ja nein	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
	Falls "nein", wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer <b>beruflichen Tätigkeit</b> bzw. Ihrem <b>Studium</b> gewesen?	ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem <b>Partner, Freunden</b> oder <b>Verwandten</b> verursacht?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
9.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr <b>Liebesleben</b> beeinträchtigt?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
10.	Inwieweit war die <b>Behandlung</b> Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z. B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde)?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>

**Bitte prüfen Sie, ob Sie wirklich ALLE Fragen beantwortet haben. Vielen Dank!**

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992. Vervielfältigung ohne Genehmigung der Autoren untersagt.

\* Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Derm 1994; 19:210-16.

### **2.6.2 Acquired Cold Urticaria Severity Index (ACUSI)**

Der ACUSI-Fragebogen enthält Fragen zur klinischen Symptomatik, Therapie und Häufigkeit der Beschwerden. Insgesamt gilt es, Fragen mit jeweils drei bzw. vier möglichen Antworten anzukreuzen. Gleichzeitig wird direkt (Frage 5) und indirekt (Fragen 1 bis 4) die subjektive Schweregradeinschätzung (leicht, mittel oder schwer) erfasst. Pro Frage ist nur eine Antwort möglich.

Es konnten mindestens 4 und maximal 15 Punkte erreicht werden. Daraus ergibt sich der Acquired Cold Urticaria Severity Index und somit der Schweregrad der Kälteurtikaria jedes Patienten. Patienten mit einer Punktzahl von 4 bis 7 repräsentieren eine leichte, von 8 bis 11 Punkten eine mittelschwere und bei einer Punktzahl von 12 bis 15 Punkten eine stark ausgeprägte Kälteurtikaria.

	Protokoll Nr. DC02RUP/IV/02	Seite 1 von 2
RUPATADINE	Screening Nr. : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Initialen : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>AUSGANGSWERT ZEITRAUM 1 ( V0 Tag 0)</b>		

Datum:

Dauer der Kälteurtikaria: \_\_\_\_\_  Monate  Jahre**ACUSI®** (Acquired Cold Urticaria Severity Index)

Bitte lesen Sie die folgenden Fragen aufmerksam durch und entscheiden sich dann für eine Antwort, indem Sie ein Kreuzchen (  ) machen.

**1. Was waren die schlimmsten Beschwerden, die Ihre Kälteurtikaria jemals verursacht hat?**

- Quaddeln, Rötungen oder Juckreiz  
 Tiefe Haut- oder Schleimhautschwellungen / Angioödeme (z.B. an Augen, Lippe, Zunge)  
 Kreislaufbeschwerden / Schwindel oder Schluckbeschwerden / Luftnot  
 Bewusstlosigkeit / Schock

**2. Als Ihre Urtikaria am Schlimmsten war: In welcher Jahreszeit traten im Freien Beschwerden auf, weil es zu kalt war? (also nicht durch Schwimmen)**

- Nur im Winter (Dezember-März)  
 Im Winter und im Frühjahr und Herbst  
 In allen Jahreszeiten

**3. Welche maximale Behandlung Ihrer Kälteurtikaria war bisher notwendig?**

- Es reichte, die Kälte zu meiden oder warme Kleidung zu tragen  
 Antihistaminika, entweder bei Bedarf oder durchgehend eingenommen  
 Ich mußte meine Notfallmedikation anwenden (Kortison oder Adrenalin)  
 Ich mußte vom Notarzt behandelt werden

**4. Wie häufig hatten Sie Beschwerden, als Ihre Kälteurtikaria am Schlimmsten war?**

- Selten, etwa 1 oder 2 mal im Monat  
 Gelegentlich, etwa 1 mal pro Woche  
 Häufig, mehrmals pro Woche  
 Täglich oder fast täglich

**5. Bitte beurteilen Sie insgesamt die Schwere Ihrer Kälteurtikaria:**

- leicht  
 mittel  
 stark

<b>Grupo Uriach</b> <i>Uriach Pharma</i>	<b>Protokoll Nr. DC02RUP/IV/02</b>	<b>Seite 2 von 2</b>
<b>RUPATADINE</b>	<b>Screening Nr. : [ ][ ][ ][ ]</b>	<b>Initialen : [ ][ ][ ]</b>
<b>AUSGANGSWERT ZEITRAUM 1 ( V0 Tag 0)</b>		

nach Auswertung bitte an den Fragebogen tackern

Datum:

**ACUSI® Auswertung****Frage 1**

- 1 Punkt  
 2 Punkte  
 3 Punkte  
 4 Punkte

\_\_\_\_\_ Punkte

**Frage 2**

- 1 Punkt  
 2 Punkte  
 3 Punkte

\_\_\_\_\_ Punkte

**Frage 3**

- 1 Punkt  
 2 Punkte  
 3 Punkte  
 4 Punkte

\_\_\_\_\_ Punkte

**Frage 4**

- 1 Punkt  
 2 Punkte  
 3 Punkte  
 4 Punkte

\_\_\_\_\_ Punkte

SUMME \_\_\_\_\_ von 15 Punkten

**VALIDIERUNG****Ergebnis:**

- 4-7 Punkte leichte ACU   
 8-11 Punkte mittlere ACU   
 12-15 Punkte starke ACU

**Wie hat der Patient/die Patientin die Schwere der Kälteurtikaria beurteilt:**

- leicht  
 mittel  
 stark

## 2.7 Studienablauf

Die Tabelle 2.4 zeigt die Visiten-Übersicht (Flowchart) der ACURE-Studie. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit mussten die Probanden an folgenden Visiten teilnehmen: Screening/Baseline, Behandlungsperiode 1 und 2 sowie Abschlussvisite. Ferner wurden die Studienteilnehmer telefonisch kontaktiert. Alle für die Studie notwendigen persönlichen Daten (Geburtsdatum, Initialien) waren konform der GCP-Regularien pseudonymisiert und wurden im CRF handschriftlich dokumentiert. Die ACURE-Studie erfolgte nach den Consort („Consolidated Statement of Reporting Trials“)-Richtlinien (Schulz KF, Altman DG, Moher D, 2010).

### 2.7.1 Screening (V<sub>-1</sub>)

Die potentiellen Studienteilnehmer wurden neben den bereits postalisch gesendeten Studien-Informationen vor jeglicher studienbezogener Maßnahme und Untersuchung über Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie persönlich vom Prüfer/Arzt aufgeklärt.

Ferner wurde den Patienten eine von der Ethik-Kommission bewilligte allgemein verständliche und ausführliche schriftliche Information über die Studie ausgehändigt. Den Probanden wurde die Möglichkeit gegeben, in Ruhe die Patienteninformation zu lesen, anschließend Fragen zu stellen und sie wurden über die notwendige Einhaltung des Prüfplanes informiert. Die Patienten hatten jederzeit die Möglichkeit, die Studie zu beenden. Nach Klärung aller Fragen wurde die schriftliche Einwilligungserklärung, einschließlich der Datenschutzerklärung vom jeweiligen Probanden und vom Prüfer/Arzt eigenhändig datiert und unterschrieben. Ein Exemplar der Einverständniserklärung verblieb im Prüfarztordner, ein weiteres Exemplar wurde dem Probanden ausgehändigt. Nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärungen wurden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft.

Am Tag des Screenings erfolgte ein ausführliches Untersuchungsprogramm einhergehend mit der Erhebung demografischer Daten (Alter, Geschlecht, ethnischer Hauttyp, Gewicht und Größe) und der Erhebung der zurückliegenden und gegenwärtigen Krankengeschichte. Es folgten die Medikamentenanamnese, die körperliche und eine Elektrokardiologische Untersuchung (EKG) sowie die venöse Blutabnahme von 10 ml. Die Blutproben des Zentrums 1 wurden im Zentralinstitut für Labormedizin und Pathobiochemie des Universitätsklinikum der Charité

(Berlin) untersucht und folgende Laborparameter gemäß Prüfplan bestimmt: Kreatinin, ALAT, ASAT und GGT. Zudem mussten Frauen im fertilen Alter mit Hilfe eines Urinschnelltestes eine Urinprobe zur Bestimmung von  $\beta$ -hCG und zum Ausschluss einer Schwangerschaft abgeben. Darüber hinaus sollten die Patienten Fragen zur Lebensqualität in Form von Fragebögen (DLQI und ACUSI) beantworten. Konnten alle Ein- und Ausschlusskriterien realisiert werden (s. Kapitel 2.3.2 und 2.3.3), bestand die Voraussetzung für die Studienteilnahme. Insgesamt wurden 24 Patienten gescreent. Die an der Studie teilnehmenden Patienten erhielten die Kontaktdaten des Prüfzentrums mit der Telefonnummer, so dass die Probanden das Prüfzentrum rund um die Uhr (24 h) erreichen konnten.

### 2.7.2 Randomisierung (V<sub>0</sub>)

Bei Zutreffen aller Ein- und keines der Ausschlusskriterien konnte zur Screening-Visite zeitgleich die Baseline-Visite und somit die Randomisierung erfolgen. Bestand diesbezüglich Zeitmangel seitens des Probanden oder musste die Auswaschphase der Medikamente berücksichtigt werden, wurde ein extra Termin für die Baseline-Visite vereinbart. Zur Baseline wurden die Ein- und Ausschlusskriterien erneut geprüft, weiterhin wurde erfragt, ob Änderungen in der Medikamenteneinnahme oder außergewöhnliche Ereignisse vorlagen. Waren alle Kriterien erfüllt, konnten die Patienten jeweils randomisiert werden. Die Randomisierungsnummern des jeweiligen Probanden waren im CRF identisch mit den auf den „*Sachets*“ stehenden Nummern und wurden aufsteigend mit Beginn der kleinsten Randomisierungsnummer vergeben. Drei Patienten konnten nicht randomisiert werden aufgrund nicht erfüllter Ein- bzw. vorhandener Ausschlusskriterien.

Zur Randomisierungsvisite (V<sub>0</sub>) wurden die Ice-Cube-Testung und das TempTest® 3.0-Verfahren vor Einnahme der Prüfmedikation durchgeführt, um die Hautreaktion im Verlauf und Vergleich zu den Visiten 3 (V<sub>1</sub>) und 5 (V<sub>3</sub>) beurteilen zu können.

Die Probanden erhielten als Prüfmedikation entweder im 1. Studienarm Rupatadin-Tabletten für sieben Tage mit einer Tagesdosis von 20 mg und anschließend das Placebopräparat für sieben Tage oder im 2. Studienarm umgekehrt, immer doppelblind und Placebo-kontrolliert. Die Einnahme der Studienmedikation begann am nächsten Tag (morgens) nach der Randomisierungsvisite für insgesamt sieben Tage. Zwischen den beiden 7-tägigen Therapiephasen gab es eine 14-tägige Auswaschphase im jeweiligen Studienarm.

### **2.7.3 Ende der Behandlungsperiode 1 (V<sub>1</sub>)**

Nach der 7-tägigen Einnahme der Studienmedikation erfolgte die nächste Visite. Bei den Studienteilnehmern wurden die gleichen Testverfahren wie zur Randomisierungsvisite durchgeführt. Ferner wurde geprüft, ob Änderungen hinsichtlich der Begleitmedikation bestanden, ob weiterhin alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt waren und ob außergewöhnliche (AE) oder schwerwiegende außergewöhnliche Ereignisse (SAE) auftraten. Im Anschluss der 7-tägigen Therapie erfolgte für zwei Wochen die Auswasch-Phase (Washout Phase) der Studienmedikation. Außerdem wurde das zweite Prüfpräparat (Placebo oder Rupatadin) ausgehändigt.

### **2.7.4 Telefonische Kontaktierung (V<sub>2</sub>)**

Nach der Washout-Phase von 14 Tagen ( $\pm$  2Tage) diente die telefonische Kontaktierung der Erfragung des Allgemeinzustandes der Patienten und der Aufzeichnung eventueller außergewöhnlicher Ereignisse. Unter der Prämisse, dass alle Studienteilnahme-Kriterien erfüllt wurden, konnte mit der Einnahme der nächsten Prüfmedikation erneut begonnen werden. Statt einer telefonischen Kontaktierung konnte je nach Bedürfnis des Probanden auch eine persönliche Konsultation erfolgen. In diesem Fall wurde das zweite Prüfpräparat erst zur Konsultation ausgehändigt.

### **2.7.5 Ende der Behandlungsperiode 2 (V<sub>3</sub>)**

Nach der Auswaschphase und am siebten Tag der Einnahme der jeweiligen Studienmedikation ( $\pm$  2 Tage) wurden der Eiskübeltest und das TempTest®3.0- Verfahren wie bei den Konsultationen V<sub>0</sub> und V<sub>1</sub> wiederholt.

Standardmäßig wurde zuvor die Compliance, Begleitmedikation und mögliche aE geprüft und dokumentiert.

	Screening (V <sub>-1</sub> ) -14 Tage	Baseline Periode 1 (V <sub>0</sub> ) Tag 0	Behandlung Periode 1 Tag 1-6	Ende der Peri- ode 1 (V <sub>1</sub> ) T a g 7 (±2)	Baseline Periode 2 (V <sub>2</sub> ) Tag 21 (±2)	Behand- lung Periode 2 Tag 22-27	E n d e d e r Periode 2 (V <sub>3</sub> ) Tag 28 (±2)	Kontroll- visite (V <sub>4</sub> ) Tag 42
Pat.-Aufklärung	X							
Anamnese	X							
körperliche Untersuchung	X							X
Überprüfung der Ein- u. Ausschluss- kriterien		X						
Randomisierung		X						
Einwilligung	X							
EKG	X							
Blutentnahme	X							
Schwanger- schaftstest	X							
Kälteprovokation		X		X			X	
Evaluation CSTT, CTT (Ice-Cube- Test und TempTest® 3.0)		X		X			X	
Symptome evaluieren		X		X			X	
Randomisierung		X						
Ausgabe Verum bzw. Placebo		X			X			
Rückgabe Verum bzw. Placebo				X			X	

**Tab. 2.4:** Visiten-Übersicht (Flowchart) der ACURE-Studie

### 2.7.6 Kontroll-/Abschlussvisite (V<sub>4</sub>)

Zum Abschluss der Studie fand bei jedem ACURE-Probanden eine klinische Untersuchung in Analogie zum Screening statt.

## 2.8 Statistische Methoden

Entsprechend des Studienablaufes wurden an 3 Visiten (V<sub>0</sub>, V<sub>1</sub>, V<sub>3</sub>) Messungen mittels Ice-Cube-versus TempTest® 3.0-Messverfahren durchgeführt. Dabei wurden vergleichbare Test-Bedingungen eingehalten.

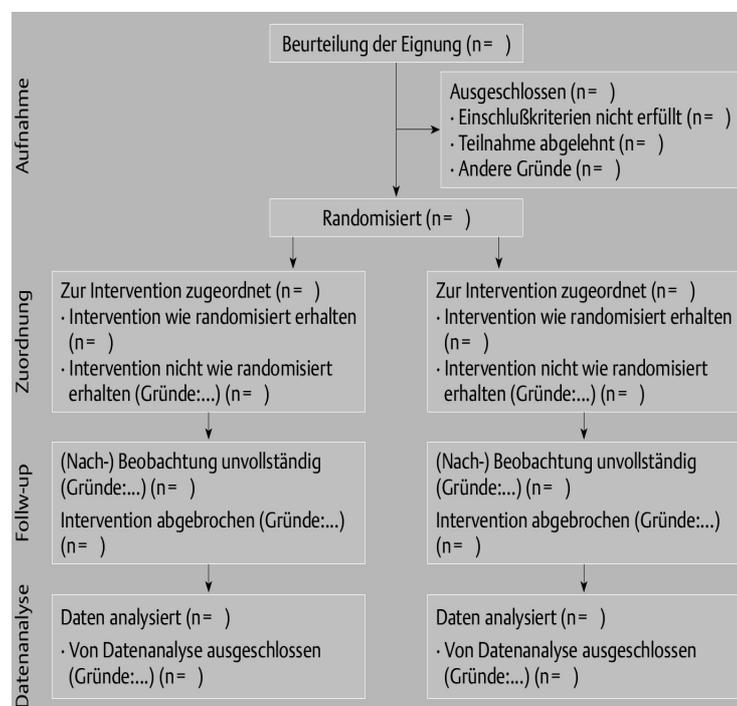
Die Erhebungswerte wurden manuell in ein Messwertprotokoll eingetragen und daraus Zusammenfassungen vorgenommen. Zur Auswertung der erhobenen Daten wurden die Ergebnisse in eine tabellarische Übersicht übertragen, die auf den 3 Konsultationen beruhen. Die entsprechend des Studienablaufes zur Verfügung gestellten Zuordnungen der Merkmale Placebo- und Verumgabe wurden in diesen Datensatz ebenfalls integriert. Die Box-Plots wurden mit der Statistiksoftware SPSS (15.0) erstellt. Die Zusammenfassung der Daten der 21 Probanden, bei denen Baseline, Placebo und Verum miteinander verglichen wurden, erfolgte mit Excel, die statistische Testung mit SPSS (15.0). Mit einem Box-Plot wurden die statistischen Maßzahlen Mittelwert, Spannweite und die Verteilung der Quantile (25 und 75) dargestellt. Weiterhin wurden Ausreißer der Verteilung identifiziert. Die Auswertung der Testergebnisse erfolgte mit der Darstellung von Box-Plots, bei der die Ergebnisse der Messungen Baseline (0), Placebo (1) und Rupaladin (2) vergleichend gegenübergestellt wurden. Da die Ergebnisse auf Wiederholungsbehandlungen beruhen, konnte die Gegenüberstellung der Behandlungen im Verhältnis/Vergleich zur Baseline vorgenommen werden. Die Unterschiede wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Rang-Tests auf Signifikanz geprüft. Die Untersuchung der Begleitumstände der Behandlung wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests auf Signifikanz geprüft. Die grafischen Darstellungen der Histogramme und die Säulendarstellungen wurden mit MS-Excel (5.0) vorgenommen.

Die technische Durchführung und die statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit erfolgten durch die Kandidatin. Die Daten vom Zentrum 2 wurden der Kandidatin zur Verfügung gestellt. Vom Zentrum 2 fehlten der Kandidatin die Lebensqualitätsfragebögen (DLQI und ACUSI), Gründe dafür waren im Nachhinein nicht eruierbar.

## 2.9 Consort-Leitlinie

Die Abbildung 2.4 entspricht der Leitlinie für publizierte randomisierte Therapiestudien, der sogenannten Consort („Consolidated Statement of Reporting Trials“-)Leitlinie; 1996 wurde die erste Version und 2010 die letzte Revision veröffentlicht (Schulz KF, Altman DG, Moher D, 2010). Hierbei werden die Kriterien aufgelistet, die im Verlauf einer randomisierten Studie beachtet werden sollen (Aufnahme-, Zuordnung-, Nachbeobachtung- und Datenanalyse der Studienteilnehmer).

Ferner soll die Consort-Checkliste ein eindeutiges und transparentes Publizieren von Berichten fördern und dem Leser die Möglichkeit einer kritischen Bewertung geben (Schulz KF, Altman DG, Moher D, 2010).



**Abb. 2.4:** Leitlinie für publizierte randomisierte Therapiestudien (Schulz KF, Altman DG, Moher D, 2010)

### **3. ERGEBNISSE**

#### **3.1 Erhebung der Daten**

Die studienrelevanten Probanden-Daten und die Messwerte vom Zentrum 1 (Hautklinik der Charité-Universitätsmedizin Berlin) wurden von der Kandidatin erhoben. Die Daten vom Zentrum 2 (Universitätsklinikum Hospital del Mar in Barcelona) wurden bis auf die Lebensqualitätsfragebögen (DLQI und ACUSI) zur Verfügung gestellt. Das Vorgehen der Datenerhebung wurde bereits in der Publikation von Metz M, Scholz E, Ferrán M, et al (01/2010) beschrieben. Die statistische Auswertung der Daten führte die Kandidatin durch. Die Darstellung der Box-Plots und Signifikanzen wurden mit Hilfe des statistischen Programms SPSS erstellt, die Darstellung der Verteilungen und Mittelwerte erfolgte mit Hilfe von Excel.

#### **3.2 Studienpopulation**

##### **3.2.1 Beschreibung der Studienpopulation**

Insgesamt wurden von 24 gescreenten Patienten 21 Probanden randomisiert. Während der Screeningphase zeigten zwei der Patienten nach der Kälteprovokation ein negatives Testergebnis und ein Patient zog die Einverständniserklärung zum Studieneinschluss zurück. Die verbliebenen Patienten wurden in die Studie einbezogen und nahmen bis zum Ende (V<sub>4</sub>) entsprechend des Studienprotokolls teil. Die Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen, der EKG-Befundungen und Blut- und Urinuntersuchungen ergaben keine nennenswerten Pathologien. Die Begleiterkrankungen des Probandenkollektives sind in Tabelle 3.1 dargestellt, sie waren klinisch als Einflussfaktoren für die Kälteurtikaria im Rahmen der ACURE-Studie nicht relevant.

10 Studienteilnehmer (47,62 %) erhielten zuerst das Placebopräparat für 7 Tage und nach einer 14-tägigen Auswaschphase das Verumpräparat (Rupatadin früh und abends jeweils 10 mg). Bei den anderen 11 Studienteilnehmern (52,38 %) erfolgte zuerst die Einnahme von Rupatadin (früh und abends jeweils 10 mg) und nach der 14-tägigen Auswaschphase die Einnahme des Placebopräparates.

<b>Randomisierungsnummer des Studienteilnehmers</b>	<b>Begleiterkrankungen</b>
1	-
2	-
3	-
4	Endokrin/metabolische Erkrankung
5	Kardiovaskuläre Erkrankung, Endokrin/metabolische Erkrankung
6	-
7	Allergie
8	Muskuloskeletale Erkrankung
9	-
10	-
11	Allergie
12	Kardiovaskuläre Erkrankung, Endokrin/metabolische Erkrankung
13	-
14	Allergie
15	Allergie
16	Allergie
17	Endokrin/metabolische Erkrankung
18	-
19	Endokrin/metabolische Erkrankung, Muskuloskeletale Erkrankungen
20	Muskuloskeletale Erkrankung
111	Allergie

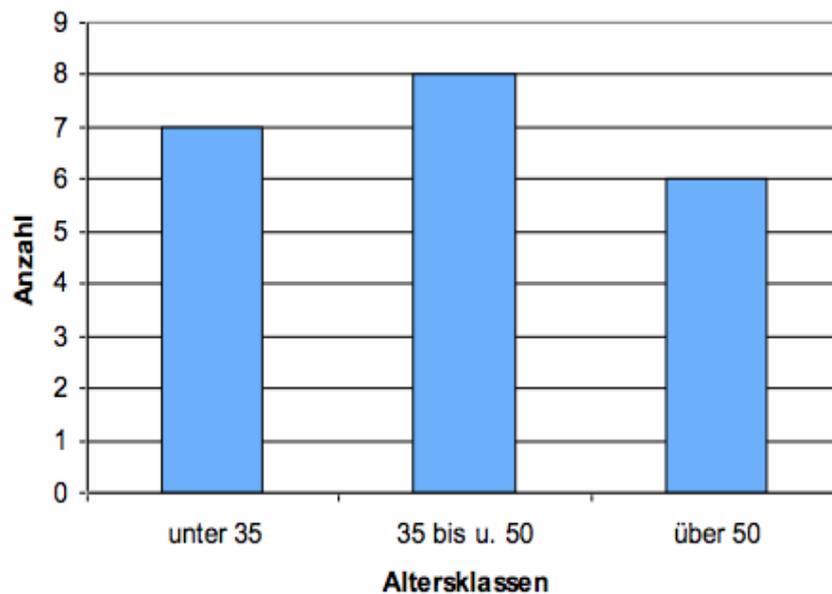
**Tab. 3.1:** Begleiterkrankungen der 21 Studienteilnehmer

### 3.2.2 Demographische Daten und Evaluation der Daten der Studienpopulation

Als demographische Merkmale der Studienteilnehmer wurden ethnische Herkunft, Geschlecht, Alter, zusätzlich Gewicht und Körpergröße erhoben.

An der Studie nahmen insgesamt 16 (76,19 %) kaukasische Frauen und 5 (23,81 %) kaukasische Männer teil.

Das Durchschnittsalter betrug 41,05 Jahre und die Streuung 13,89. Der jüngste Patient war 19 und der älteste Patient 62 Jahre alt. Die Altersverteilung ist in der Abbildung 3.1 dargestellt.



**Abb. 3.1:** Altersklassen und Anzahl der 21 Studienpatienten

### 3.3 Messergebnisse Baseline-Visite

Die Ergebnisse der Messungen zur Baseline-Visite ohne vorherige Prüfmedikation zeigen die durchschnittliche Krankheitsaktivität des Probandenkollektivs nach Kälteprovokation mittels Ice-Cube- und TempTest®-Verfahren.

### 3.3.1 Baseline, Schwellenzeitbestimmung mit Hilfe der Ice-Cube-Testung,

#### Messung 1

Bei den 21 Studienteilnehmern erfolgten die Schwellenzeitbestimmungen (CSTT) im Rahmen der Eiswürfeltestung zwischen 0,5 und 5 Minuten. Die kürzeste Kälte-Stimulationszeit mit Hilfe des Messverfahrens betrug bei drei Probanden 0,5 Minuten und die längste Stimulationszeit ebenfalls bei drei Probanden 5 Minuten. Der Mittelwert der Schwellenzeit lag bei 3 Minuten (Streuung 1,37). Bei 52,38 % der Studienteilnehmer lag die Schwellenzeit bei 3,5 Minuten. Die Verteilung der Probanden bezogen auf die Schwellenzeiten ist in der Tabelle 3.2 zu finden. Die mediane Schwellenzeit betrug zur Baseline-Visite 3,5 Minuten.

Minuten	Anzahl der Patienten	Prozent (%)
0,5	3	14,29
2	4	19,05
3,5	11	52,38
5	3	14,29

**Tab. 3.2:** Baseline, CSTT der einzelnen Probanden im Ice-Cube-Test

### 3.3.2 Baseline, Schwellenzeitbestimmung mit Hilfe des TempTest® 3.0 Verfahrens,

#### Messung 2

Der Messbereich zur Schwellenzeitbestimmung im TempTest® 3.0-Verfahren lag gemäß Prüfplan zwischen 0,1- und 5 Minuten. Die minimale Abweichung betrug zur Baseline-Konsultation 0,1 Minuten und die maximale Abweichung 4 Minuten. Bei keinem der Probanden lag die Schwellenzeit bei 0,5 Minuten oder bei 5 Minuten. Die Verteilung der einzelnen Probanden bezogen auf die Schwellenzeiten ist in der Tabelle 3.3 ersichtlich. Die mediane Schwellenzeit betrug 2,5 Minuten.

<b>Minuten</b>	<b>Anzahl der Probanden</b>	<b>Prozent (%)</b>
0,1	4	19,05
0,3	1	4,76
0,5	0	0,00
0,7	1	4,76
1	1	4,76
1,5	2	9,52
2	1	4,76
2,5	1	4,76
3	4	19,05
3,5	4	19,05
4	2	9,52
5	0	0,00

**Tab. 3.3:** Baseline, CSTT der einzelnen Probanden im TempTest® 3.0

### **3.3.3 Baseline, Schwellentemperaturbestimmung (CTT) mit Hilfe des TempTest® 3.0 Verfahrens, Messung 3**

Die Tabelle 3.4 stellt die Verteilung der 21 Probanden bezogen auf die Schwellentemperatur dar. Die eingestellten Temperaturbereiche des TempTest® 3.0 lagen zwischen 4 °C und 26 °C.

Der Mittelwert der Schwellentemperatur (CTT) betrug 15,14 °C (Streuung 6,31). Vor der Behandlung (Baseline) betrug die geringste Schwellentemperatur 4 °C (Randomisierungsnummer 2) und die maximale Schwellentemperatur 26 °C (Randomisierungsnummer 17). Ferner lag der Median zur Baseline bei 12 °C.

Temperatur (°C)	Anzahl der Probanden	Prozent (%)
4	1	4,76
6	0	0,00
8	3	14,29
10	1	4,76
12	6	28,57
14	0	0,00
16	2	9,52
18	2	9,52
20	0	0,00
22	3	14,29
24	2	9,52
26	1	4,76

**Tab. 3.4:** Baseline, Schwellentemperatur (CTT) und Verteilung der 21 Probanden im TempTest® 3.0

### 3.3.4 Subjektive Beschwerden zur Baseline-Visite

Die Tabelle 3.5 zeigt die Verteilung der 21 Studienteilnehmer in Bezug auf die Juckreiz-Intensität, das Ausmaß des Brennens und die allgemeinen Beschwerden. Zur Baseline betrug die Schwere des Juckreizes nach allen Testungen im Mittel 1,81 auf einer Skala von 0 bis 5 (Streuung 0,87). Ferner lag das Brennen durchschnittlich bei 1,05 (Streuung 1,07), ebenfalls auf einer Skala von 0 bis 5.

	<b>Juckreiz Häufigkeitsverteilung der Probanden (%)</b>	<b>Brennen Häufigkeitsverteilung der Probanden (%)</b>	<b>Allg. Beschwerden Häufigkeits- verteilung der Probanden (%)</b>
<b>Ausbleiben (Absence)</b>	1 (4,76 %)	9 (42,86 %)	0 (0,0 %)
<b>Mild (Mild)</b>	7 (33,33 %)	4 (19,05 %)	7 (33,33 %)
<b>Moderat (Moderate)</b>	8 (38,10 %)	6 (28,57 %)	10 (47,62 %)
<b>Stark (Severe)</b>	5 (23,81 %)	2 (9,52 %)	4 (19,05 %)

**Tab. 3.5:** Baseline, Ausprägungsgrad und Häufigkeitsverteilung von Juckreiz, Brennen und allgemeinen Beschwerden absolut und in %

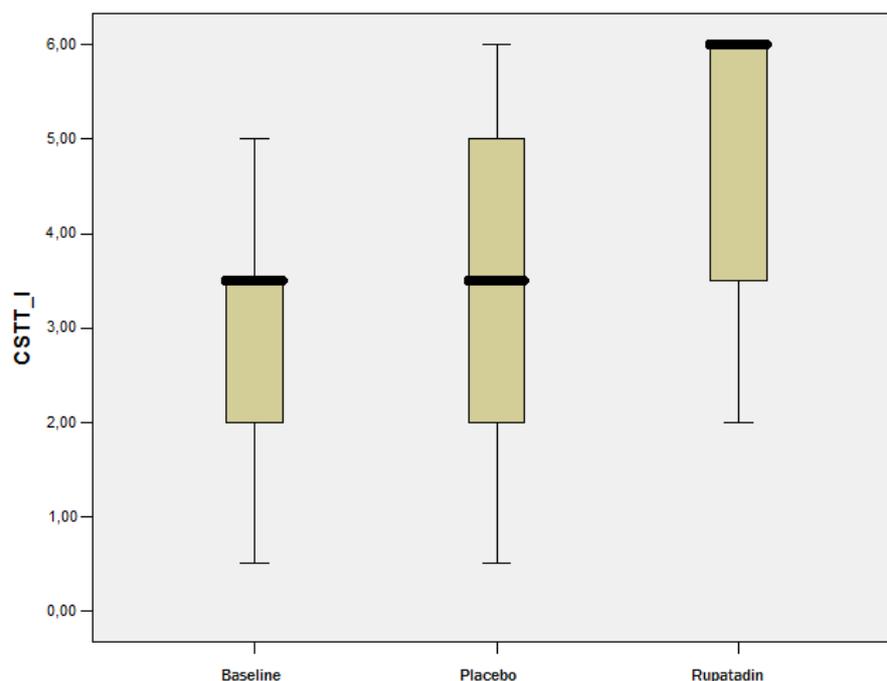
### 3.4 Überprüfung der Wirksamkeit von Rupatadin 20 mg/d und Placebo

Ein Ziel der Studie ist die Prüfung der therapeutischen Effektivität der Studienmedikation Rupatadin im Vergleich zum Placebo. *Wichtig ist, dass Probanden, die nach einer Kälteprovokation keine urtikariaspezifischen Symptome zeigten, im Sinne der Vergleichbarkeit mit einer Schwellenzeit von 6 Minuten und mit einer Schwellentemperatur von 2 °C bei allen Messungen normiert wurden.*

#### 3.4.1 Messung 1, Ice-Cube-Test, Veränderungen der Schwellenzeiten unter Placebo und Rupatadin 20mg/d

Unter der Placebo-Behandlung betrug die minimale Abweichung zwischen Minimum und Maximum der Schwellenzeiten nach der Eiswürfel-Applikation 0,5 Minuten, die maximale Abweichung 6,0 Minuten. Die minimale Abweichung unter der Gabe von Rupatadin 20 mg/d lag bei 2,0 Minuten, die maximale Abweichung bei 6,0 Minuten. Die mediane Schwellenzeibestimmung betrug nach der Placebo-Behandlung 3,5 Minuten. Nach 7-tägiger Therapie mit Rupatadin 6 Minuten.

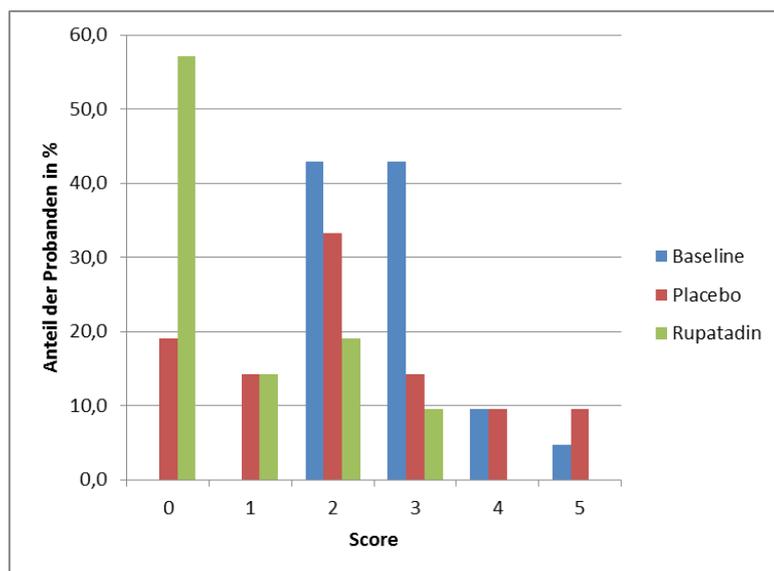
In der Abbildung 3.2 ist die Schwellenzeit nach dem Ice-Cube-Test dargestellt. Hierbei wird die Veränderung der Verteilung der Messwerte zur Baseline-Visite, nach Placebo- und nach Rupatadin-Behandlung jeweils miteinander verglichen. Die empirischen Mittelwerte sowohl zur Baseline-Visite als auch nach Placebogabe weichen nicht signifikant voneinander ab ( $p=0,100$ ), lediglich die Verteilung wird etwas beeinflusst. Statistisch signifikante Unterschiede konnten zwischen der Rupatadin-Behandlung und der Baseline-Visite aufgezeigt werden ( $p=0,001$ ). Die Schwellenzeit-Messergebnisse unter der Ice-Cube-Testung belegen, dass ein großer Anteil der Studienteilnehmer unter der Rupatadin-Therapie beschwerdefrei ist und dass sich die Schwellenzeit verlängert. Die Überprüfung der Wirksamkeit von Rupatadin im Eiswürfeltest-Test konnte nachgewiesen werden.



**Abb. 3.2:** Effektivitäts-Prüfung der Wirksamkeit von Rupatadin 20 mg/d und Placebo jeweils im Vergleich zur Baseline-Visite mit Hilfe des Eiswürfeltest-Verfahrens (CSST\_I)

### 3.4.2 Messung 1, Ice-Cube-Test, Vergleich der Quaddel-Scores zwischen den Behandlungsarmen Baseline, Placebo und Rupatadin 20 mg/d

Die Intensität der Quaddelreaktionen wird mit Hilfe eines Scores, welcher von Dubertret, Pecquet, Murrieta-Aguttes et al 2003 entwickelt wurde, dargestellt (s. Tab. 3.6). Die Bedeutung des Scores 0 bis 5 ist dem Kapitel 2 zu entnehmen. In der Abbildung 3.5 ist die Verteilung der Quaddel-Scores zur Baseline und in den Behandlungsgruppen Placebo und Rupatadin ersichtlich. Je niedriger der Score, desto kleiner ist die Quaddel. Liegt der Score bei 0, dann ist keine Quaddel mehr sichtbar. Unter der Placebo-Behandlung zeigt sich bei 19,05 % der Probanden, unter der Rupatadin-Behandlung bei 57,14 % der Probanden eine Symptommfreiheit von urtikariellen Hauterscheinungen. Die jeweilige Verteilung der Probanden auf die Scores der einzelnen Visiten sind in der Tabelle 3.6 erkennbar.



**Abb. 3.3:** Vergleich der Quaddel-Score-Skala (0 bis 5) innerhalb des Probandenkollektivs (%) im Eiswürfeltest zur Baseline-Visite (blau) und nach den Behandlungen mit Placebo (rot) und Rupatadin 20 mg/d (grün)

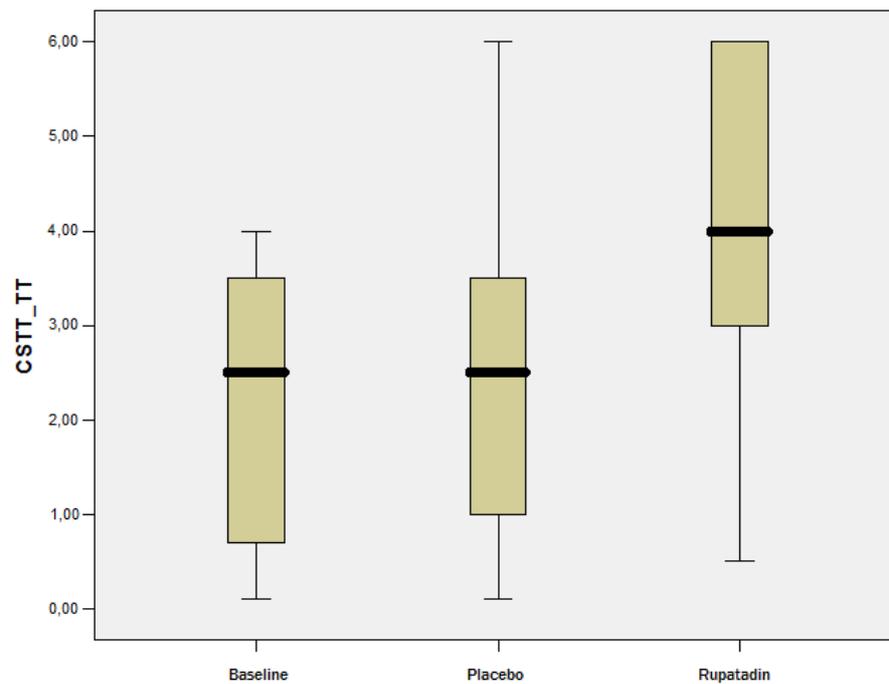
Score	0	1	2	3	4	5
<b>Baseline</b> Probanden	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	9 (42,86 %)	9 (42,86 %)	2 (9,52 %)	1 (4,76 %)
<b>Placebo</b> Probanden	4 (19,05 %)	3 (14,29 %)	7 (33,33 %)	3 (14,29 %)	2 (9,52 %)	2 (9,52 %)
<b>Rupatadin</b> Probanden	12 (57,14 %)	3 (14,29 %)	4 (19,05 %)	2 (9,52 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

**Tab. 3.6:** Ermittlung und Vergleich der Quaddel-Scores des Probandenkollektivs (Anzahl der Probanden absolut und in %) im Eiswürfeltest zur Baseline-Visite und nach Placebo- und Rupatdin-Gabe 20 mg/d

### 3.4.3 Messung 2, TempTest® 3.0, Veränderungen der Schwellenzeiten unter Placebo und Rupatadin 20 mg/d

Die minimale Abweichung zwischen Minimum und Maximum der Schwellenzeiten ergab nach der Placebo-Behandlung 0,1 Minuten und betrug nach Rupatadin 20 mg/d 0,5 Minuten. Die maximale Abweichung lag nach Placebo und nach Rupatadin 20 mg/d bei 6 Minuten, somit zeigte sich sowohl unter Placebo als auch unter Rupatadin 20 mg/d eine therapeutische Wirkung. Infolge der Behandlung mit Rupatadin erhöhte sich die mediane Schwellenzeit der 21 Probanden. Unter Placebo betrug die mediane Schwellenzeit 2,5 Minuten und nach Rupatadin 20 mg/d 4,0 Minuten, so dass eine Besserung der Kälteurtikaria-Symptome unter der Verumgabe vorhanden war. Die Abbildung 3.4 zeigt die Verteilung der Messwerte bei der Schwellenzeitmessung mittels TempTest® 3.0-Verfahren. Es werden Schwellenzeiten von Baseline mit den Messungen nach Placebo- und Rupatadin 20 mg/d-Gabe verglichen. Nach der Therapie mit Rupatadin konnte im Vergleich zur Baseline eine statistisch signifikante Verlängerung der Schwellenzeit ( $p=0,000$ ) nachgewiesen werden. Der Median der Schwellentemperatur im Boxplot verschiebt sich erheblich nach oben mit deutlich sichtbarer

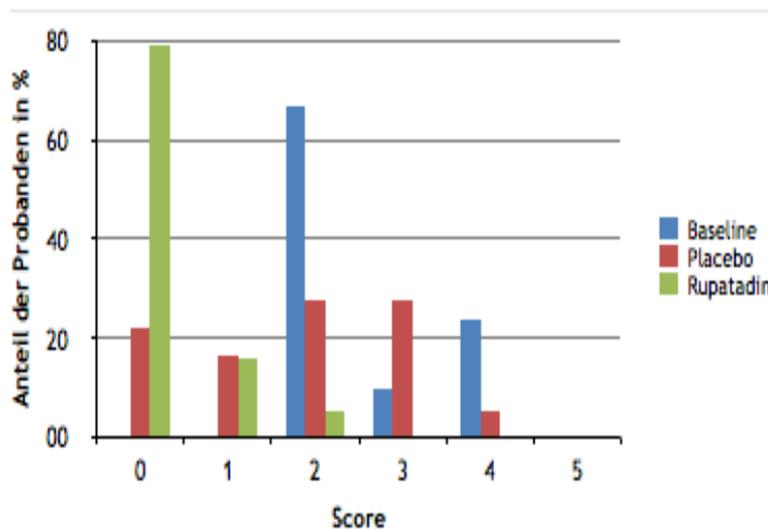
Verschiebung der Häufigkeit der Messwerte zugunsten des oberen Quantils. Im Vergleich des Baseline-Quantils gegenüber Placebo ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der Verteilungen ( $p=0,517$ ).



**Abb. 3.4:** Überprüfung der Wirksamkeit von Rupaadin 20 mg/d und Placebo mittels Schwellenzeit (CSTT\_TT) jeweils im Vergleich zur Baseline-Visite mit Hilfe des TempTest® 3.0

### 3.4.4 Messung 2, TempTest® 3.0, Vergleich der Quaddel-Scores zwischen den Behandlungsarmen Baseline, Placebo und Rupatadin 20 mg/d

Zur Baseline hatten die meisten Probanden (66,67 %) einen Quaddel-Score von 2. Nach der Placebo-Behandlung lag der Score tendenziell unter 3. In der Abbildung 3.5 ist eine deutliche Abnahme des Quaddel-Scores nach Rupatadin zu erkennen. 78,95 % der Studienteilnehmer hatten unter der Verum-Therapie einen Score von 0. Ferner war auch unter der Behandlung mit Placebo eine Wirkung nachweisbar, hier lag bei 22,22 % der Probanden der Score bei 0. Hinsichtlich der Schwellenzeitbestimmung nach Placebo und Verum fehlen Quaddel-Scores von 3 Probanden (unter Placebo) und von 2 Probanden (unter Rupatadin), so dass sie in der Abbildung 3.5 nicht berücksichtigt wurden. Gründe waren im Nachhinein nicht eruierbar.

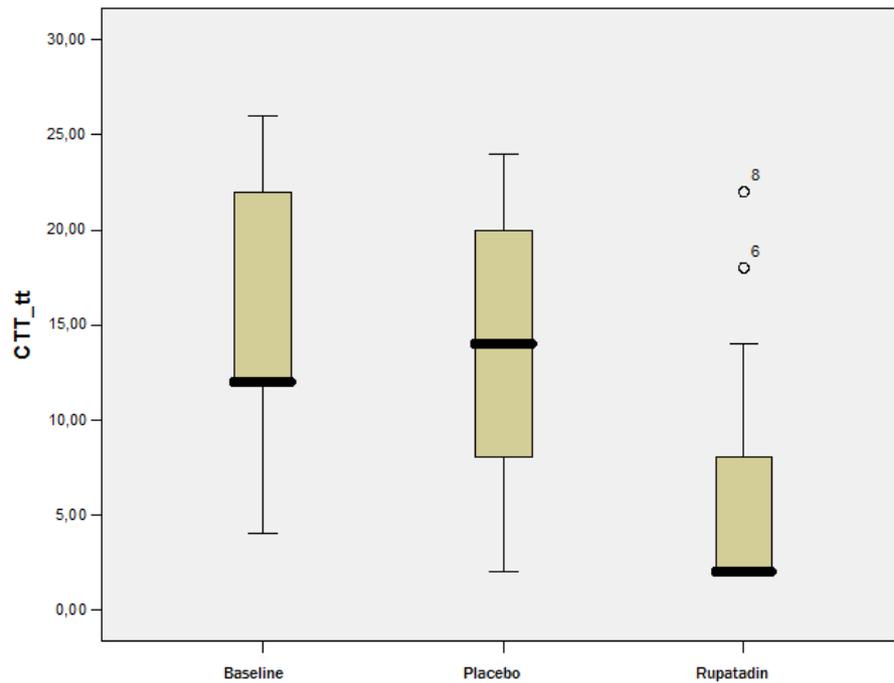


**Abb. 3.5:** Vergleich der Quaddel-Scores (0 bis 5) der Probanden (Anzahl der Probanden in %) im TempTest® 3.0 (Schwellenzeitbestimmung) zur Baseline-Visite (blau) und nach den Behandlungen mit Placebo (rot) und Rupatadin (grün)

### **3.4.5 Messung 3, TempTest® 3.0, Veränderungen der Schwellentemperaturen unter Placebo und Rupatadin 20 mg/d**

Die Wirksamkeit von Rupatadin 20 mg/d wurde zusätzlich mit Hilfe der Schwellentemperatur beurteilt. Das Intervall des eingestellten Temperaturbereiches lag zwischen 4 °C und 26 °C.

Wie eingangs des Kapitels 3.4 erwähnt, wurde die Schwellentemperatur mit 2 °C bei allen Messungen, bei denen die Probanden keine urtikariaspezifischen Symptome nach Kälteapplikation zeigten, normiert. Die mediane Schwellentemperatur der 21 Probanden der Placebo-Arme lag bei 14 °C, nach der Rupatadin-Behandlung betrug die mediane Schwellentemperatur 3 °C. Es war somit unter der Rupatadin-Behandlung eine deutliche Reduktion der Schwellentemperatur nachweisbar. In der Abbildung 3.6 ist die Verteilung der Schwellentemperatur-Messwerte beim TempTest® 3.0 analog zur Schwellenzeit-Bestimmung dargestellt. Es werden die Messwerte zur Baseline-Visite und nach Placebo- und Rupatadin-Behandlung miteinander verglichen. Die mediane Schwellentemperatur nach Rupatadin-Behandlung verschiebt sich laut Abbildung eindeutig (Median bei 3 °C). Mit Hilfe des Wilcoxon-Rang-Testes kann außerdem eine signifikante Verringerung der Schwellentemperatur nach der Behandlung mit Rupatadin ( $p=0,000$ ) gegenüber der Baseline-Konsultation nachgewiesen werden. Hingegen ist keine signifikante Veränderung im Vergleich Placebo-Gabe und Baseline ( $p=0,331$ ) nachweisbar.



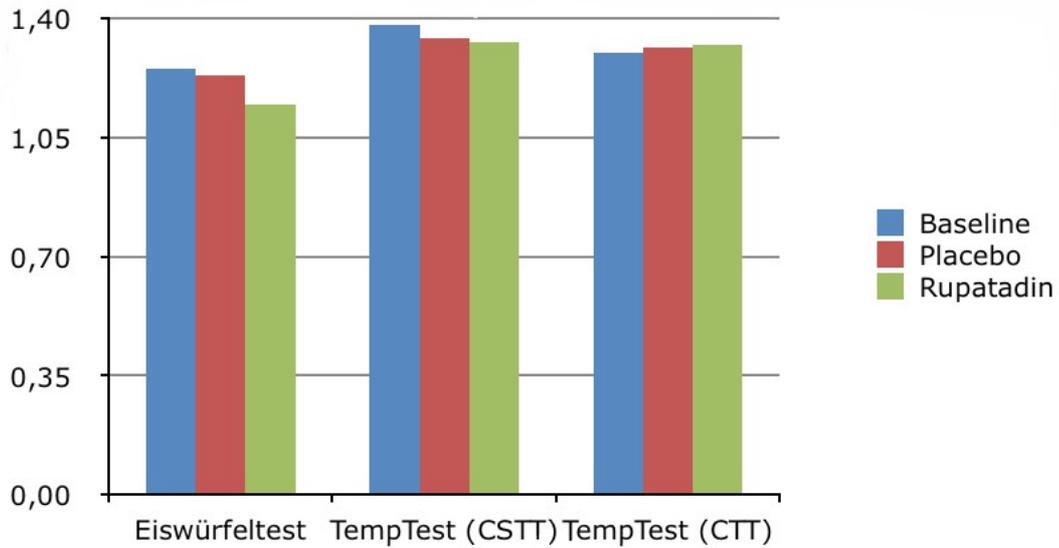
**Abb. 3.6:** Überprüfung der Wirksamkeit von Rupatadin 20 mg/d und Placebo mittels Schwellentemperaturbestimmung (CTT<sub>tt</sub>) jeweils im Vergleich zur Baseline-Visite mit Hilfe des TempTest® 3.0

### 3.5 Messung der urtikariaspezifischen Symptome im Testvergleich

In den Abbildungen 3.7 und 3.8 ist der Vergleich der mittleren Quaddel- und Erythem-Durchmesser jeweils zur Baseline-Visite, nach Placebo- und Rupatadin 20 mg-Gabe ersichtlich.

#### 3.5.1 Messung der Quaddeln im Vergleich

Die genauen Messwerte der mittleren Quaddeldurchmesser in allen drei Kältestimulationsverfahren sind der Tabelle 3.7 entnehmbar und unterscheiden sich voneinander zu den drei Visiten. Die Unterschiede sind nicht signifikant, was exemplarisch auch aus den Abbildungen 3.7 und 3.8 erkennbar ist. Gemessen wurde 10 Minuten nach dem Eiswürfeltest und 15 Minuten nach TempTest® 3.0.



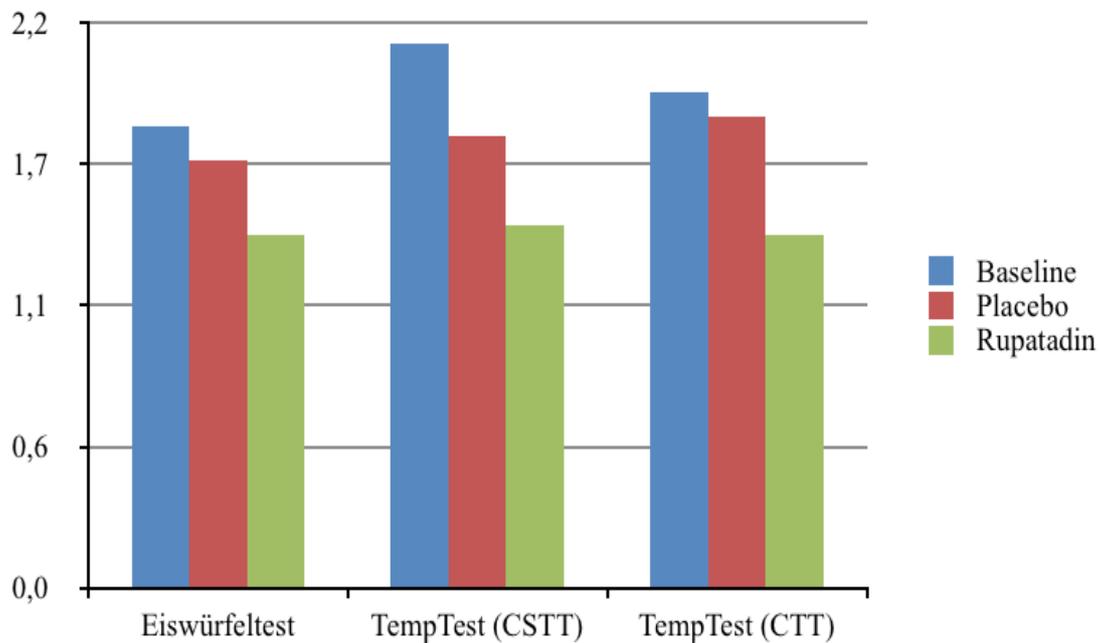
**Abb. 3.7:** mittlerer Quaddeldurchmesser zur Baseline-Visite, nach Placebo- und Rupatadin 20 mg/d-Gabe im Rahmen der jeweiligen Kältestimulationstestungen Eiswürfeltest und TempTest® 3.0 (CSTT und CTT)

<b>Kälteprovokations- testung</b>	<b>Baseline Quaddel (mm)</b>	<b>Placebo-Arm Quaddel (mm)</b>	<b>Rupatadin-Arm Quaddel (mm)</b>
Eiswürfeltest (Ice-Cube-Test)	12,5	12,3	11,5
TempTest® (CSTT)	13,8	13,4	13,3
TempTest® (CTT)	13	13,1	13,2

**Tab. 3.7:** mittlerer Quaddeldurchmesser (mm) zur Baseline-Visite, nach Placebo- und Rupatadin 20 mg/d-Gabe; 10 min nach Eiswürfeltest und 15 min nach TempTest® 3.0 (CSTT und CTT)

### 3.5.2 Messung der Erytheme im Vergleich

Die Erytheme wurden zeitgleich mit den Quaddeln gemessen. In der Analyse der Erythemgrößen wurden die Baseline-Visite und die Behandlungsgruppen Placebo und Rupatadin 20mg/d gegenübergestellt (s. Abb. 3.8). Es zeigte sich bei allen 3 Kälteprovokationstestungen eine Abnahme des Durchmessers der Rötungen von Baseline über Placebo zugunsten von Rupatadin. Die Messergebnisse unterscheiden sich zu allen Visiten geringfügig im Testvergleich.



**Abb. 3.8:** mittlerer Erythemdurchmesser zur Baseline-Visite, nach Placebo- und Rupatadin 20 mg/d-Gabe im Rahmen der jeweiligen Kältestimulationstestungen Eiswürfeltest und TempTest® 3.0 (CSTT und CTT)

<b>Kälteprovokations- testung</b>	<b>Baseline Erythem (mm)</b>	<b>Placebo-Arm Erythem (mm)</b>	<b>Rupatadin-Arm Erythem (mm)</b>
Eiswürfeltest (Ice-Cube-Test)	17,9	16,6	13,7
TempTest® (CSTT)	21,2	17,6	14,1
TempTest® (CTT)	19,3	18,3	13,8

**Tab. 3.8:** mittlerer Erythemdurchmesser (mm) zur Baseline-Visite, nach Placebo- und Rupatadin 20 mg/d-Gabe; 10 min nach Eiswürfeltest und 15 min nach TempTest® 3.0 (CSTT und CTT)

### 3.6 Schwellenzeiten und Schwellentemperaturen vor- und nach Therapie

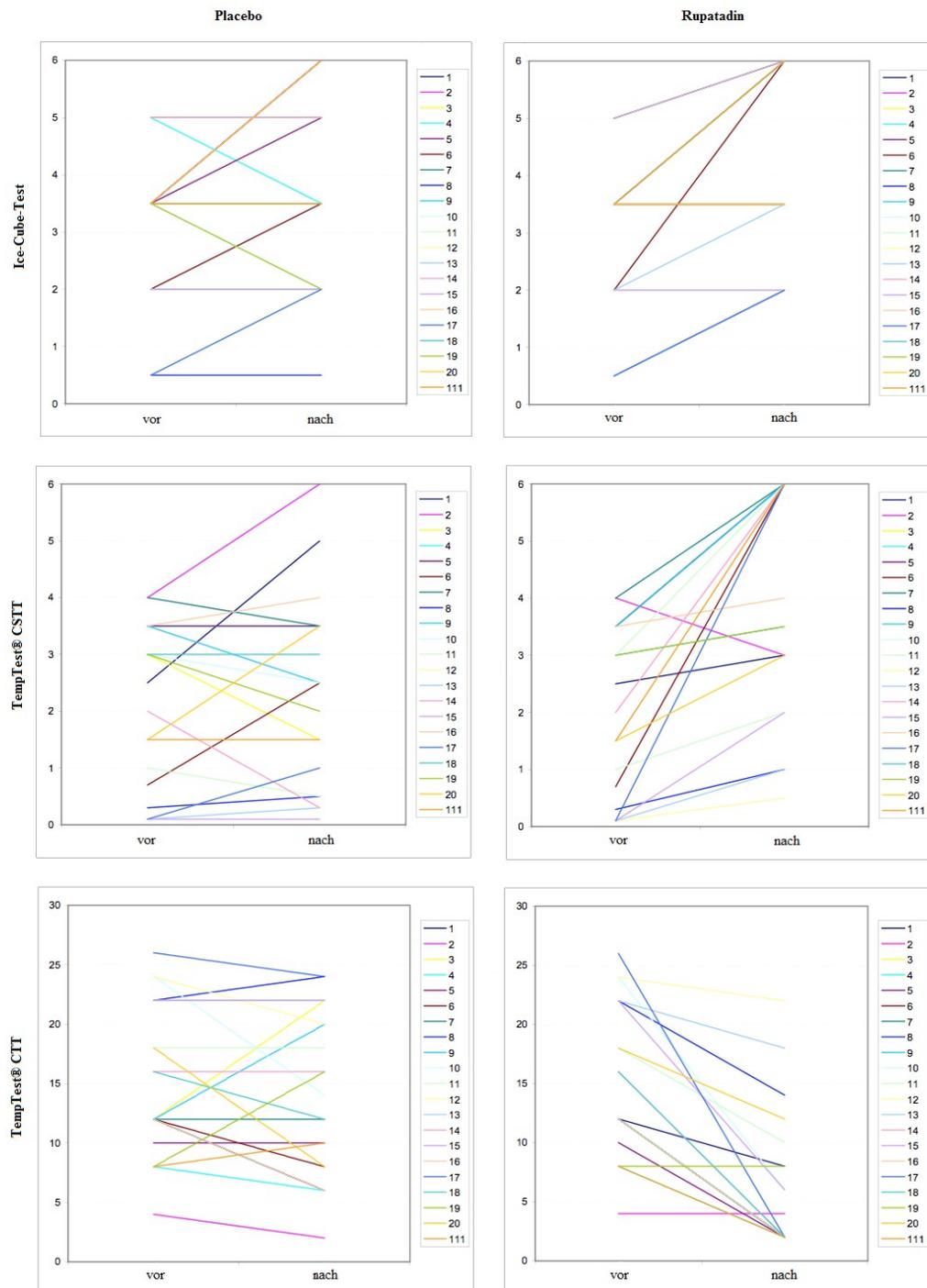
#### 3.6.1 Nachweis der Wirksamkeit von Rupatadin

In der Abbildung 3.9 sind die individuellen Ergebnisse der Schwellenzeit- und Schwellentemperatur-Messungen nach Kälteprovokationen der 21 Probanden in Form von Messwert-Paaren vor und nach Therapie als Verbindungen dargestellt. Die Zusammenstellung der verbundenen Werte zeigt die Variation der Messungen bei den einzelnen Probanden und lässt gleichzeitig eine bessere Bewertung zu, da der Trend des Verlaufes der Verbindungslinie zwischen vor- und nach der Therapie deutlicher sichtbar wird. Die Verlängerung der Schwellenzeit und Verringerung der Schwellentemperatur nach Rupatadin im Vergleich zu Placebo, gemessen durch den Eiswürfeltest und TempTest® 3.0 (CTT und CSTT), ist in diesen Darstellungen besonders erkennbar. Es sind systematische Änderungen zugunsten der Rupatadin-Therapie festzustellen. Bei den verbundenen Werten lassen sich die Differenzen statistisch mit dem Wilcoxon-Rang-Test auf Signifikanz sichern:

im Ice-Cube-Test: Rupatadin versus Baseline (s. Abbildung 3.9)  $p=0,001$ ;

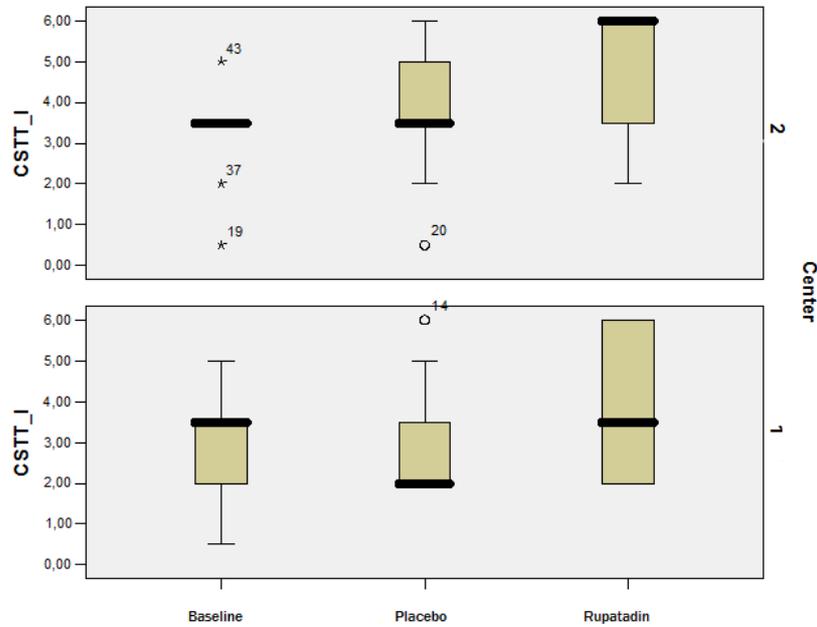
im TempTest®-Verfahren; Schwellenzeitbestimmung: Rupatadin versus Baseline (s. Abbildung 3.9)  $p=0,000$  und

im TempTest®-Verfahren; Schwellentemperaturbestimmung: Rupatadin versus Baseline (s. Abbildung 3.9)  $p=0,000$ .

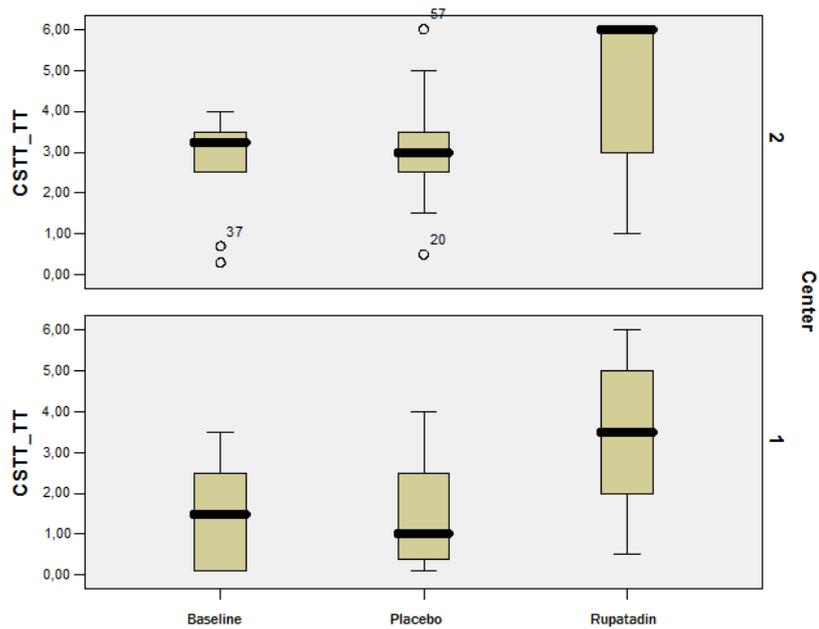


**Abb. 3.9:** Verbindungslinien zwischen den Messwerten vor- (Baseline) und nach der Therapie mit Placebo und Rupatadin der 21 Studienteilnehmer (1-20 und 111); obere beide Diagramme Schwellenzeit im Ice-Cube-Test, mittlere Diagramme Schwellenzeit im TempTest® 3.0 und untere Diagramme Schwellentemperatur im TempTest® 3.0

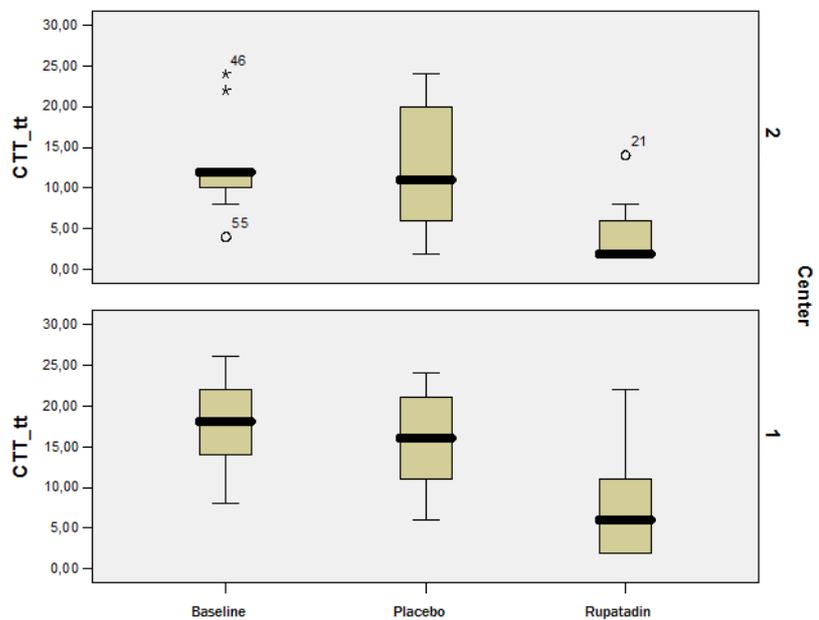
### 3.6.2 Vergleich der Prüfzentren 1 (Berlin) und 2 (Barcelona) bezüglich der Ergebnisse der Schwellenzeiten und Schwellentemperatur



**Abb. 3.10:** Veränderungen der Verteilungen der Schwellenzeit-Messwerte (0,00 bis 6,00 min) gemessen mit Hilfe des Ice-Cube-Verfahrens (CSTT\_I) und im Vergleich der beiden Zentren Berlin (1) und Barcelona (2) zur Baseline-Visite, im Placebo- und Rupaladin-Behandlungsarm



**Abb. 3.11:** Veränderung der Verteilung der Schwellenzeit-Messwerte (0,00 bis 6,00 min) gemessen mit TempTest® 3.0 (CSSTT\_TT) und im Vergleich der beiden Zentren Berlin (1) und Barcelona (2) zur Baseline-Visite, im Placebo- und Rupaladin-Behandlungsarm



**Abb. 3.12:** Veränderungen der Verteilungen der Schwellentemperatur-Messwerte (0 bis 30 °C) gemessen mit TempTest® 3.0 (CTT\_tt) und im Vergleich der beiden Zentren Berlin (1) und Barcelona (2) zur Baseline-Visite, im Placebo- und Rupaladin-Behandlungsarm

### 3.6.3 Subjektive Beschwerden vor- und nach Therapie

Die Befragung der Patienten nach Veränderungen des Symptoms Juckreiz, der Präsenz und Intensität von Juckreiz, Brennen und subjektiven Beschwerden am gesamten Körper erfolgte nach dem Ice-Cube-Test.

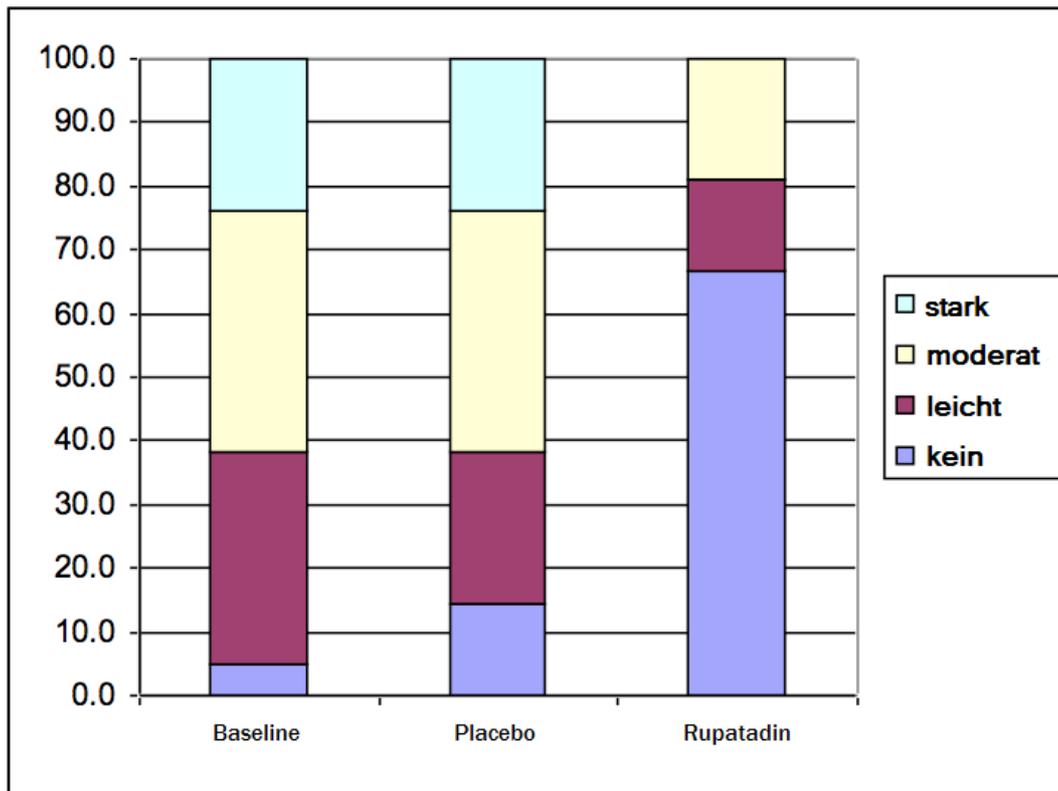
Die Abbildung 3.13 zeigt die Veränderung des Juckreizes im Vergleich zur Baseline-Visite nach Placebo- und Rupatadin-Behandlung in den Stufen stark, moderat, mild und fehlt.

Baseline-Visite: Die meisten Studienteilnehmer (95,24 %) gaben bei der Baseline-Visite Juckreiz an. 23,81 % der 21 Probanden beschrieben den Juckreiz als stark, 38,10 % als moderat und 33,33 % als mild.

Placebo-Behandlung: Unter der Placebo-Behandlung wurden 14,29 % der Probanden beschwerdefrei. 38,10 % der Studienteilnehmer beschrieben einen moderaten Juckreiz und 23,81 % jeweils einen milden und starken Juckreiz.

Rupatadin-Behandlung: 66,66 % der Studienteilnehmer waren vor einem kälteinduzierten Juckreiz unter Einnahme von Rupatadin geschützt. 33,34 % der Probanden hatten auch unter Rupatadin-Einnahme noch Juckreiz (0 % stark, 19,05 % moderat und 14,29 % mild).

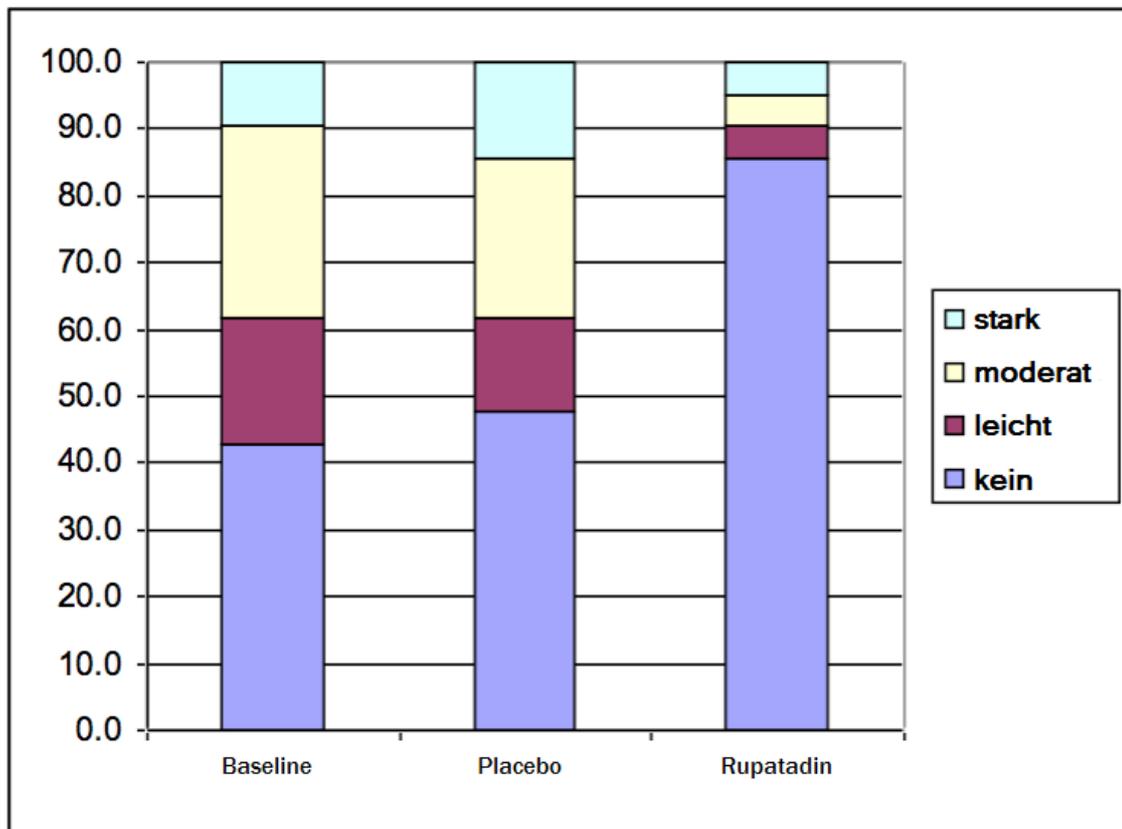
Nach 7-tägiger Behandlung mit Rupatadin konnte insgesamt eine signifikante Verbesserung des Juckreizes erzielt werden ( $p=0,0051$ ). Die Ergebnisse nach Placebo ( $p=0,4883$ ) und zur Baseline ( $p=0,1401$ ) erbrachten jeweils im Chi-Quadrat-Test keine Signifikanzen.



**Abb. 3.13** subjektive Wahrnehmung des Juckreizes des Probandenkollektivs nach Kälteprovokation zur Baseline-Visite, nach Behandlung mit Placebo und Rupatadin

### Veränderungen des Symptoms Brennen

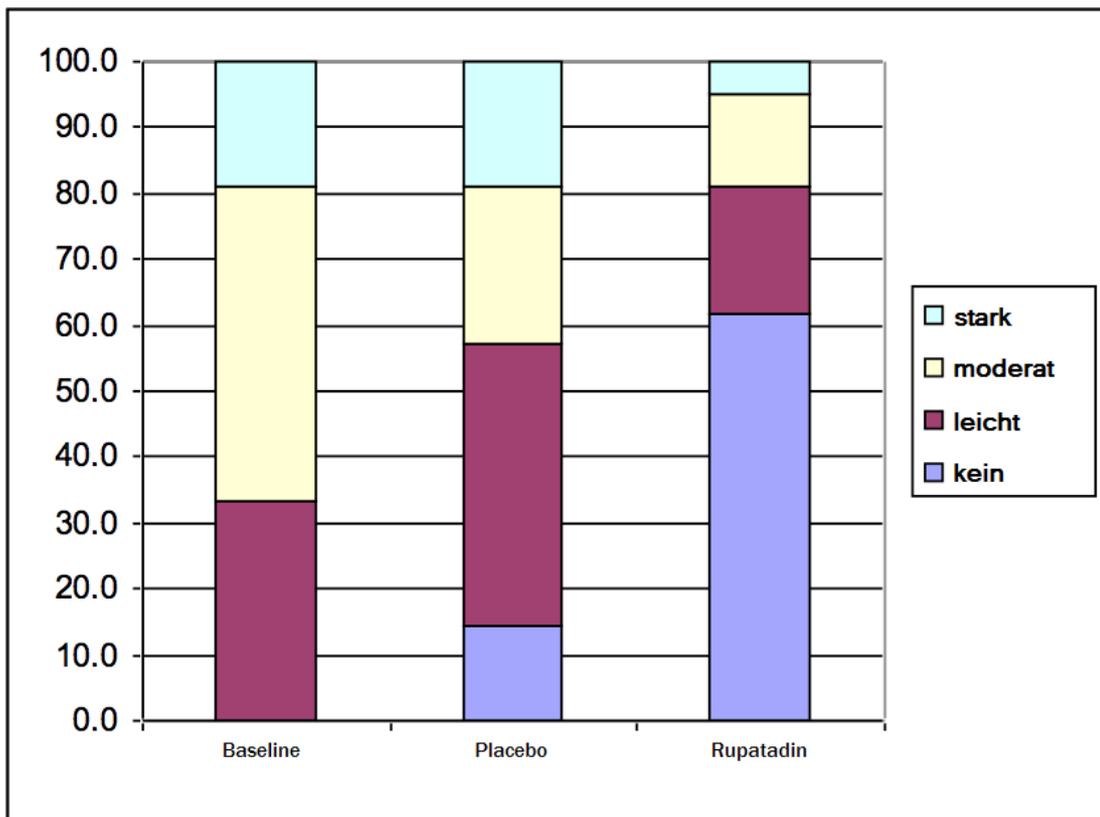
In der Abbildung 3.14 wird die Veränderung der Wirkung „Brennen“ als subjektive Wahrnehmung dargestellt. Die wenigsten Studienteilnehmer (3 von 21 Probanden) gaben unter der Behandlung mit Rupatadin ein Brennen im Bereich des Kälteprovokationsareals an. Ein Proband beschrieb ein leichtes Brennen, ein Proband ein moderates und ein weiterer Proband ein starkes Brennen. Zusammenfassend verringerte sich unter der Rupatadinbehandlung die Anzahl der Studienteilnehmer, welche Brennen als ein Symptom äußerten. In der Signifikanzprüfung zeigte sich nach Rupatadin-Behandlung eindeutig eine signifikante Verbesserung des Symptoms Brennen ( $p=0,0000$ ). Statistisch signifikante Ergebnisse konnten zur Baseline-Visite ( $p=0,1650$ ) und unter der Behandlung mit Placebo ( $p=0,1006$ ) nicht nachgewiesen werden, jedoch zeigt sich tendenziell eine Reduktion des Brennens auch nach der Placebogabe.



**Abb. 3.14:** subjektive Wahrnehmung von Brennen zur Baseline-Visite, nach Behandlung mit Placebo und RUPATADIN

#### Veränderungen des Kriteriums „gesamte subjektive Beschwerden“

Abbildung 3.15 und Tabelle 3.9 stellen das Kriterium „subjektive Wahrnehmung“ der Beschwerden zu den Visiten im Vergleich dar (Baseline-Visite, nach Placebo- und RUPATADIN-Behandlung). Die Verbesserung der subjektiven Beschwerden war signifikant ( $p=0,0011$ ). Signifikante Ergebnisse wurden nicht zur Baseline ( $p=0,2765$ ) und unter der Behandlung mit Placebo ( $p=0,4883$ ) nachgewiesen.



**Abb. 3.15:** Häufigkeits-Verteilung der Intensitäten subjektiver Wahrnehmung/ Beschwerden (Complaints) im Probandenkollektiv (%) zur Baseline-Visite, nach Behandlung mit Placebo und Rupatadin

Complaints	Baseline (%)	Placebo (%)	Rupatadin (%)
kein	0,0	14,29	61,90
leicht	33,33	38,10	19,05
moderat	47,62	28,57	14,29
stark	19,05	19,05	4,76

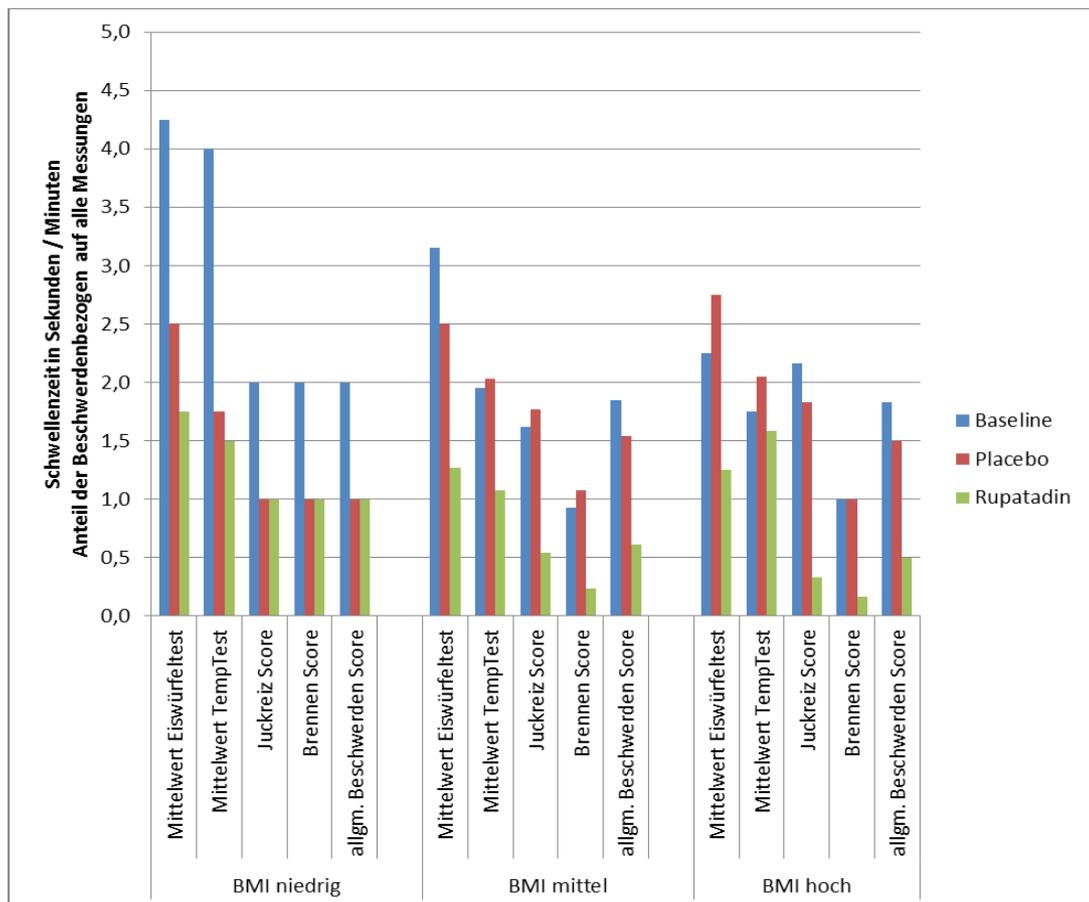
**Tab. 3.9** Probanden in %, subjektive Wahrnehmung/Beschwerden (Complaints) zu den Visiten Baseline, nach Behandlung mit Placebo und Rupatadin

### **3.7 Körpermaße und BMI der Studienpopulation, Auswirkungen auf die Intensität der Kälteurtikaria und die Wirksamkeit der Therapie**

Der Durchschnitt der Körpergrößen innerhalb des Probandenkollektivs betrug im Mittel 169,29 cm (Streuung 6,87).

Die kleinste Probandin hatte eine Größe von 1,54 m (Randomisierungsnummer 18) und der größte Proband war 1,80 m groß (Randomisierungsnummer 17). Das Körpergewicht innerhalb des Probandenkollektivs lag im Mittel bei 68,62 kg (Streuung 12,64), das niedrigste Gewicht betrug 49,0 kg (Randomisierungsnummer 2) und das höchste Gewicht 101,0 kg (Randomisierungsnummer 17). „Adipositas ist definiert als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts. Beurteilungsgrundlage für die Gewichtsclassifikation ist der Körpermassenindex [Body Mass Index (BMI)]. Der BMI ist der Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )“ (Berg A, Bischoff S, Colombo-Benkmann M, et al, 2014). Der BMI-Mittelwert des Probandenkollektivs betrug 23,85 (Streuung 3,53). 12 der Teilnehmer waren normal gewichtig (BMI zwischen 18,5-24,9). Eine Probandin hatte ein leichtes Untergewicht mit einem BMI von 17,78 (BMI unter 18,5; Randomisierungsnummer 2). Ein Teilnehmer mit einem BMI von 31,17 und der Randomisierungsnummer 17 ist im Stadium Adipositas Grad 1 (BMI zwischen 30-34,9). Die weiteren 7 ACURE-Teilnehmer hatten ein Übergewicht im Stadium Präadipositas mit einem BMI zwischen 25 und 29,9.

In der Abbildung 3.16 sind die drei BMI-Klassen (niedrig; mittel und hoch) zum Baseline-Besuch und zu den Visiten nach Placebo- und Verumgabe dargestellt, jeweils in Bezug zu den mittleren Werten der Schwellenzeiten (CSTT) nach dem Eiswürfeltest und TempTest® 3.0. Gleichzeitig wurde die Scores der Parameter Juckreiz, Brennen und allgemeine Beschwerden gezeigt.



**Abb. 3.16:** Mittelwerte der Schwellenzeiten im Eiswürfeltest und TempTest® 3.0 sowie die Score-Parameter Juckreiz, Brennen und allgemeine Beschwerden jeweils nach BMI-Klassen eingeteilt (niedrig, mittel und hoch) und im Vergleich der Visiten Baseline (blau), Placebo (rot) und Rupatadin (grün)

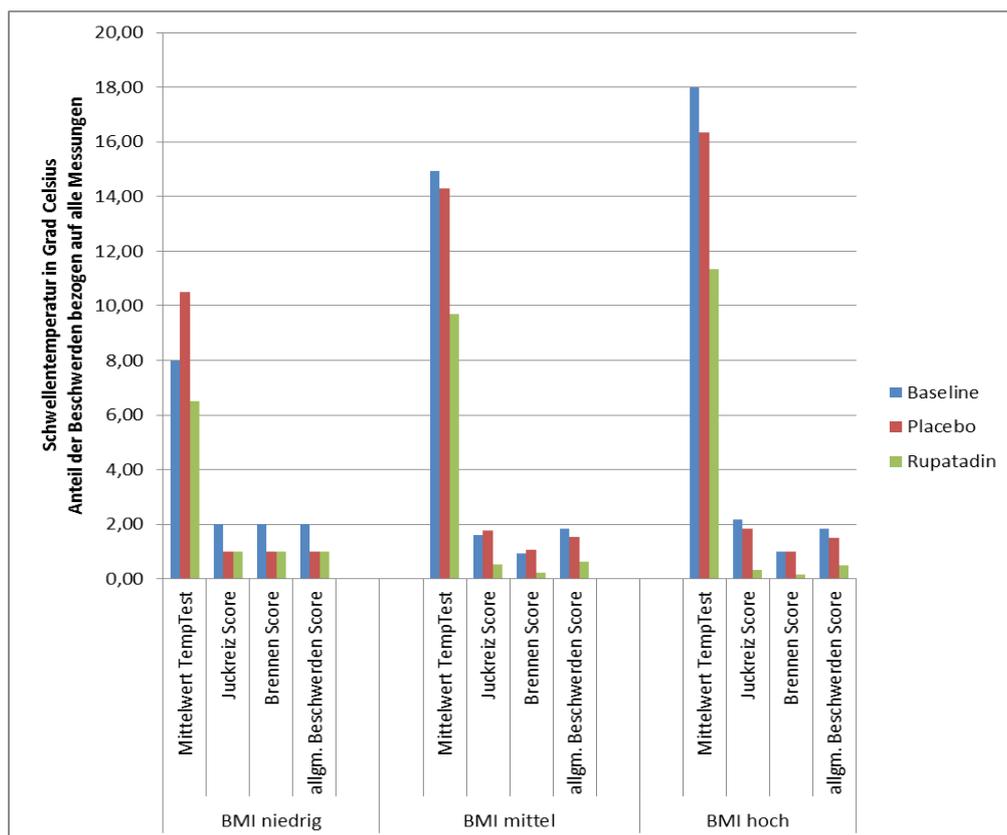
Baseline: Zur Baseline-Visite war im Eiswürfeltest und TempTest® 3.0 nachweisbar, dass mit höherem BMI die Mittelwerte der Schwellenzeiten sinken.

Therapie: Nach Rupatadin sank im Vergleich zur Baseline-Visite bei allen drei BMI-Klassen der Mittelwert der Schwellenzeiten sowohl im Eiswürfeltest als auch im TempTest® 3.0.

In der Abbildung 3.17 sind die Mittelwerte der Schwellentemperaturen im Vergleich der Visiten Baseline, Placebo- und Rupatadintherapie dargestellt. Je höher der BMI, desto höher steigt der Mittelwert der Schwellentemperatur, egal zu welcher der drei Visiten.

Die Berechnungen der Mittelwerte zeigen für die Schwellentemperaturen und Schwellenzeiten eine Reduktion unter der Behandlung mit Rupatadin jeweils im Vergleich zur Baseline.

Die Ausschläge im Säulendiagramm zu den Probanden mit höherem BMI sind ausgeprägter. Im Vergleich der drei BMI-Klassen zur Baseline und nach Placebo- gegenüber der Rupatadin-Therapie ergibt sich ein sinkender Mittelwert der Schwellentemperaturen (s. Abb. 3.17). Die Scores der Parameter Juckreiz, Brennen und allgemeine Beschwerden im Säulendiagramm (Abb. 3.17) stehen in Analogie der Abbildung 3.16. Nach den Baseline-Visiten, den Placebo- und Rupatadin-Behandlungen zeigen die Scores der drei Parameter Juckreiz, Brennen und allgemeine Beschwerden bei den Untergewichtigen jeweils ein analoges Verhalten. Unter der Behandlung mit Rupatadin reduzieren sich hinsichtlich Juckreiz und allgemeine Beschwerden die Scorepunkte im Vergleich zum niedrigen, zum mittleren und zum hohen BMI. Der Score für Brennen unter der Einnahme von Rupatadin ist bei Norm- und Übergewichtigen gleich und reduziert sich für Patienten mit niedrigem BMI.



**Abb. 3.17:** Mittelwerte der Schwellentemperatur im TempTest® 3.0 und die Score-Parameter Juckreiz, Brennen und allgemeine Beschwerden jeweils nach BMI-Klassen eingeteilt, im Vergleich der Baseline-Visite, Placebo- und Rupatadin-Behandlung

### 3.8 Unerwünschte Ereignisse

Unter der Einnahme der Studienmedikation gab es unerwünschte Ereignisse „adverse event“ (aE) (Tab. 3.10). Insgesamt berichteten 8 (38,10 %) Studienteilnehmer über unerwünschte Ergebnisse; 2 (9,52 %) Probanden aus der Placebogruppe und 6 (28,57 %) Probanden aus der Verumgruppe.

Keines der unerwünschten Ereignisse war schwerwiegend. Eine Unterbrechung bzw. das Absetzen der Studienmedikation war nicht erforderlich. Ferner gab es keine Notwendigkeit aufgrund eines unerwünschten Ereignisses therapeutisch zu intervenieren.

	aE	Anzahl	RN	Prozent (%)	Ausgang aE
<b>Placebo</b>	Kopf- schmerzen	2	1 und 2	9,52	vollständig abgeklungen
<b>Rupatadin 20 mg/d</b>	Somnolenz	1	5	4,76	vollständig abgeklungen
	Müdigkeit	4	11, 13 und 18	19,05	vollständig abgeklungen

**Tab. 3.10:** Unerwünschte Ereignisse (aE) im Zusammenhang mit der Studienmedikation

## 4. DISKUSSION

### 4.1 Kältestimulationstests im Vergleich

Vergleichbare Mess-Ergebnisse zur Ermittlung der Intensität der Kälteurtikaria und des therapeutischen Erfolges lassen sich nur durch standardisierte Mess-Methoden erzielen, um die Symptome der Kälteurtikaria zu objektivieren.

Der CST (=Cold Stimulation Test) ist durch verschiedene Methoden ausführbar. Bei allen Methoden wird auf die Haut Kälte appliziert, im Anschluss wird das Kältestimulationsgerät entfernt, danach erwärmt sich die Haut wieder.

Die älteste und immer noch die am häufigsten angewandte Test-Methode ist die Ice-Cube-Testung <sup>(Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Bakhos D, et al, 1998)</sup>. Der genutzte Temperaturbereich sollte zwischen 0 und 4 °C liegen <sup>(Wanderer AA, Hoffman HM, 2004; Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al, 2009)</sup>. Beim Ice-Cube-Test wird kein spezielles Equipment benötigt.

Bei der ACURE-Studie wird im Rahmen des Ice-Cube-Testes im Reagenzglas gefrorenes Wasser benutzt und anschließend auf die Haut für minimal 0,5 Minuten und maximal 5 Minuten auf den läsionsfreien Unterarm volar appliziert. Nach 10 Minuten wird das Reagenzglas entfernt und der Hautbefund beurteilt. Diese preiswerte und im klinischen Alltag am häufigsten angewandte Methode zeigt eine Sensitivität von 83-90 % und eine Spezifität von 100 % <sup>(Neittaanmaki H, 1985; Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, et al, 2004)</sup>. Ein Nachteil der Ice-Cube-Methode besteht darin, dass die exakten Bestimmungen der Schwellentemperatur und Schwellenzeit nur eingeschränkt möglich sind <sup>(Mahmoudi M, 2001)</sup>. Eine publizierte Studie von *Neittaanmaki* von 1985 liefert zur Sensitivität der Ice-Cube-Test folgende Ergebnisse: Bei 51 % von 220 Kälteurtikaria-Patienten lässt sich nach einer 5-minütigen Kälteprovokation mit einem Ice-Cube ein positives Ergebnis demonstrieren. Nach einer 10-minütigen Kälte-Provokation ist bei 72 % der Studienpopulation das Ergebnis positiv. Nach 20 Minuten weisen 100 % der Probanden eine positive Testreaktion auf <sup>(Neittaanmaki H, 1985)</sup>. Durch lange Kälteprovokation ändert sich die Temperatur und das Risiko thermisch bedingter Hautschäden steigt.

Spezialisierte Testgeräte wie das TempTest® 3.0 (EMO Systems GmbH, Berlin, Germany), ein thermoelektronisches Gerät, welches unterschiedlich lange und bei unterschiedlichen Temperaturen gleichzeitig Kälte stimulieren kann, misst die Schwellentemperatur und Schwellenzeit genau <sup>(Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, et al, 2004)</sup>. Die Sensitivität liegt bei 93 % und die

Spezifität bei 100 %. Im Vergleich zum Ice-Cube-Test zeichnet sich der Kälteprovokationstest TempTest® 3.0 durch eine höhere Sensitivität aus. So zeigte sich in einer Studie von Wanderer (Wanderer AA, 2005) bei 92 % der Kälteurtikaria-Patienten ein positives Testergebnis bei der Kälteprovokation von 5 Minuten. Standardisiert kommt 4 °C beim TempTest® 3.0 als tiefste Temperatur zur Anwendung, so dass die thermischen Hautschädigungen zusätzlich limitiert sind. Das TempTest® 3.0 ist somit für diagnostische Mittel in der Medizin und für den Einsatz von klinischen Studien sinnvoller als das Ice-Cube-Verfahren. Mit Hilfe des TempTest® 3.0 kann initial im Fall einer positiven Reaktion die Schwellentemperatur und die Schwellenzeit beim Patienten definiert werden, die Ausprägung sowie Krankheitsaktivität der urtikariellen Hauterscheinungen können besser beurteilt werden (Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, et al, 2010) und bieten somit eine gute Möglichkeit der Therapiekontrolle. Weiterhin kann die Information insbesondere zur Schwellentemperatur dem Patienten helfen, risikoreiche Situationen zu meiden und rechtzeitig zu therapieren (Wanderer AA, St Pierre JP, Ellis EF, 1977; Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al, 2006). Kälteprovokationstestungen mittels Kältepackungen oder Kältebädern können als Screening nicht empfohlen werden, da durch diese Methode zu große Areale bzw. das gesamte Integument mit Kälte ausgesetzt sind und so eine systemische Reaktion induziert werden kann (Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, et al 1986; Wanderer AA, Hoffman HM, 2004). Ferner berichten in einigen Fällen Patienten glaubhaft über urtikarielle Hautveränderungen, jedoch kann im Kältexpositionstest z.B. Ice-Cube-Test, um die Diagnose zu bekräftigen, kein Nachweis erbracht werden.

#### **4.2 Auswirkungen der Dosiserhöhung von H1-Antihistaminika bei der Behandlung der Kälteurtikaria in Bezug auf die Schwellentemperatur und Schwellenzeit**

Rupatadin ist für die chronisch idiopathische Urtikaria und die allergische Rhinitis nur in der Standarddosierung von 10 mg pro Tag zugelassen (Merck Recordati GmbH (Hrsg.), 2008; Dr. Pflieger GmbH, 2012).

Bei vielen Patienten mit der Diagnose Kälteurtikaria ist die Standarddosierung nicht ausreichend (Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al, 2014). Bei mehr als 50% aller Patienten, die an einer chronischen Urtikaria leiden, ist eine Höherdosierung der Antihistaminika erforderlich (Metz M, Maurer M, 2011).

Im Zusammenhang der vorliegenden Arbeit werden unter der doppelten Dosis von Rupatadin (20 mg/d) die urtikariaspezifischen Hautläsionen effektiv und sicher bei Patienten mit erworbener Kälteurtikaria therapiert. Mehr als die Hälfte aller behandelten Patienten zeigen nach

der Höherdosierung von Rupatadin als nicht-sedierendes Antihistaminikum einen Kälteschutz und somit eine komplette Kontrolle der Kälte induzierten Symptome.

Die Kälteapplikation erfolgte mit dem TempTest® 3.0. Das TempTest®-Gerät hat sich zur Kälteprovokation in Klinischen Studien zur Ermittlung der Schwellentemperatur (CTT) und der Schwellenzeit (CSTT) bewährt (Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al, 2009; Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, et al, 2010; Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, et al, 2012; Krause K, Spohr A, Zuberbier T, et al, 2013; Magerl M, Abajian M, Krause K, et al, 2014; Martinez-Escala M, Curto-Barredo L, Camero L, et al, 2014). Präzise Messergebnisse konnten in beiden Studienzentren (Berlin/Barcelona) der vorliegenden ACURE-Studie demonstriert werden. Die Aktivität der Kälteurtikaria und die Therapieergebnisse sind vor allem anhand der Quaddeln mit Hilfe der Bestimmung von CSTT und CTT beurteilbar. Rupatadin hebt die Schwellenzeit und senkt die Schwellentemperatur bezogen auf die spezifischen Symptome der Urtikaria.

Bislang fehlen ausreichende wissenschaftliche Daten über eine Höherdosierung von Rupatadin bei der Therapie der Kälteurtikaria (Nettis E, Delle Donne P, Di Leo E, et al, 2013).

Andere klinische Arzneimittel-Studien haben sich im Vorfeld mit der Höherdosierung von nichtsedierenden Antihistaminika und deren Auswirkungen auf die urtikariellen Hauterscheinungen hinsichtlich der Kälteurtikaria befasst. In einer doppelblinden Placebo kontrollierten Crossover-Studie mit 22 Patienten von Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, et al (2007) erwies sich Ebastin 20 mg als wirksam zur Reduktion der kälteinduzierten Symptome. Die Ebastin-Einnahme bzw. die Placebo-Einnahme je nach Behandlungsgruppe erfolgte 10 Stunden ( $\pm$  2 Stunden) vor der Studien-Konsultation. Im Anschluß wurde 5 Minuten lang mit einem 4°C kalten Ice-Cube die Kälte im Bereich der Unterarme appliziert. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ebastin und Placebo bzw. umgekehrt) lag eine Auswaschphase von 7 Tagen. In der zweifachen Steigerung der Standarddosis von Ebastin sind 17 Probanden zum Ablesen der Testergebnisse frei von urtikariellen Hauterscheinungen, die urtikariellen Hautläsionen konnten signifikant verhindert werden ( $p < 0,001$ ).

In einer anderen publizierten Studie von 2009 im Cross-over-Design wurden 30 Probanden mit Kälteurtikaria behandelt (Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al, 2009). In einem Studienarm erhielten die Studien-Teilnehmer Placebo, in weiteren Studienarmen 5 mg Desloratadin (Standarddosis) und 20 mg Desloratadin (vierfache Steigerung der Standarddosis), jeweils für sieben Tage mit vorherigen Auswaschphasen. Unter der Höherdosierung von 20 mg waren die Hälfte der Studienteilnehmer nach Kälteprovokation unter Berücksichtigung der Schwellentemperatur- und Schwellenzeitmessung symptomfrei mit einer Signifikanz von  $p = 0,001$ . Ferner zeigten sich im

Vergleich zur Placebo-Behandlung nach 5 mg Desloratadineinnahme und nach der Dosissteigerung auf 20 mg jeweils eine Verbesserung der urtikariellen Beschwerden mit Senkung der Schwellentemperatur und Erhöhung der Schwellenzeit.

Die geringsten Quaddelvolumina waren unter der vierfachen Steigerung der Standarddosis (=20 mg) nachweisbar (Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al, 2009).

Aus einer weiteren Studie von 2012 geht der therapeutische Effekt von Desloratadin 5 mg, 10 mg und 20 mg mit 28 Kälteurtikaria-Patienten im Vergleich hervor. Hierbei erfolgte jeweils eine 14-tägige Einnahme je nach Studienarm mit nachfolgender Beendigung der Studienteilnahme, sobald das Testergebnis nach Kälteapplikation negativ war. Auch hier wurde die Kälteapplikation und Messung mit Hilfe des TempTest® 3.0 erbracht. Bei urtikariellen Hauterscheinungen nach Kälteexposition erfolgte die weitere Gabe von Desloratadin. Mit der Höherdosierung von Desloratadin (10 mg und 20 mg) konnte die Schwellentemperatur verbessert werden, jedoch nicht signifikant. Hingegen verzögerte sich die Schwellenzeit signifikant nach der Kälteprovokation unter der Dosiserhöhung (Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, et al, 2012).

In einer anderen placebokontrollierten Kälteurtikaria-Studie im Crossover-Design von 2013 wurde die Symptomreduktion bei 20 Kälteurtikaria-Patienten unter Bilastin mit Hilfe des TempTest® 2.0 und TempTest® 3.0 untersucht. Mit Hilfe des TempTest® 2.0 wurde die Quaddelgröße und Erythemgröße bei einer Kälteprovokation von 4 °C sowie der subjektiv unterschiedlich stark empfundene Pruritus geprüft. Durch das TempTest® 3.0-Verfahren wurde die individuelle Schwellentemperatur und Schwellenzeit ermittelt. 20 Studienteilnehmer erhielten jeweils eine Therapie für 7 Tage mit 14-tägigen Auswaschphasen dazwischen. Die therapeutischen Erfolge unter verschiedenen Dosierungen von Bilastin wurden jeweils nach Kälteapplikation verglichen. Einmal Bilastin als Standarddosis (20 mg) und als Höherdosierungen (40 mg und 80 mg) und zum anderen die Therapie-Effekte unter Placebobehandlung. Die Ergebnisse der Schwellenzeit- und Schwellentemperatur-Messungen nach 7-tägiger Einnahme von Bilastin 20 mg wurden mit der 7-tägigen Placebo-Behandlung verglichen, es konnte hinsichtlich beider Messungen ein signifikantes Ergebnis in Bezug auf die Verringerung der urtikariellen Symptome unter Bilastin 20 mg erzielt werden ( $p < 0,0001$ ). Die mediane Schwellentemperatur unter der Höherdosierung von 80 mg Bilastin war signifikant niedriger gegenüber der Standarddosis ( $p = 0,003$ ) und auch gegenüber 40 mg Bilastin ( $p = 0,04$ ). Somit zeigten sich deutlich positive Effekte hinsichtlich der Krankheitsaktivität und Wirksamkeit unter der Dosissteigerung von Bilastin.

Die Höherdosierung auf 40 mg bzw. 80 mg zeigte bezüglich der Schwellenzeitmessung positive Effekte gegenüber 20 mg Bilastin jedoch kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Hingegen zeigten sich unter der Kälteprovokation mit Hilfe des TempTest® 2.0 eine Reduktion der Quaddelvolumina für alle Dosierungen im hochsignifikanten Bereich ( $p=0,0001$ ) gegenüber der Placebo-Behandlung <sup>(Krause K, Spohr A, Zuberbier T, et al, 2013)</sup>.

Die oben genannten Studienergebnisse bestätigen die Behandlungserfolge durch Höherdosieren nicht sedierender Antihistaminika zur Behandlung der Kälteurtikaria.

Ferner wurde kürzlich von *Magerl M, Abajian M, Krause K, et al* (2014) zur Validierung und Entwicklung des neuen TempTest® 4.0-Gerätes eine Studie mit 30 Kälteurtikaria-Patienten und 30 gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Hierbei wurde das TempTest® 3.0 mit dem TempTest® 4.0 verglichen. Bei den Kälteurtikaria-Probanden reichte die Schwellentemperatur von 8 °C bis 28 °C im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. Der Mittelwert der Schwellentemperatur unter TempTest® 4.0 lag bei  $18,0 \pm 0,85$  °C und mit Hilfe des TempTest® 3.0 bei  $18,5 \pm 0,89$  °C. Es gab zwischen den beiden Instrumenten hinsichtlich der Schwellentemperatur eine hochsignifikante Korrelation ( $p<0,0001$ ) <sup>(Magerl M, Abajian M, Krause K, et al 2014)</sup>.

Ob es sinnvoll ist, die Schwellentemperatur und die Schwellenzeit als Messverfahren zu wählen oder ob es ausreichend ist, allein einen der beiden Parameter für die Wirksamkeit des Medikamentes zu wählen, könnte in Form von weiteren Studien geprüft werden. Eine standardisierte Vorgehensweise zur Testung der Intensität der Kälteurtikaria ist sinnvoll. Die Schwellentemperatur stellt im alltäglichen Leben für den Kälteurtikaria-Patienten einen entscheidenden Parameter dar. *Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, et al* (2010) stellten den Zusammenhang zwischen der subjektiv empfundenen Krankheitsschwere und der Schwellentemperatur dar. Diese Studie belegt, dass sich der Fokus bei Kälteurtikaria-Patienten auf die Senkung der Schwellentemperatur konzentrieren sollte.

### 4.3 Verbesserung der subjektiven Symptomatik

Die Erstlinienithherapie zur Behandlung der Urtikaria sind gemäß Leitlinie nichtsedierende Antihistaminika. Die Therapie-Effekte ergeben sich aus der Reduktion der Quaddeln und der Unterdrückung des Pruritus <sup>(Schulz S, Metz M, Siepmann D, et al, 2009)</sup>. Ferner zeigt die klinische Erfahrung, dass die Therapie mit Antihistaminika in der Standarddosis bei Patienten mit chronischem Juckreiz oft nicht ausreichend ist, auch hier führt ein Hochdosieren zur Reduktion der

Symptome (Schulz S, Metz M, Siepmann D, et al, 2009). Der Pruritus steht im Vordergrund für den Urtikaria-Patienten und beeinflusst nachweisbar nachteilig die Lebensqualität. Wird der Pruritus reduziert, verbessert sich die Lebensqualität (Wanderer AA, 1991; Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011).

Die Ergebnisse der ACURE-Studien zeigen, dass der Juckreiz unter der Rupatadindosierung von 20 mg vermindert wahrgenommen wird. Nach Kälteexposition steht neben dem Juckreiz auch das Brennen als Symptom im Vordergrund. Inwiefern das Gefühl von Brennen vom Pruritus unterschieden werden kann, ist bis dato kaum geklärt.

In der Studie von *Yosipovitch G, Ansari N, Goon A, et al* (2002) beschreiben 100 Probanden mit chronischer Urtikaria den Juckreiz mit den Charakteristika prickelnd, stechend oder brennend. Gemäß der aktuellen Leitlinie wird das Empfinden Brennen und Juckreiz als getrennte Bewertungen empfohlen (Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011), so dass diese Parameter in der vorliegenden Arbeit separat betrachtet wurden. Unter der Rupatadin-Gabe (20 mg/d) im Vergleich zur Placebogabe ist eine signifikante Abnahme der Intensität „Brennen“ nachweisbar.

In der bereits erwähnten Studie von *Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, et al* von 2007 werden 22 Kälteurtikaria-Probanden mit 20 mg Ebastin therapiert, vier der Studienteilnehmer geben nach der Verumtherapie ein Brennen an und 12 nach der Placebogabe. 2012 berichteten *Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, et al* über die Effekte von Desloratadin bei Kälteurtikaria Patienten unter der Gabe 5 mg-, 10 mg- und 20 mg Desloratadin. Es zeigen sich bezüglich der Intensität „Brennen“ keine wesentlichen Unterschiede. Die genaue Erklärung ist nicht bekannt. Möglicherweise erweisen sich Ebastin und Rupatadin nach der Kälteexposition beim Eliminieren des Brennens als wirksamer im Vergleich zu Desloratadin. Zwischen den einzelnen Desloratadin-Dosierungen 5 mg, 10 mg und 20 mg sind keine Signifikanzunterschiede erkennbar (Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, et al, 2012). Ferner sollte erwähnt werden, dass in dieser Studie Juckreiz und Brennen als ein gemeinsames Symptom erscheint.

In der 2013 publizierte Kälteurtikaria-Studie von *Krause K, Spohr A, Zuberbier T, et al* entwickeln 18 von 20 Studienteilnehmern unter der Placebobehandlung einen ausgeprägten Juckreiz. Unter der Verumbehandlung mit Bilastin, egal ob in der Standarddosierung (20 mg) oder in der Höherdosierung (40 mg bzw. 80 mg), führt Bilastin jeweils mit signifikantem Ergebnis zu einer deutlichen Reduktion des Juckreizes. Die Studienteilnehmer, die ein Brennen im Bereich der provozierten Haut verspüren, geben auch Pruritus an (Krause K, Spohr A, Zuberbier T, et al, 2013). Hinsichtlich der genauen Differenzierung zwischen Brennen und Pruritus bei der Diagnostik und Differenzierung der Therapie-Erfolge wären Folgestudien sinnvoll.

#### 4.4 Effektivität von Rupatadin durch seine Eigenschaft als PAF- und H1-Antagonist

Der Hypothese zufolge soll neben Histamin der ebenfalls gebildete plättchenaktivierende Faktor (PAF) relevant bei der Anaphylaxie, der Maximalvariante der Urtikaria sein <sup>(Vadas P, Gold M, Perelman B, et al, 2008; Kajiwara N, Sasaki T, Bradding P, et al, 2010)</sup>. *Shamizadeh S, Brockow K, Ring J* (2014) publizieren die direkte Korrelation der PAF-Werte im Serum von Anaphylaxie-Patienten mit dem Schweregrad des anaphylaktischen Anfalls. Rupatadin als Studienmedikament in der vorliegenden Arbeit ist nicht allein H1-Antihistaminikum sondern besitzt auch die Fähigkeit, die PAF-Wirkungen zu reduzieren. Demzufolge ist es möglich, dass die in der ACURE-Studie ermittelten signifikanten Reduktionen der Urtikaria-Symptome nach Rupatadin auch auf den Anti-PAF-Effekten von Rupatadin beruhen.

Ferner ist bekannt, dass die PAF-Rezeptoren auf den meisten inflammatorischen Zellen exprimiert werden <sup>(Frey B, 2000)</sup>. Das wäre eine mögliche Erklärung für die Hypothese, dass Rupatadin bei der erworbenen Kälteurtikaria durch den *dualen* Wirkmechanismus (H1- und PAF-Rezeptor-Antagonist) besonders wirksam ist gegenüber anderen Antihistaminika. Sowohl Histamin als auch der Plättchen-aktivierende Faktor induzieren als Mediatoren die Symptome der erworbenen Kälteurtikaria <sup>(Giménez-Arnau A, Pujol RM, Ianesi S, et al, 2007)</sup>. PAF ist hauptsächlich bei der Chemotaxis von Neutrophilen und Endothelzellen involviert <sup>(Barron S, Raims I, Merlos M, 2004)</sup> und fördert die Bindung der Neutrophilen an die Endothelzellen <sup>(Yamada Y, Yokota M, 1998)</sup>. PAF kann somit die Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen fördern und stimulieren <sup>(Queralt M, Brazis P, Merlos M, et al, 2000; Kajiwara N, Sasaki T, Bradding P, et al, 2010)</sup>. In der Literatur ist derzeit die klinische Relevanz von PAF in Bezug auf allergische Erkrankungen begrenzt.

*Krause K, Giménez-Arnau A, Martínez-Escala E, et al* (2013) untersuchten im Blut von 14 Kälteurtikaria-Patienten die Wirkung von Rupatadin in der 2- und 4-fachen Dosissteigerung der Standarddosis auf die Freisetzung von Mastzellmediatoren wie Histamin, PAF und PGD<sub>2</sub>, als einen weiteren mastzellvermittelter Entzündungsmarker, jeweils im Vergleich mit Placebo. Die Änderung der Mastzellaktivierung wurde mit Hilfe einer intracutanen Injektion von Histamin, PAF, Codein und Kochsalzlösung gemessen. Es zeigt sich, dass die Quaddel- und Erythembildung in der menschlichen Haut nicht durch PAF induzierte Histaminausschüttung zugeordnet werden kann, deshalb scheint PAF unabhängig von der Mastzelldegranulation wirksam zu sein. Forschungsarbeiten und Folgestudien sind notwendig, um die genaue Funktion

der PAF-Rezeptoren bei der Kälteurtikaria verstehen zu können und um den Bezug auf präventive Symptomreduktion bei Kälteurtikaria zu verifizieren. Dazu sind klinische Studien mit größeren Patientenzahlen erforderlich.

## 4.5 Probleme der ACURE-Studie

### 4.5.1 Studien im Vergleich

Die derzeit zur Verfügung stehenden Antihistaminika zeigen hochsignifikante Unterschiede hinsichtlich ihres Wirkungsprofils <sup>(Metz M, Maurer M, 2011)</sup>. „Derzeit fehlen weitestgehend gut geplante, randomisierte kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit von verschiedenen nicht sedierenden H1-Antihistaminika in der Behandlung der Urtikaria vergleichen“ <sup>(Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al, 2011)</sup>. Rupatadin mit seinem dualen Wirkungsprofil sollte zunächst mit einem ausschließlichen H1- und einem ausschließlichen PAF-Antagonisten verglichen werden. Rupatadin hat mit seiner antiallergischen und zudem antiinflammatorischen Wirkung ein hohes therapeutisches Potential. Die genaue klinische Relevanz und Effektivität der PAF-Blockade müsste in weiteren Studien isoliert erfasst werden. Die H1-antagonistische Wirkung von Rupatadin ist ähnlich wie bei den anderen Antihistaminika der zweiten Generation <sup>(Metz M, Maurer M, 2011)</sup>. Hingegen ist Rupatadin durch die extreme Blockade des PAF-Rezeptors einzigartig unter den modernen H1-Antihistaminika <sup>(Shamizadeh S, Brockow K, Ring J, 2014)</sup>. Deshalb ist es problematisch, zum bisherigen Zeitpunkt die Wirksamkeit von Rupatadin mit seinem dualen Mechanismus mit anderen Antihistaminika der zweiten Generation (nichtsedierende Antihistaminika) zu vergleichen. Ein direkter Vergleich bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Rupatadin versus andere Antihistaminika der zweiten Generation erfordert zudem einen Vergleich unter standardisierten Studienbedingungen und vergleichbaren Patientenpopulationen. Erstrebenswert ist auch, in weiteren Studien mit unterschiedlichen Rupatadin-Dosierungen die einzelnen Komponenten der klassischen Nesselsucht Trias (Urtica, Erythem und Pruritus) sowie die Lebensqualität zu prüfen.

#### 4.5.2 Problem, Interpretation der Lebensqualitätsfragebögen

Das Studiendesign der ACURE-Studie sieht das Ausfüllen der Lebensqualitätsfragebögen (DLQI und ACUSI) lediglich zur Baseline ( $V_0$ ) vor. Es ist ein Nachteil der ACURE-Studie, dass zum Studienende die Lebensqualitätsfragebögen nicht geprüft werden und ein Vergleich vor- und nach der Therapie somit nicht möglich ist. Die Daten der Lebensqualitätsfragebögen vom Zentrum 2 fehlen, somit ist die Anzahl der Probanden zu gering, um eine aussagekräftige statistische Analyse durchzuführen. 2013 berichten *Siebenhaar F, Förtsch A, Krause K, et al* von einer Studie mit 30 Studienteilnehmern in der die Lebensqualität unter Rupatadin (20mg/d für 4 Wochen) an Mastozytose Erkrankten geprüft wurde. In der Studie wurden die subjektiven Symptome der Mastozytose-Probanden mit Hilfe von Fragebögen zur Lebensqualität beurteilt. Es zeigt sich, dass Patienten mit einer schlechteren Lebensqualität im stärkeren Maß durch Rupatadin profitieren in Form signifikanter Symptombelastung und Verbesserung der Lebensqualität (Siebenhaar F, Förtsch A, Krause K, et al, 2013).

Die Lebensqualitätsfragebögen sind generell standardisiert, jedoch muss berücksichtigt werden, dass die Formulierung „Lebensqualität“ individuell verschieden interpretiert wird. Die Fragebögen erfassen nicht nur Symptome der Kälteurtikaria, sondern auch Lebensbereiche, die zu den jeweiligen Visiten verschieden empfunden werden. Das betrifft insbesondere die physischen, psychischen, verhaltensbezogenen und sozialen Aspekte. Somit sind von Untersuchungszeitpunkt zu Untersuchungszeitpunkt die Studienteilnehmer Schwankungen unterworfen und eine Fehleranfälligkeit ist möglich.

#### 4.5.3 Erfordernis gewichtsadaptierender Therapie

Die vorliegenden Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang hin zwischen der Wirkung von Rupatadin und Körpergewicht der Probanden. Beim Vergleich der 3 BMI-Klassen (Untergewicht, Normalgewicht und Übergewicht) zeigt sich zur Baseline und unter der Behandlung von Placebo und Rupatadin folgender Zusammenhang: je höher der BMI desto höher der Mittelwert der Schwellentemperatur und desto niedriger der Mittelwert der Schwellenzeit. Die Kausalität ist bislang nicht geklärt. Die Klärung, ob die gewichtsadaptierte Dosierung eine mögliche Therapie-Optimierung darstellt, wäre sinnvoll.

#### 4.5.4 Quaddelvolumina

Eines der Kriterien zur Beurteilung der Therapiewirksamkeit von Rupatadin ist die Größe der Quaddeln. In der ACURE-Studie wurden die Urticae manuell mit Hilfe eines Lineals gemessen, wobei das Messen der Quaddel immer von dem jeweiligen Prüfer abhängig ist und somit geringfügige Mess-Ungenauigkeiten entstehen können. Ferner ist nicht nur die zweidimensionale Berechnung der Quaddeln interessant, sondern auch die dreidimensionale Darstellung, die mit Hilfe eines Volumetrie-Gerätes geprüft werden kann. In der Studie von *Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al* (2009) wird die Dreidimensionalität der Urticae mit Hilfe des Volumetrieerätes gemessen. Hier kann die Morphologie der Quaddeln vor allem bei Asymmetrie exakter erfasst werden.

#### 4.6 Ausblick

Die Prognose bei Patienten mit erworbener Kälteurtikaria und deren Alltag sind abhängig von unterschiedlichsten Faktoren. Durch die Möglichkeiten der diagnostischen Provokationstests und mit der Möglichkeit, die Schwellenzeit und Schwellentemperatur nach einem Standardverfahren exakt zu bestimmen, kann die Therapie-Effizienz von Rupatadin genau evaluiert werden. Ein standardisiertes Vorgehen zur Testung bei Kälteurtikaria-Patienten ist sinnvoll. Der TempTest® 3.0 ist ein geeignetes Hilfsmittel für die Evaluierung von Daten bei der Behandlung der erworbenen Kälteurtikaria. Das entsprechende Gerät wird von der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), der Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN), des European Dermatology Forum (EDF) und von den World Allergy Organization (WAO)-Leitlinien empfohlen (Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al, 2009).

In einer Veröffentlichung zum Thema Klassifikation und Diagnose der physikalischen Urtikaria wird die breite Anwendung der Methode bereits angeregt (Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, et al, 2009). Allerdings ist der Gebrauch der TempTest® Methode zur breiten Anwendung in Kliniken und Praxen aufgrund der hohen Kosten bislang schwierig. Das neue TempTest® 4.0 ist zwar wesentlich kostengünstiger als das TempTest® 3.0, jedoch gibt es zu wenig validierte Daten und entsprechende Vergleichsstudien (Magerl M, Abajian M, Krause K, et al, 2014).

Die ACURE-Studie zeigt, dass Rupatadin protektiv bei Patienten mit erworbener Kälteurtikaria wirkt. Somit werden die Leitlinien und Empfehlungen von EAACI, GA<sup>2</sup>LEN, EDF und WAO

bestätigt, Rupatadin, als nichtsedierendes Antihistaminikum zur Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit erworbener Kälteurtikaria einzusetzen.

In der ACURE-Studie zeigt sich, dass Rupatadin in der zweifachen Dosissteigerung (20 mg/d) die Symptome der Kälteurtikaria gegenüber der Baseline-Visite und gegenüber der Placebothherapie wirksam reduziert. Die Therapie der Kälteurtikaria ist nach der gegenwärtigen Erkenntnis je nach Ausprägung der Symptomatik in der Standarddosierung der nichtsedierenden Antihistaminika unzureichend, eine Höherdosierung erweist sich als effektiv. Die Ergebnisse der ACURE-Studie zeigen, dass Rupatadin unter Dosissteigerung zu einer signifikanten Änderung der Schwellenwerte führt und somit zur Besserung bis hin zur Beschwerdefreiheit der Urtikaria-Symptomatik. Es wird deutlich, dass die Quaddel-Volumina unter der Verumbehandlung deutlich niedriger sind als unter der Placebobehandlung. Zur genauen Einschätzung der Krankheitsaktivität und zur Beurteilung des Therapiemonitoring sollte die Bestimmung von Zeit- und Temperaturschwelle dazu gehören. Weitere Studien sind notwendig. Ferner berichten *Queralt M, Brazis P, Merlos M, et al* (2000) und *Vasiadi M, Kalogeromitros D, Kempuraj D, et al* (2010), dass durch Rupatadin die Freisetzung von Mastzellmediatoren gehemmt wird, ein Hinweis dafür, dass Rupatadin neben der Urtikaria auch bei anderen Mastzellen vermittelten Erkrankungen wirken könnte.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Rupatadin aus der ACURE-Studie können zum jetzigen Zeitpunkt nicht zum Vergleich mit anderen Studien zur Wirksamkeit nichtsedierender Antihistaminika herangezogen werden. Therapievergleichs-Studien mit vergleichbaren Studienbedingungen würden den Erkenntnisstand erweitern. Die genauere klinische Relevanz der PAF-Blockade ist evaluierungsbedürftig. Rupatadin sollte dabei mit einem ausschließlichen H1- und einem ausschließlichen PAF-Antagonisten verglichen werden. Die bisherigen Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der Symptome der Kälteurtikaria nach Rupatadin und bilden die Grundlage für weitere mögliche Studien.

## 5. LITERATURVERZEICHNIS

**Abajian M, Mlynek A, Maurer M.** Physikal urticaria. *Current Allergy Asthma Reports* 2012; 12(4): 281-287.

**Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, et al.** Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunology and allergy of clinics of North America* 2014; 34(1): 73-88.

**Altmeyer P, Bacharach-Buhles M.** *Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin Enzyklopädie* Springer-Verlag 2002; S. 784-786.

**Altmeyer P.** Die Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Umweltmedizin. (Accessed 10.08.2014, at <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de>).

**Angioedma and Urticaria CME Programme.** Masters-in-Science, 2012. (Accessed 07.08.2014, at <http://www.angioedmaurticaria-cme.co.uk/mechanisms1.html>).

**Barron S, Raims I, Merlos M.** Rupatadine inhibits the inflammatory components and inflammatory cell recruitment. Abstract 366, Abstract book from the XXIII EAACI Congress; Amsterdam, Netherlands; 2004.

**Benveniste J, Henso PM, Cochrane CG.** Leukocyte-dependent histamine release from rabbit platelets: The role of IgE, basophils, and a platelet activating factor. *The Journal of Experimental Medicine* 1972; 136(6): 1356-1377.

**Berg A, Bischoff S, Colombo-Benkmann M, et al.** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Prävention und Therapie der Adipositas“. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V. 2014 (2. Auflage).

**Black JW, Duncan WA, Durant CJ, et al.** Definition and antagonism of histamine H<sub>2</sub>-receptors. *Nature* 1972; 236(5347): 385–390.

**Black AK, Lawlor F, Greaves MW.** Consensus meeting on the definition of physical urticarias and urticarial vasculitis. *Clinical and Experimental Dermatology* 1996; 21(6): 424-426.

**Boyce JA.** Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 2006; 117(6): 1415-1418.

**Brehler R.** 7. Dermatologie-Update, Handbuch Dermatologie, Allergologie, Berlin 2013.

**Brehm G.** Lehrbuch für Krankenpflegeberufe, Haut- und Geschlechtskrankheiten. Thieme Verlag 1993 (6. Auflage); S. 165.

**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.** Medizinprodukte. (Accessed 10.01.2015, at [http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/_node.html)).

**Castells MC, Horan RF, Sheffer AL.** Exercise-induced anaphylaxis (EIA). *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 1999; 17(4): 413-424.

**Church MK, Maurer M, Simons FE, et al.** Global Allergy and Asthma European Network. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA<sup>2</sup>LEN position paper. *Allergy* 2010; 65(4): 459-466.

**Church MK.** Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine- and platelet-activating factor-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males. *British Journal of Dermatology* 2010; 163(6): 1330-1332.

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

**Dale HH, Laidlaw PP.** The physiological action of beta-Imidazoethylamine. *Journal of Physiology* 1910; 41(5): 318-344.

**Delong LK, Culler SD, Saini SS, et al.** Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients.

*Archives of Dermatological Research* 2008; 144(1): 35-39.

**Dice J.** Physical urticaria. *Immunology and Allergy Clinics North America* 2004; 24(2): 225-246.

**Donado EI, Izquierdo I, Pérez I, et al.** No cardiac effects of therapeutic and suprathreshold doses of rupatadine: results from a 'thorough QT/QTc study' performed according to ICH guidelines. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2010; 69(4):401-410.

**Driesch P.** Dermatologie Kompakt. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; Kapitel 18.

**Dr. R Pflieger GmbH.** Gebrauchsinformation: Information für den Anwender 2012.

**Dubertret L, Pecquet C, Murrieta-Aguttes M, et al.** Mizolastine in primary acquired cold urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 48(4): 578-583.

**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. *European Journal of Dermatology* 2007; 17(3): 223-228.

**Eschler DC, Klein PA.** An evidence-based review of the efficacy of topical antihistamines in the relief of pruritus. *Journal of drugs in Dermatology* 2010; 9(8): 992-997.

**Fantin S, Maspero J, Bisbal C, et al.** A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2008; 63(7): 924-931.

**Fernando SL.** Cold-induced anaphylaxis. *Journal of Pediatrics* 2009; 154(1): 148.

**Fleischer M, Grabbe J.** Physical urticaria. *Hautarzt* 2004; 55(4): 344-349.

**Frey B.** Untersuchungen zur Entstehung, Lokalisation und Wirkung von fragmentiertem Phosphatidylcholin (FPC) im Menschen, Dissertation 2000.

(Accessed 31.07.2014, at <http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/frey-bettina-2000-12-14/PDF/Frey.pdf>).

**Fritsch P.** *Dermatologie und Venerologie*. Springer Verlag 1998; 187-199.

**Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, et al.** Epidemiology of urticaria in Spain. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2004; 14(3): 214- 220.

**Gandhi C, Healy C, Wanderer AA, et al.** Familial atypical cold urticaria: description of a new hereditary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 124(6): 1245-1250.

**Giménez-Arnau A, Pujol RM, Ianosi S, et al.** Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy* 2007; 62(5): 539-546.

**Giménez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M.** The use of a responder analyses to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *Journal of the European Academy Dermatology and Venerology* 2009; 23(9): 1088-1091.

**Good clinical Practice.** (Accessed 10.01.2015, at <http://ichgcp.net/de/2-the-principles-of-ich-gcp-2>).

**Grandel KE, Farr RS, Wanderer AA, et al.** Association of platelet-activating factor with primary acquired cold urticaria. *New England Journal of Medicine* 1985; 313(7): 405-409.

**Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, et al.** Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *Journal of Investigative Dermatology* 1988; 90(2): 213-217.

**Guadano EM, Serra-Batlles J, Meseguer J, et al.** Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy* 2004; 59(7): 766-771.

**Haas N, Schadendorf D, Henz BM.** Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *International Archives of Allergy and Immunology* 1998; 115(3): 210-214.

**Hani N, Hartmann K, Casper C, et al.** Improvement of cold urticaria by treatment with the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Acta Dermato-Venereologica* 2000; 80(3): 229.

**Hartmann K.** Urticaria. Classification and diagnosis. *Hautarzt* 2004; 55(4): 340-343.

**Henz BM.** The Spectrum of Urticaria. *Urticaria: Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects* 1998; Springer Verlag: 1-17.

**Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al.** Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *New England Journal of Medicine* 1993; 332(22):1599-15604.

**Izquierdo I. J.** Uriach y Compania, S.A.. Rupatadine (INN) Fumarate Clinical Investigator Brochure 2007; Version: 05.

**Juhlin L, de Vos C, Rihoux JP.** Inhibiting effect of cetirizine on histamine-induced and 48/80-induced wheals and flares, experimental dermographism, and cold-induced urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1987; 80(4): 599-602.

**Juhlin L.** Inhibition of cold urticaria by desloratadine. *Journal of Dermatological Treatment* 2004; 15(1): 51-59.

**Kajiwara N, Sasaki T, Bradding P, et al.** Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125 (5): 1137-1145.

- Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, et al.** In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 1975; 55(6): 394-402.
- Kaplan AP, Horakova Z, Katz SI.** Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 1978; 61(6): 350-354.
- Kaplan AP, Garofalo J, Sigler R, et al.** Idiopathic cold urticaria: in vitro demonstration of histamine release upon challenge of skin biopsies. *New England Journal of Medicine* 1981; 305(18): 1074-1077.
- Katiyar S, Prakash S.** Primary Care. *Respiratory Journal* Band 18 (Ausgabe 2), 2010.
- Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, et al.** Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *Journal of the European Academy Dermatology Venereology* 2008; 22(12): 1405-1411.
- Kelly FJ, Wise RA.** Observations on cold sensitivity. *American Journal of Medicine* 1953; 15(3): 431-438.
- Kivity S, Schwartz Y, Wolf R, et al.** Systemic cold-induced urticaria--clinical and laboratory characterization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1990; 85: 52-54.
- Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, et al.** Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997; 52(5): 504-513.
- Kozel MM, Sabroe RA.** Chronic urticaria aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004; 64(22): 2515-2536.
- Krause K, Degener F, Altrichter S, et al.** Cold-induced urticaria and angioedema. Classification, diagnosis and therapy. *Hautarzt*. 2010; 61(9): 743-749.
- Krause K, Zuberbier T, Maurer M.** Modern approaches to the diagnosis and treatment of cold contact urticaria. *Current Allergy and Asthma Reports* 2010; 10(4): 243-249.
- Krause K, Giménez-Arnau A, Martínez-Escala E, et al.** Platelet-activating factor (PAF) induces wheal and flare skin reactions independent of mast cell degranulation. *Allergy* 2013; 68(2): 256-258.
- Krause K, Spohr A, Zuberbier T, et al.** Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy* 2013; 68(7): 921-928.

- Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, et al.** Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *Journal of Dermatology* 2007; 34(5): 294-301.
- Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, et al.** Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy* 2007; 62(12): 1465-1468.
- Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, et al.** The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias-- EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64(12): 1715-1721.
- Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, et al.** Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H(1) -antihistamine dose escalation. *British Journal of Dermatology* 2012; 166(5): 1095-1099.
- Magerl M, Abajian M, Krause K, et al.** An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014.
- Mahmoudi M.** Cold-induced urticaria. *Journal of the American Osteopathic Association* 2001; 101: S1-4.
- Margolis CF, Nisi R.** Urticaria in a family practice. *The Journal of Family Practice* 1985; 20 (1): 57-64.
- Marsland AM, Beck MH.** Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *British Journal of Dermatology* 2003; 149(1): 214-215.
- Martinez-Cocera C, De Molina M, Marti-Guadano E, et al.** Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomised, double-blind parallel study. *Journal of investigational allergology clinical immunology* 2005; 15(1): 22-29.
- Martinez-Escala M, Curto-Barredo L, Carnero L, et al.** Temperature Thresholds in Assessment of the Clinical Course of Acquired Cold Contact Urticaria: A Prospective Observational One-year Study. *Acta Dermato-Venereologica* 2014.
- Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Bakhos D, et al.** Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Archives of Dermatology* 1998; 134(1): 106-107.
- Maurer M, Staubach P, et al.** Ein Ratgeber für Patienten mit Nesselsucht (Urtikaria). , Akademos Wissenschaftsverlag Hamburg 2006 (Auflage 1); Kapitel 3.

- Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T.** Chronic urticaria: an internet survey of health behaviours, symptom patterns and treatment needs in European adult patients. *British Journal of Dermatology* 2009; 160(3): 633–641.
- Maurer M.** 2011. (Accessed 01.07.2014, at [www.schattauer.de/.../978-3-7945-2729-8\\_Musterseiten\\_079-083.pdf](http://www.schattauer.de/.../978-3-7945-2729-8_Musterseiten_079-083.pdf)).
- 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(3): 317-330.
- Maurer M, Magerl M, Metz M, et al.** Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*; 2013.
- Merck Recordati GmbH (Hrsg.).** J. Uriach & Cia., S.A. Fachinformation Rupafin (Stand 02.2008).
- Metz M.** Habilitationsschrift Physiologische Funktionen von Mastzellen 2009.
- Metz M, Scholz E, Ferran M, et al.** Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation tim, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2010; 104(1): 86-92.
- Metz M, Altrichter S, Ardelean E, et al.** Anti-IgE treatment of patients with recalcitrant physical Urticaria. *International Archiv of Allergy and Immunolog* 2011; 154(2): 177-180.
- Metz M, Maurer M.** Rupatadine for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Expert Review of Clinical Immunology* 2011; 7(1): 15-20.
- Metz M, Maurer M.** Omalizumab in chronic urticaria. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2012; 12(4): 406-411.
- Metz M, Ohanyan T, Church M, et al.** Retreatment with Omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *Jama Dermatology* 2014; volume 150, nummer 3.
- Miller SD, Pritchard D, Crowley JP.** Blood histamine levels following graded cold challenge in atypical acquired cold urticaria. *Annals of Allergy* 1992; 68(1): 27- 29.
- Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al.** How to assess disease activity in patients with chronic urticaria *Allergy* 2008; 63: 777–780.

**Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, et al.** Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *The British Journal of Dermatology* 2010; 162(1): 198-200.

**Möller A, Henning M, Zuberbier T, et al.** Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria. *Hautarzt* 1996; 47(7): 510-514.

**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. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 48(4): 535-541.

**Moxie.** Medizinische Produkte. (Accessed 09.01.15, at <http://moxie-gmbh.de/medizinische-produkte/2/temptest-4.0>).

**Mueller HW, O'Flaherty JT, Wykle RL.** Biosynthesis of platelet activating factor in rabbit polymorphnuclear neutrophils. *The Journal of Biological Chemistry* 1983; 258(10): 6213-6218.

**Mygind N, Dahl R, Pedersen S, et al.** *Allergologie Textbuch und Farbatlas*. Verlag Blackwell Wissenschaft 1998, S. 13.

**Neittaanmaki H, Karjalainen S, Fraki JE, et al.** Suction blister device with regulation of temperature: demonstration of histamine release and temperature change in cold urticaria. *Archives of Dermatological Research* 1984; 276(5): 317-321.

**Neittaanmaki H.** Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1985; 13(4): 636-644.

**Nettis E, Delle Donne P, Di Leo E, et al.** Rupatadine for the treatment of urticaria. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 2013.

**O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al.** The impact of chronic urticaria on the quality of life. *British Journal of Dermatology* 1997; 136(2): 197-201.

**Parsa-Parsi R, Wiesing U.** Deklaration von Helsinki: Weltweite Bedeutung, 2013. (Accessed 06.08.2014, at <http://www.aerzteblatt.de/archiv/151762>).

**Paul E, Greilich KD, Dominante G.** Epidemiology of urticaria. *Monographs in Allergy* 1987; 21: 87-115.

**Paul E, Greilich KD.** Epidemiology of urticaria diseases. *Hautarzt* 1991; 42(6): 366-375.

- Picado C.** Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(14): 1989-2001.
- Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al.** Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie Springer Verlag 2012 (6. Auflage); Kapitel 29.
- Poon E, Seed PT, Greaves MW, et al.** The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *British Journal of Dermatology* 1999; 140(4): 667-671.
- Prescott SM, McIntyre TM, Zimmermann GA.** The role of platelet activating factor in endothelial cells. *Thromb Haemost* 1990; 64 (1): 99-103.
- Queralt M, Merlos M, Giral M, et al.** Dual effect of a new compound, rupatadine, on edema induced by platelet-activating factor and histamine in dogs: comparison with antihistamines and PAF antagonists. *Drug Development Research* 1996; 39: 12-18.
- Queralt M, Brazis P, Merlos M, et al.** In vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF- $\alpha$  release from dispersed canine skin mast cells and the human mast cell line HMC-I. *ation Research*. 2000; 49(7): 355-60.
- Raap U, Liekenbröcker T, Wieczorek D, et al.** New therapeutic strategies for the different subtypes of urticaria. *Hautarzt* 2004; 55(4): 361-366.
- 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. *International Journal of Dermatology* 2001; 40(1): 72-76.
- Ring J, Beyer K, Biedermann T, et al.** Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis. S2 guideline of DGAKI, AeDA, GPA, DAAU, BVKJ, ÖGAI, SGAI, DGAI, DGP, DGPM, AGATE and DAAB. *Allergo Journal International* 2014; 23: 96-110.
- S 3-Leitlinie Urtikaria.** AWMF-Register-Nr.: 013/028, 2011. (Accessed 12.10.2014, at [HTTP://WWW.AWMF.ORG/UPLOADS/TX\\_SZLEITLINIEN/013-028L\\_S3\\_URTIKARIA\\_KLASSIFIKATION\\_DIAGNOSTIK\\_THERAPIE\\_2011-ABGELAUFEN.PDF](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-028L_S3_Urtikaria_Klassifikation_Diagnostik_Therapie_2011-Abgelaufen.pdf)).
- Santoalalla M, Martinez MI, Santaolalla F, et al.** Cold urticaria: review of 12 cases. *Allergologia et Immunopathologia Madrid* 2002; 30: 259-262.
- Schadewaldt H.** Geschichte der Allergie Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle München-Deisenhofen 1981; Band 3.

- Schadner-Wünschmann E.** Good Clinical Practice für Prüfer. Novartis-Pharma 2009; 12-13.
- Schafer T, Ring J.** Epidemiology of urticaria. Monographs in Allergy 1993; 31: 49-60.
- Schulz S, Metz M, Siepmann D, et al.** Antipruritic efficacy of a high-dosage antihistamine therapy. Results of a retrospectively analysed case series. Hautarzt 2009; 60(7): 564-568.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D.** Consort 2010: Aktualisierte Leitlinie für Berichte randomisierter Studien im Parallelgruppen-Design. (Accessed 10.08.2014, at [http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/German\\_de/CONSORT%20Statement%20German%202011.pdf](http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/German_de/CONSORT%20Statement%20German%202011.pdf) (Stand 10.08.2014).
- Shamizadeh S, Brockow K, Ring J.** Rupatadine: efficacy and safety of a non-sedating antihistamine with PAF-antagonist effects. Allergo Journal International 2014; 23: 87-95.
- Shelley WB, Rawnsley HM.** Aquagenic Urticaria. Contact Sensitivity Reaction to Water. Jama 1964; 189: 895-898.
- Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, et al.** Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2004; 114(5): 1224-1225.
- Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, et al.** Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. Clinical and Experimental Dermatology 2007; 32(3): 241-245.
- 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. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2009; 123(3): 672-679.
- Siebenhaar F, Förtsch A, Krause K, et al.** Rupatadine improves quality of life in mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Allergy 2013; 68(7): 949-952.
- Soter NA, Wasserman SI, Austen KF.** Cold urticaria: release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. New England Journal of Medizin 1976; 294(13): 687-690.

**Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, et al.** Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired und determined by psychiatric comorbidity. *British Journal of Dermatology*. 2006 Feb; 154 (2): 294-298.

**Steigleder GK.** Therapie der Hautkrankheiten. Thieme Verlag 1993 (4. Auflage); Kapitel 15.

**Sterry W, Burgdorf W, Paus R.** Checkliste Dermatologie. Thieme Verlag; 2010 (6. Auflage) Kapitel 1.

**Stokes A, Shimoda L, Koblan-Huberson M, et al.** KA TRPV2–PKA Signaling Module for Transduction of Physical Stimuli in Mast Cells. *Journal of Experimental Medicine* 2004; 200(2): 137-147.

**Toth-Kasa I, Jancso G, Obal F Jr, et al.** Involvement of sensory nerve endings in cold and heat urticaria. *Journal of Investigative Dermatology* 1983; 80(1): 34-36.

**Uriach Fachinformaion.** Stand der Information Mai 2014. (Accessed 26.08.2014, at <http://www.pharmazie.com/graphic/A/73/1-27273.pdf>).

**Uriach Handskript Pharma,** 2008.

**Vadas P, Gold M, Perelman B, et al.** Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *New England Journal of Medizin* 2008; 358(1): 28-35.

**Vasiadi M, Kalogeromitros D, Kempuraj D, et al.** Rupatadinde inhibits proinflammatory mediator secretion from human mast cells triggered by different stimuli. *International Archives of Allergy and Immunology* 2010; 151(1): 38-45.

**Villas Martinez F, Contreras FJ, Lopez Cazana JM, et al.** A comparison of new nonsedating and classical antihistamines in the treatment of primary acquired cold urticaria (ACU). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1992; 2(5): 258-262.

**Wanderer AA, St Pierre JP, Ellis EF.** Primary acquired cold urticaria. Double-blind comparative study of treatment with cyproheptadine, chlorpheniramine, and placebo. *Archives of Dermatology* 1977; 113(10): 1375-1377.

**Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, et al.** Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1986; 78: 417-423.

**Wanderer AA.** Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1990; 85(6): 965-981.

**Wanderer AA.** Systemic cold urticaria (atypical acquired cold urticaria). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1991; 87: 137-138.

**Wanderer AA, Hoffman HM.** The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2004; 24(2): 259-286.

**Wanderer AA.** Cold temperature challenges for acquired cold urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005; 115(5): 1096.

**Wasserman SI, Austen KF, Soter NA.** The functional and physicochemical characterization of three eosinophilotactic activities released into the circulation by cold challenge of patients with cold urticaria. *Clinical and Experimental Immunology* 1982; 47 (3): 570-578.

**Wasserman SI, Ginsberg MH.** Release of platelet factor 4 into the blood after cold challenge of patients with cold urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1984; 74: 275-279.

**Weller K, Altrichter S, Ardelean E, et al.** Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact. *Hautarzt* 2010; 61: 750-757.

**Weller K, Ardelean E, Scholz E, et al.** Can on – demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Dermato-Venereologica* 2013.

**Whatley RE, Zimmermann GA, McIntyre TM, et al.** Endothelium from diverse vascular sources synthesizes platelet-activating factor. *Arteriosclerosis* 1988; 8(3): 321-331.

**Wüthrich B.** Urtikaria: Klassifikation, Pathophysiologie und Therapie. *Allergologie und Immunologie* 2005; 5(25): 651-659.

**Yamada Y, Yokota M.** Roles of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase in allergic, inflammatory, and atherosclerotic diseases. *Japanese Circulation Journal*. 1998; 62 (5): 328-335.

**Yosipovitch G, Ansari N, Goon A, et al.** Clinical characteristics of pruritus in chronic idiopathic urticaria. *The British Journal of Dermatology* 2002; 147(1): 32-36.

**Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al.** EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61(3): 321- 331.

**Zuberbier T.** Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis. Schattener Verlag; 2006 (2. Auflage) Kapitel 24.

**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(10): 1417-1443.

**Zuberbier T, Balke M, Worm M, et al.** Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clinical and Experimental Dermatology* 35 2010; 869-873.

**Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al.** Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie (Entwicklungsstufe: S3 AWMF-Leitlinien-Register-Nummer: 013/02) 2011.

**Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al.** The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of Urticaria. The 2013 revision and update. *Allergy* 69; 2014.

## 6. ANHANG

### 6.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Elisabeth Hemmer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Charakterisierung der Effekte eines H1-Rezeptor-und PAF-Antagonisten auf Symptome bei Patienten mit Kälteurtikaria“ 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](http://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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“ (vorgegebener Text der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin)

Datum

Unterschrift

## 6.2 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Elisabeth Hemmer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:** Metz M, Scholz E, Ferrán M; Izquierdo I, Giménez-Arnau A, Maurer M. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria; Annals of Allergy Asthma Immunology; Januar 2010.

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der Kälteurtikaria-Studie vom Zentrum 1 (Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin)/Multi-Center-Studie, Probandendaten und Messwerte erhoben

**Publikation 2:** Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can on – demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study; Dermato-Venereologica; März 2013.

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der chronischen spontanen Urtikaria Studie, Probandendaten und Messwerte von 10/29 Studienteilnehmern erhoben

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers:

Unterschrift der Doktorandin:

---

### **6.3 Lebenslauf**

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

---

## 6.4 Publikationsliste

### Paper:

01/2010

Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria.

(Metz M, Scholz E, Ferrán M, Izquierdo I, Giménez-Arnau A, Maurer M. Annals of Allergy Asthma Immunology.)

03/2013

Can on – demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study.

(Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Dermato-Venereologica.)

### Posterpräsentation:

12/2008

Rupatadine improves exposure time threshold in patients with acquired cold urticaria:

A randomized, double blind, cross-over, placebo-controlled study. 3rd International Consensus Meeting on Urticaria URTICARIA 2008. Berlin

### **6.5 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Martin Metz für die geduldige und immer freundschaftliche und konstruktive Zusammenarbeit. Zudem danke ich der gesamten Arbeitsgruppe (AG Prof. Dr. med. Maurer) für die kollegiale Hilfsbereitschaft, außerdem danke ich für die Überlassung der Daten, insbesondere auch dem Hospital del Mar Barcelona. Mein Dank gebührt auch den freiwilligen Studienpatienten.

Im Besonderen bin ich meiner Familie und vor allem meinen Eltern für die Hilfe bei der Revision dieser Arbeit dankbar; weiterhin für Ihre fortwährende Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung und darüber hinaus.