

Seite 1

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

DISSERTATION

**Änderungen des kognitiven Leistungsvermögens  
nach induzierter Physikalischer Urtikaria  
und Gabe von Ebastin**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jan Schmolke

aus Berlin

Gutachter/in:      1. Prof. Dr. med. M. Maurer  
                             2. Prof. Dr. med. J Grabbe  
                             3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Staubach-Renz

Datum der Promotion: 05.Juni.2011

Meiner Frau Claire, meiner Mutter und Schwestern  
& den Timmerworkern gewidmet.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>8</b>
1.1	Geschichte.....	8
1.2	Urtikaria .....	9
1.3	Pathogenese und Klinik.....	10
1.4	Klassifikation der Urtikaria.....	11
1.5	Physikalische Urtikaria .....	12
1.5.1	Kälteurtikaria.....	12
1.5.2	Urticaria factitia.....	15
1.6	Antihistaminika und Ebastin.....	17
1.7	Ebastin und Urtikaria.....	18
1.8	Kognitive Leistungsfähigkeit .....	19
1.9	Ebastin und kognitive Leistung .....	19
1.10	Urtikarielle Symptome und Kognitive Leistung .....	20
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b> .....	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>23</b>
3.1	Patientenkollektiv .....	23
3.1.1	Fallzahlplanung und Rekrutierung .....	23
3.1.2	Einschlusskriterien .....	23
3.1.3	Ausschlusskriterien .....	23
3.2	Ebastin als Studiensubstanz .....	24
3.2.1	Pharmakokinetik / Pharmakodynamik .....	25
3.2.2	Therapeutischer Nutzen.....	26
3.2.3	Potentielle Risiken und Nebenwirkungen .....	26
3.2.4	Dosierung .....	27
3.2.5	Ebastin als Prüfmedikation.....	27
3.3	Psychometrische Tests.....	28
3.3.1	Differentieller Aufmerksamkeitstest (DAKT).....	29
3.3.2	Wiener Determinationstest (DT).....	30
3.3.3	Profile of Mood States (POMS) .....	32
3.4	Studienablauf.....	33
3.4.1	Studiendesign .....	33

3.4.2	Screening .....	34
3.4.3	Prüfphase, Ablauf der Visiten 1 und 2 .....	35
3.4.4	Bearbeiten der Testbatterien .....	36
3.4.5	Nachbeobachtungen .....	37
<b>3.6</b>	<b>Zielkriterien.....</b>	<b>39</b>
3.6.1	Hauptzielkriterium .....	39
3.6.2	Nebenzielkriterien .....	39
3.6.3	Messungen der Zielkriterien.....	40
<b>3.7</b>	<b>Randomisierung und Verblindung .....</b>	<b>42</b>
3.7.1	Randomisierung .....	42
3.7.2	Verblindung.....	42
3.7.3	Entblindung/ Notfallkuverte.....	42
<b>3.8</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse .....</b>	<b>43</b>
3.8.1	Definition .....	43
3.8.2	Beurteilung des Schweregrades und Dokumentation.....	43
3.8.3	Beurteilung des Kausalzusammenhanges.....	44
3.8.4	Maßnahmen bei Unerwarteten Ereignissen und schweren Unerwarteten Ereignissen.....	44
<b>3.9</b>	<b>Studienausschluss und Abbruch .....</b>	<b>45</b>
<b>3.10</b>	<b>Statistische Auswertung und Datenmanagement .....</b>	<b>45</b>
3.10.1	Auswertungspopulationen .....	45
3.10.2	Statistische Methoden.....	45
3.10.3	Datenmanagement .....	46
3.10.4	Qualitätssicherung .....	47
<b>3.11</b>	<b>Ethische und rechtliche Aspekte.....</b>	<b>47</b>
3.11.1	Anmeldung der Studie .....	47
3.11.2	Patienteninformation und Einverständniserklärung.....	48
3.11.3	Patientenversicherung.....	48
3.11.4	Vertraulichkeit .....	48
3.11.5	Finanzierung.....	48
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>49</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientenkollektiv und Rekrutierung.....</b>	<b>49</b>
4.1.1	Demographie .....	49
4.1.2	Körperliche Untersuchung .....	50
4.1.3	Vorerkrankungen und Begleitmedikation.....	51
4.1.4	Unerwartete Ereignisse und Neuerkrankungen .....	53
4.1.5	Compliance Visite 1 und 2 .....	53
<b>4.2</b>	<b>Hauptzielkriterium .....</b>	<b>53</b>

4.2.1	Änderung der Wahrnehmungsschnelligkeit.....	54
4.2.2	Änderung der Wahrnehmungsgenauigkeit .....	57
<b>4.3</b>	<b>Nebenzielkriterien.....</b>	<b>61</b>
4.3.1	Änderungen der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit im Wiener Determinationstest.....	61
4.3.2	Änderungen der emotionalen Befindlichkeit.....	64
4.3.3	Klinische Urtikariasytomatik .....	65
4.3.4	Subjektive Beschwerden .....	69
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>70</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>76</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>77</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>84</b>
<b>10</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>86</b>
10.1	Patienteninformation.....	86
10.2	Patienteneinwilligung .....	92
10.3	Case Report Form.....	94

## Verwendete Abkürzungen

ACC	Allergie-Centrum-Charité
AE	Adverse Event, Unerwünschtes Ereignis
AMG	Arzneimittelgesetz
AR	Allergische Rhinitis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CRF	Case Report Form
DAKT	Differentieller Aufmerksamkeitstest
dEBM	Division of Evidence Based Medicine
DT	Wiener Determinations Test
ITT	Intention-to-treat-analysis
KKS	Koordinierungszentrum für Klinische Studien
KU	Kälteurtikaria
POMS	Profile of Mood States
SAE	Serious Adverse Event, Schweres Unerwünschtes Ereignis
SG	Subgruppe
SOP	Standard Operation Procedures
TA	Trendanalyse
UAS	Urticaria Activity Score
UF	Urticaria factitia
WG	Wahrnehmungsgenauigkeit
WS	Wahrnehmungsschnelligkeit

# 1 Einleitung

Das Wort „Urtikaria“ beruht auf der lateinischen Bezeichnung der Brennnessel „*urtica dioica*“, deren Kontakt eine typische Hautreaktion hervorruft. In der deutschen Sprache wird Urtikaria auch entsprechend als „Nesselsucht“ bezeichnet.

Die Urtikaria ist definiert durch das Auftreten von Quaddeln, mit den Merkmalen

- Erythem mit zentraler Schwellung,
- Pruritus und/oder Brennen,
- Flüchtigkeit (1-24h) ohne Hautschäden zu hinterlassen,

und/oder einem Angioödem, erkenntlich an

- einer Schwellung der tiefen Dermis und Subcutis,
- eher Schmerz als Pruritus,
- häufigem Schleimhautbefall,
- einer verzögerten Rückbildung (bis 72h).

Heute wird Urtikaria als Oberbegriff für eine heterogene Gruppe von Krankheiten verwendet, die sich durch das Auftreten von Quaddeln bzw. einem Angioödem (Zuberbier *et al.* 2009a) auszeichnen, sich in ihrer Pathogenese jedoch zum Teil erheblich zu unterscheiden scheinen.

## 1.1 Geschichte

Die Erstbeschreibung einer Urtikaria findet sich bereits im alten China, in dem vor ca. 3000 Jahren von Kaiser Huang Di Nei Jing verfassten Werk „Des gelben Kaisers Kenntnisse der Inneren Medizin“. Seine bis heute im Chinesischen für Urtikaria gebräuchliche Bezeichnung „Feng Yin Zheng“ (etwa: „verborgener Hautausschlag vom Wind-Typ“), ist wahrscheinlich als eine frühe Beschreibung einer Kälteurtikaria zu verstehen.

Spätere Wortschöpfungen orientierten sich entweder an dem klinischen Erscheinungsbild, wie *uredo* (lat. *urere* - brennen; Plinius 32 – 79 n.Ch.), *Essera* (arab. – Schwellung; Ali Ibu Al-Abba, persischer Arzt im 10.Jahrhundert), *Morbus porcellaneus* (Astruc 1759), oder an der auffälligen Ähnlichkeit zu der von Brennnesseln ausgelös-

ten Hauterscheinungen wie *Knidos* (gr. knido – Nessel; Hippokrates 460 – 377 v.Ch.), *Randados* (spanisch - Nesseln; Cleghorn 1751), *Nesselsucht* (Valentini 1690) oder die 1769 von dem schottischen Arzt William Cullen in Edinburgh geprägte und schließlich international akzeptierte Bezeichnung *Urtikaria* (Henz 1998b; Juhlin 2000).

Der Grundstein zum Verständnis des Pathomechanismus wurde 1979 von Paul Ehrlich mit der Entdeckung der Mastzelle gelegt, die dieser noch zu Studienzeiten in Freiburg beschrieb (Ehrlich 1879) und sie später, in der irrtümlichen Annahme, die Zellen seien Zeichen eines gesteigerten Ernährungszustandes, als „Mastzellen“ bezeichnete (Ehrlich 1879). Die Abbildung einer Mastzelle war neben seinem Konterfei bis zur Währungsumstellung im Jahr 2002 auf der 200-DM Banknote verewigt. Dank der Entdeckung des Histamins, 1910 von Dale und Wardlaw, und des Immunglobulin-E von Ishizaka 1966 (Henz 1998b), sind heute grundlegende Mechanismen der urtikariellen Quaddelbildung bekannt.



**Abb. 1: 200 DM Banknote mit Konterfei Paul Ehrlichs und stilisierter Mastzelle**

## **1.2 Urtikaria**

Die Urtikaria ist eine der häufigsten dermatologischen Erkrankungen. Etwa ein Viertel der Bevölkerung erkrankt mindestens einmal im ihrem Leben an einer Urtikaria (Henz 1998b; Zuberbier *et al.* 2006a). Die auftretenden Quaddeln können in Aussehen und Größe variieren, sind jedoch stets von einem oft intensiven Juckreiz begleitet (Henz 1998b). Das Ermitteln zugrunde liegender Ursachen bei chronischen Formen sowie eine effektive Therapie gestalten sich oft schwer. Eine chronische Urtikaria stellt für die betroffenen Patienten, vornehmlich auf Grund des belastenden Juckreizes eine starke Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität dar (Magerl und Maurer 2007; Staubach *et al.* 2006), vergleichbar der von Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung (O'Donnell *et al.* 1997). Die messbare Verbesserung der Lebensqualität ist mittlerwei-

le als Indikator für einen Therapieerfolg in die internationalen Therapierichtlinien aufgenommen worden (Zuberbier *et al.* 2009b).

### 1.3 Pathogenese und Klinik

Die für die Urtikaria typische Quaddelbildung beruht auf der Freisetzung von Mediatorsubstanzen aus stimulierten Mastzellen (Degranulation). Neben Leukotrienen und Prostaglandinen ist vor allem das Histamin der bedeutendste Mediator zu sein (Henz 1998b). Die Induktion einer urtikariellen Quaddel ist mit einer intrakutanen Histamininjektion somit auch bei Gesunden möglich (Gispert *et al.* 2002). Über H1- und H2-Rezeptoren an Gefäßendothelien und glatten Muskelfasern der präkapillären Arteriolen bewirkt Histamin eine Gefässerweiterung, klinisch als Erythem erkennbar, sowie eine Permeabilitätserhöhung der Gefäßwände. Die folgende Extravasation zieht ein Ödem im Bereich der oberen Dermis nach sich (Wüthrich 2005), die nun durch die ödembedingte Kompression der Blutgefäße (Greaves 2002b) im Bereich der Quaddel abblasst und klinisch gelblich-weiß erscheint. Über die direkte antidromische Reizung freier Nervenendigungen (C-Fasern) durch Histamin werden Neuropeptide (unter anderen Substanz P und Neurokinin Y) freigesetzt, die über ihre vasodilatatorische Wirkung das weit über die Quaddel hinausgehende Erythem erzeugen, das so genannte Reflexerythem (Henz 1998b; Wüthrich 2005). Weiterhin ist Histamin das wohl am genauesten untersuchte Pruritogen, dem ein eigener zentraler Leitungsweg im Tractus spinothalamicus zugesprochen wird (Andrew und Craig 2001). Auch wenn neben Histamin noch eine Reihe anderer Pruritogene existieren, wie z.B. Tryptase oder Endothelin (Ständer und Schmelz 2006), scheint es im Falle der Urtikaria fast ausschließlich für den Pruritus verantwortlich zu sein (Ballmer-Weber und Dummer 2007). Dies spiegelt sich wider in dem erfolgreichen therapeutischen Einsatz der Antihistaminika (Zuberbier *et al.* 2006b). Die genauen Stimulationsmuster der Mastzellen sind aufgrund der Heterogenität dieser Erkrankung mannigfaltig und oft noch unklar. Mögliche Mechanismen für eine Mastzellstimulation sind immunologisch-allergische Reaktionen, zumeist IgE-vermittelt, mit klassischer Überbrückungsreaktion von zwei membranständigen IgE-Antikörpern oder pseudoallergische Reaktionen mittels direkter Histaminliberatoren sowie Komplement-vermittelte Typ 3-Reaktionen in Folge von Infektionen (Henz 1998b; Wüthrich 2005) als auch autoreaktive Mechanismen (Magerl und Maurer 2007; Zuberbier *et al.* 2009b).

## 1.4 Klassifikation der Urtikaria

Aufgrund der Heterogenität in Pathogenese und klinischem Bild ist bezüglich der Einteilung der Urtikaria in der älteren Literatur oft Verwirrung entstanden (Zuberbier *et al.* 2002) Mittlerweile hat sich eine Klassifikation nach Dauer (akut oder chronisch) und auslösenden Faktoren (spontan, physikalische Faktoren, andere Faktoren) durchgesetzt, wobei auch hier Ungenauigkeiten auftreten. So ist eine physikalische Urtikaria hinsichtlich ihres zeitlichen Verlaufes in aller Regel chronisch, der Begriff „chronische Urtikaria“ aber wird ausschließlich für die Formen verwendet, bei denen Quaddeln spontan ohne äußere physikalische Reize auftreten. Daher wurde im Rahmen der „Urticaria Consensus Conference 2008“ in Berlin der Begriff „chronisch spontane Urtikaria (chronic spontaneous urticaria)“ geprägt. Bei einem Individuum können zwei und mehr Urtikariaformen gleichzeitig auftreten. Krankheiten, die aus historischen Gründen zu der Urtikaria gezählt wurden, wie die Urtikaria pigmentosa (Mastozytose) oder die familiäre Kälteurtikaria (Vaskulitis), sind nicht mehr Teil der aktuellen Klassifikation (Zuberbier *et al.* 2009a).

**Tab. 1: derzeitige Klassifikation der Urtikaria des Allergie-Centrum-Charité (ACC) nach Zuberbier et al. (Zuberbier et al. 2009a)**

Gruppe	Untergruppe	Dauer/ Auslösender Faktor
Spontane Urtikaria	Akute Urtikaria	Spontan, <6 Wochen
	Chronische Urtikaria	Spontan, >6 Wochen
Physikalische Urtikaria	Kälteurtikaria	Kalte Luft/ Wind/ Wasser
	Urticaria factitia	Mechanische Scherkräfte, Quaddeln nach 1-5 min.
	Verzögerte Druckurtikaria	Vertikaler Druck, Quaddeln nach 3-8 h
	Lichturtikaria	UV und/oder sichtbares Licht
	Wärmeurtikaria	Lokale Wärme
	Vibratorische Urtikaria / -angioödem	Vibrirende Kräfte, z.B. Presslufthammer
Sonstige Urtikariaformen	Aquagene Urtikaria	Wasser
	cholinergische Urtikaria	Anstieg der Körperkerntemperatur
	Kontakturtikaria	Kontakt mit urtikariogener Substanz
	Anstrengungsinduzierte Urtikaria/ Anaphylaxie	Körperliche Anstrengung

## 1.5 Physikalische Urtikaria

Unter dem Begriff „Physikalische Urtikaria“ werden urtikarielle Reaktionen auf normalerweise tolerierte physikalische Reize zusammengefasst. Sie wird nach der Natur der Auslöser eingeteilt und kann - abhängig von der Definition und der Abgrenzung zum einfachen urtikariellen Dermographismus ohne Krankheitswert - bis zu 50% aller chronisch bestehenden Urtikariaformen ausmachen (Henz 1998a). Die häufigsten Formen sind die Urticaria factitia (UF) und die Kälteurtikaria (KU) (Fleischer und Grabbe 2004; Möller *et al.* 1996). Zu den selteneren Formen der Physikalische Urtikaria zählen die isolierte Druckurtikaria (DU) und die Lichturtikaria (LU) (Fleischer und Grabbe 2004). Wärmeurtikaria (WU) und Vibrationsurtikaria (VU) bzw. vibratorisches Angioödem sind Seltenheiten (Henz 1998a).

### 1.5.1 Kälteurtikaria

Kälteurtikaria (KU) bezeichnet eine urtikarielle Reaktion der Haut nach einer Kälteexposition (Siebenhaar *et al.* 2007; Wanderer und Hoffman 2004), die häufig den Kältestimulus abbildet (Wanderer und Hoffman 2004).



Abb. 2: Typische Quaddelbildung nach Provokation einer Kälteurtikaria durch Kältepacks

### **1.5.1.1 Klinik und Epidemiologie**

Die Auslösung der Kälteurtikaria (KU) erfolgt durch eine Abkühlung der Haut oder Schleimhaut durch Kontakt mit kalten Gegenständen, Flüssigkeiten, Nahrungsmitteln, Wind sowie im Extremfall durch die Verdunstungskälte der eigenen Schweißbildung (Möller 1998). Oft erst bei Wiedererwärmung der Haut bilden sich mit einer Latenzzeit von wenigen Minuten juckende, häufig lokalisierte, nicht pseudopodische Quaddeln oder Angioödeme (Wanderer und Hoffman 2004). Die Quaddeln sind flüchtig und verschwinden nach einigen Stunden wieder unter Zurücklassen einer normalen Haut (Wanderer und Hoffman 2004) oder sie hinterlassen selten eine leichte Purpura, die in seltenen Einzelfällen bis zur Ulzeration führen kann (Möller 1998). Das Ausmaß einer klinischen Reaktion kann von einer lokalisierten Quaddel- oder Angioödembildung über systemische Reaktionen bis hin zu schweren hypotensiven Schockzuständen reichen (Wanderer und Hoffman 2004). Die Kälteurtikaria ist mit einer Inzidenz von 0,05% (Möller *et al.* 1996) eine häufige Urtikariaform. Der erste Fall wurde 1860 von Duke mit einer Beschreibung von Hautschwellungen und schockähnlicher Symptomatik nach Kälteexposition dokumentiert (Wanderer *et al.* 1986; Wanderer und Hoffman 2004 ). Die Häufigkeit innerhalb der physikalischen Urtikariaformen schwankt zwischen 5,2% bis 32% (Möller *et al.* 1996) und ist in kalten Regionen häufiger (Neittaanmaki 1985). Es können alle Altersklassen von 3 Monaten bis 74 Jahren betroffen sein; der Erstmanifestationsgipfel findet sich jedoch zwischen dem 18. und 25. Lebensjahr (Wanderer und Hoffman 2004). Die Dauer der Erkrankung beträgt im Mittel 4,2 Jahre, ist sehr variabel und kann von wenigen Monaten bis zu 20 und mehr Jahren (Wanderer und Hoffman 2004) reichen. Eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes ist in der Literatur nicht übereinstimmend beschrieben (Möller *et al.* 1996; Wanderer und Hoffman 2004).

### **1.5.1.2 Ätiologie, Pathogenes und Klassifikation**

Die Kälteurtikaria (KU) kann nach der krankheitsauslösenden Ursache in eine primäre, idiopathische Form und eine sekundäre, erworbene Form unterteilt werden. Ferner sind sehr seltene, von Wanderer *et al.* als atypisch bezeichnete Sonderformen bekannt, die nicht unmittelbar auf eine diagnostische Kälteprovokation (cold-contact stimulation test, CST) reagieren, sowie zwei sehr seltene familiäre Formen (Wanderer und Hoffman 2004).

Die zu Grunde liegenden Ursachen der Kälteurtikaria sind größtenteils immer noch unklar, und es zeichnet sich entsprechend des heterogenen Charakters der Erkrankung, eine multifaktorielle Ätiologie ab. Derzeit wird eine infektiöse Pathogenese durch *Helicobacter pylori* (Kranke *et al.* 2001), Toxoplasmose (Miralles Lopez *et al.* 2005), Hepatitis (Ito *et al.* 2003), respiratorische virale Infektionen (Doeglas *et al.* 1986), infektiöse Mononukleose (Anderson 1983; Wu *et al.* 1983) wie auch eine Induktion durch Medikamente (Wanderer und Hoffman 2004) und sogar Insektenstiche (Kalogeromitros *et al.* 2004) mit der Kälteurtikaria in Zusammenhang gebracht. Nahrungsmittelintoleranzen scheinen dagegen keine Relevanz zu haben (Maurer *et al.* 2003). Bis zu 70% der Kälteurtikariapatienten weisen vermehrt Immunglobulin E (IgE) auf (Möller 1998); in einigen Studien wurden funktionale IgE-Antikörper (Gruber *et al.* 1988) sowie autoreaktive funktionale Autoantikörper gegen den IgE-Rezeptor gefunden (Zuberbier *et al.* 2009a), deren genaue Rolle bis dato aber unklar ist (Siebenhaar *et al.* 2007). Auch die Wirksamkeit von Omalizumab (Anti-IgE-Antikörper) lässt auf einen IgE-vermittelten Mechanismus schließen (Boyce 2006). Seltener Befunde sind eine assoziierte Cryoglobulinämie, Anti-laminin-Antikörper, reduzierte Plasmaspiegel des C1-Esterase-Inhibitors und von C4-Komplement, sowie erhöhte Plasmaspiegel des plättchenaktivierenden Faktors (PAF) und des Plättchenfaktors 4 (Siebenhaar *et al.* 2007), sowie ein neoplastischer Kontext (Hauptmann *et al.* 1975; Koay *et al.* 2002).

### **1.5.1.3 Diagnostik**

Der erste diagnostische Schritt ist die Bestätigung einer Kälteurtikarie (KU) mittels eines 3-5 minütigen Kälteprovokationstestes. Dies kann mit Eiswürfeln, mit Eiswasser gefüllten Kupferzylindern bzw. Plastikbeuteln oder mit einem elektronischen, auf dem Peltier-Effekt basierenden Kältetestgerät (TempTest®; Emo Systems GmbH, Berlin, Deutschland) geschehen (Maurer *et al.* 2004). Die Zeit der Kälteapplikation kann bei weniger stark ausgeprägten Formen auf bis zu 20 Minuten verlängert werden (Möller 1998). Eine Evaluation der Krankheitsaktivität ist im weiteren therapeutischen Verlauf mit der Testung der Provokationsgrenzen (Temperatur oder Zeit, bei der Symptome noch auslösbar sind) möglich (Zuberbier *et al.* 2009a). Diese Evaluation kann in standardisierter Weise mit dem TempTest® vorgenommen werden.

#### 1.5.1.4 Therapie

Die Behandlung der Kälteurtikaria beruht in erster Linie auf dem Vermeiden einer Kälteexposition sowie einer symptomatischen Pharmakotherapie mit nicht-sedierenden Antihistaminika. Derzeit werden zur Therapie Cetirizin, Levocetirizin, Loratadin, Fexofenadin, Desloratadin und Mizolastin empfohlen (Zuberbier *et al.* 2009b). In besonders schweren Fällen und unzureichender Ansprache auf Antihistaminika wird eine begleitende Medikation mit Leukotrienantagonisten, Cyclosporin, Kortikosteroiden oder Anti-IgE (Boyce 2006), sowie Cyproheptadin, Ketotifen oder Montelukast (Zuberbier *et al.* 2009b) als therapeutische Optionen betrachtet. Als kurative Therapie kommen auf Grund der möglichen infektiösen Genese Versuche mit Antibiotika wie Penicillin oder Doxycyclin (Zuberbier *et al.* 2009b) in Frage. Selbst Patienten ohne nachweisbare Infektion können von einer solchen Therapie gelegentlich profitieren (Möller 1998). Weitere Möglichkeiten bestehen in der Toleranzentwicklung gegenüber Kältereizen (Abhärtung) (Black *et al.* 1979) und der Applikation von Capsaicin, einem Alkaloid, dem die Chilischote ihre Schärfe verdankt (Toth-Kasa *et al.* 1983).

#### 1.5.2 Urticaria factitia

Eine Urticaria factitia (facere, lat. machen) oder dermatographische Urtikaria (derma, gr. für Haut; graphein, gr. für schreiben) wird durch auf die Haut wirkende Scherkräfte induziert, zum Beispiel das feste Bestreichen mit einem Holzspatel.



Abb. 3: Typische Quaddelbildung nach Provokation einer Urticaria factitia mittels Dermograph.

### **1.5.2.1 Klinik und Epidemiologie**

Ein einfacher urtikarieller Dermographismus tritt mit einer Prävalenz von 44,6% (Henz *et al.* 1996) auf. Diese Erscheinung ist für die Betroffenen aber noch ohne Krankheitswert und muss daher von der Urticaria factitia (UF), die mit intensivem Juckreiz einhergeht, abgegrenzt werden. Sie stellt mit einer Prävalenz von etwa 1,5% bis 5% die häufigste Form der physikalischen Urtikaria dar (Jeep 1998). Die Quaddelbildung wird bevorzugt an Körperstellen unter reibenden Kleidungsstücken beobachtet, wie zu Beispiel einem Hemdkragen, Gürtel oder im Tailenbereich (Fleischer und Grabbe 2004; Jeep 1998). Sie tritt gehäuft bei jungen Erwachsenen (20-30 Jahre) auf, und hat eine mittlere Krankheitsdauer von 6,5 Jahren (Zuberbier und Maurer 2007).

### **1.5.2.2 Ätiologie, Pathogenese und Klassifikation**

Die Ursachen der Urticaria factitia wie auch des urtikariellen Dermographimus sind weitgehend unbekannt. Erhöhte Histaminspiegel nach Provokation und die Möglichkeit des passiven Transfers der Symptomatik auf die Haut gesunder Patienten (Garafalo und Kaplan 1981; Murphy *et al.* 1987) lassen zumindest eine IgE vermittelte Mastzellreaktion vermuten (Taskapan und Harmanyeri 2006). Die UF kann als Begleiterscheinung anderer Urtikariaformen auftreten oder in Assoziation mit psychischen Faktoren, Medikamenten (Penicilline, Acetylsalicylsäure, u.a.) oder Parasitosen. Die meisten Fälle müssen bisher jedoch als idiopathisch eingestuft werden (Jeep 1998; Taskapan und Harmanyeri 2006). Ein familiär gehäuftes Vorkommen wurde beschrieben (Jedele und Michels 1991), ist aber selten (Fleischer und Grabbe 2004); auch eine Atopie scheint im Krankheitsgeschehen keine Rolle zu spielen (Taskapan und Harmanyeri 2006). Nach Dauer, Latenz und Juckreiz können weiterhin der cholinergische urtikarielle Dermographismus, der sich durch das streifige Auftreten von vielen stecknadelkopfgroßer Quaddeln auszeichnet, und die seltenen Intermediär- und Spättypen unterschieden werden (Fleischer und Grabbe 2004; Henz 1998a; Kontou-Fili *et al.* 1997)

### **1.5.2.3 Diagnostik**

Die Diagnose beruht auf einer Provokationstestung mit einem Dermographen oder einem Holzspatel (Zuberbier *et al.* 2009a; Zuberbier und Maurer 2007). Nach Bestreichen unter mäßigem Druck erfolgt die Zuordnung entsprechend des Latenzin-

tervalls bis zum Auftreten einer lokalen Reaktion. Es sind keine spezifischen Laborparameter bekannt (Henz 1998c); lediglich ein Blutbild sowie Bestimmung der Entzündungsparameter werden im Hinblick auf assoziierte Erkrankungen als weitere Diagnostik empfohlen (Zuberbier *et al.* 2009a).

#### 1.5.2.4 Therapie

Während der urtikarielle Dermographismus meist keiner Therapie bedarf, beruht sie bei der Urticaria factitia in erster Linie auf der Meidung auslösender Stimuli. Zur symptomatischen Therapie werden nicht-sedierende Antihistaminika - hier in erster Linie Cetirizin - empfohlen (Zuberbier *et al.* 2009b).

### 1.6 Antihistaminika und Ebastin

Histamin wirkt im Körper über vier Rezeptoren (Tab.4). Selektive Antagonisten stehen für die Rezeptoren H1, H2 und H3 zur Verfügung, wobei nur die Hemmung der rezeptorvermittelten Wirkung der Rezeptoren H1 und H2 klinische Bedeutung hat. H1-Rezeptor-Antagonisten (aH1) gelten als die klassischen „Antihistaminika“ und werden zur Therapie histaminvermittelter Erkrankungen wie der Urtikaria oder der allergischen Rhinitis eingesetzt. Ältere H1-Antagonisten (1. Generation) haben abgesehen von der histaminantagonistischen auch anticholinerge, antiadrenerge und 5-HT-Rezeptor-antagonistische Wirkungen. Ihre Lipophilie ermöglicht eine Passage der Bluthirnschranke und eine Verwendung als Hypnotika oder Antiemetika. H1-Antihistaminika der 2. Generation passieren die Bluthirnschranke kaum oder gar nicht, die sedierende Wirkung ist daher deutlich abgemildert bis aufgehoben (Aktories *et al.* 2008).

**Tab. 2: Maßgebliche Rezeptorvermittelte Wirkung von Histamin (Aktories *et al.* 2008)**

H1	H2	H3	H4
Darmkontraktion Bronchialsekretion NO-Freisetzung mit Gefäßdilatation Permeabilitätserhöhung des Endothels Auslösen von Erbrechen	Magensaftsekretion Tachykardie Gefäßdilatation positiv inotrop	Hemmung der zerebralen Histaminfreisetzung	Interleukin-16-Freisetzung aus T-Lymphozyten

Ebastin ist ein langwirksamer, nicht-sedierender, selektiver Histamin H1-Antagonist und wird der Gruppe der H1-Antihistaminika der 2. Generation zugerechnet (Hurst und Spencer 2000). Ebastin ist seit 2002 in Deutschland unter dem Handelsnamen

Ebastel® für die Therapie einer unklaren Urtikaria und der saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis zugelassen (Fachinformation 2008a; Fachinformation 2008b) und hat in einer Vielzahl von klinischen Studien seine prinzipielle antihistaminische und antiallergische Wirkung bewiesen (Hurst und Spencer 2000).

## 1.7 Ebastin und Urtikaria

Antihistaminika der zweiten Generation gelten als Basis der Behandlung der chronischen Urtikaria (Golightly und Greos 2005). So wird auch Ebastin für die Behandlung der chronischen Urtikaria erfolgreich eingesetzt (Kalis 1996) und gleichwertig mit anderen Antihistaminika wie Cetirizin, Levocetirizin, Loratadin, Fexofenadine, Desloratadin und Mizolastin zur Therapie empfohlen (Zuberbier *et al.* 2009b). Für die Behandlung der Kälteurtikaria, mit deren Therapie sich nur wenigen Studien beschäftigt haben (Lee und Maibach 2001), wird zur Zeit in erster Linie Loratadin, Cetirizin, Mizolastin und Desloratadin empfohlen; für die Urticaria factita (UF) nur Cetirizin (Zuberbier *et al.* 2009b). Ebastin ist für die Behandlung der physikalischen Urtikariaformen bisher nicht vorgesehen, obwohl es in der Reduktion einer durch intrakutaner Histamininjektion provozierten Hautquaddel den genannten Antihistaminika gleichwertig ist. Ebastin zeigte hier eine gute und signifikante klinische Wirkung in einer Dosierung von 10 mg (Antonijoan *et al.* 2007b; Carey *et al.* 2002; Frossard *et al.* 2000; Frossard *et al.* 1998; Grant *et al.* 2002; Leroy *et al.* 1998; Nelson *et al.* 1995; Rivest *et al.* 1991) und von 20 mg (Antonijoan *et al.* 2007a; Barbanoj *et al.* 2003; Frossard *et al.* 2000; Gispert *et al.* 2002; Nelson *et al.* 1995; Purohit *et al.* 1999). Die Wirkung von Ebastin setzt allerdings im Unterschied zu Cetirizin langsamer ein und ist bis zu 4h nicht von Placebo zu unterscheiden, zeigt dann aber eine mindestens 24-stündige sehr stabile Inhibition der Quaddelbildung (Grant *et al.* 1999), die bis zu vier Tage nachweisbar ist (Frossard *et al.* 2000). Wegen des schnelleren Wirkungseintritts scheint Cetirizin (10 mg) als Einmaldosierung getestet zunächst besser wirksam als Ebastin (10 mg) zu sein (Frossard *et al.* 2000; Frossard *et al.* 1998; Grant *et al.* 2002; Leroy *et al.* 1998; Nelson *et al.* 1995; Rivest *et al.* 1991); bei regelmäßiger täglicher Einnahme jedoch ist in der klinischen Wirkung beider Medikamente kein Unterschied mehr auszumachen (Carey *et al.* 2002; Frossard *et al.* 2000) und in einer Dosis von 20 mg ist Ebastin deutlich effektiver als 10 mg Cetirizin (Frossard *et al.* 2000; Gispert *et al.* 2002). Im Vergleich mit anderen Antihistaminika, wie Loratadin, Desloratadin oder Fexofenadine ist Ebastin als Dauertherapie bereits

in einer Dosierung von 10 mg täglich überlegen (Antonijooan *et al.* 2007b; Barbanoj *et al.* 2003; Chaikin *et al.* 2005; Frossard *et al.* 2000; Gispert *et al.* 2002; Grant *et al.* 2002). Nach einer Einmaldosierung ist es besser wirksam als Loratadin und Desloratadin (Antonijooan *et al.* 2007a; Grant *et al.* 2002) und gleichwertig mit Mizolastin und Fexofenadine (Grant *et al.* 2002).

## **1.8 Kognitive Leistungsfähigkeit**

Unter kognitiver (lat. cognoscere = erkennen) Leistung wird im Allgemeinen eine Leistung verstanden, die das Wahrnehmen und Denken betrifft (Pschyrembel und Dornblüth 2007). In der aktuellen Kognitionsforschung hat das von Baddely & Hitch (Baddeley 1974) eingeführte Modell des Arbeitsgedächtnisses (working memory, WM) eine zentrale Stellung. Das Arbeitsgedächtnis dient demnach dazu, gleichzeitig aufgenommene Informationen vorübergehend zu speichern und zueinander in Beziehung zu setzen. Es ist für das alltägliche Leben essentiell (Miyake und Shah 1999), und die individuelle Kapazität des Arbeitsgedächtnis (working memory capacity, WMC) wird für die Grenzen kognitiver Leistung verantwortlich gemacht (Engle 2002). Hier nimmt besonders die Kontrolle der Aufmerksamkeit eine Schlüsselposition ein, also der kontinuierlichen Fähigkeit zur Bewertung von Informationen bezüglich ihrer Relevanz, deren Weiterleitung oder - wenn sie als Störreize (Distraktoren) bewertet werden - ihrer Unterdrückung (Engle 2002). Da Aufmerksamkeit allgemein hin als Basis verschiedenster kognitiver Leistungen betrachtet wird (Amelang *et al.* 2002; Bartenwerfer 1983; Heubrock und Petermann 2001), liefert sie einen generellen, bereichsunspezifischen Beitrag zur kognitiven Leistung; ihre Erfassung ist als ein tragendes Element in der kognitiven Leistungsdiagnostik anerkannt (Moosbrugger 2006).

## **1.9 Ebastin und kognitive Leistung**

Vor allem Antihistaminika der ersten Generation sind auf Grund ihres zentralen sedativen Effektes (Golightly und Greos 2005) für eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit bekannt (Okamura *et al.* 2000; Tagawa *et al.* 2001). Antihistaminika der zweiten Generation überwinden die Blut-Hirn-Schranke in viel geringerem Maße und weisen daher ein sehr niedriges sedatives Potential auf, wobei kein Stoff gänzlich frei von einer zentralen Aktivität ist (Golightly und Greos 2005). Für die zentralen Nebenwirkungen scheint maßgeblich die Blockade von H-1-Rezeptoren (H1-

receptor occupancy, H1RO) verantwortlich zu sein, wobei eine Blockade von mehr als 50% H1RO notwendig ist, um zentrale Beeinträchtigungen hervorzurufen (Okamura *et al.* 2000; Tagawa *et al.* 2002; Tagawa *et al.* 2001). Ebastin (10 mg) führt lediglich zu 10% H1RO (Tagawa *et al.* 2001), Cetirizin (20 mg) zu 26% H1RO (Tashiro *et al.* 2004), sie werden den Antihistaminika der zweiten Generation zugeordnet und wirken nicht sedierend. Das Erstgenerations-Antihistaminikum Chlorpheniramin (2 mg) weist eine H1RO von mehr als 50% auf und wirkt entsprechend sedativ (Okamura *et al.* 2000; Tagawa *et al.* 2001). Da Ebastin die Dopamin Wiederaufnahme hemmt (Matsunaga *et al.* 1998) scheint es sogar zentral anregende Eigenschaften zu besitzen (Theunissen *et al.* 2006). Dieser Effekt ist jedoch bei oraler Applikation auf Grund der besprochenen geringen Penetrationsfähigkeit der Blut-Hirn-Schranke von geringer Bedeutung (Fujisaki *et al.* 2002). Ebastin in therapeutischer Dosierung von 20 mg als Einzeldosis oder als Dauermedikation verursacht daher keine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit (Hindmarch und Shamsi 2001; Hurst und Spencer 2000) und ist auch in einer täglichen Dosierung sogar von 30 mg für aufmerksamkeitsfordernde Aufgaben wie zum Beispiel das Führen von Kraftfahrzeugen als unbedenklich anzusehen (Brookhuis *et al.* 1993).

### **1.10 Urtikarielle Symptome und Kognitive Leistung**

Da der Einfluß urtikarieller Symptomatik auf die kognitive Leistungsfähigkeit in der aktuellen Literatur nicht besprochen wird, muß auf Studien zur kognitiven Leistungsfähigkeit bei provozierten Allergischer Rhinitis (AR) zurückgegriffen werden. Wegen der abweichenden Symptomatik beider Krankheitsbilder ist ein Vergleich nur eingeschränkt möglich. Sie weisen jedoch Ähnlichkeit auf bezüglich ihres distrazierenden Charakters und dem Umstand, dass die Symptomatik beider Erkrankungen größtenteils histaminvermittelt ist. Die Evaluierung der kognitiven Leistungsfähigkeit von Patienten mit einer provozierten AR fallen dabei uneinheitlich aus. Gründe für die unterschiedlichen Aussagen dieser Arbeiten können in der Schwierigkeit der Definition und Evaluierung von kognitiver Leistung, sowie der Verschiedenartigkeit der psychometrischen Testbatterien gesucht werden. So demonstrierte Marshall *et al.* (Marshall *et al.* 2000) unter dem Einfluß einer provozierten AR eine herabgesetzte Arbeitsgedächtnisleistung und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit bei unbeeinträchtigter Aufmerksamkeit und Vigilanz; diese Ergebnisse konnten von Kremer *et al.* (Kremer *et al.* 2002) nicht reproduziert werden. Arbeitsgedächtnisleistung und kognitive Verarbei-

tungsgeschwindigkeit blieben unbeeinträchtigt. In seiner ausführlichen und groß angelegten Studie (n=296) konnte Wilken et al. (Wilken *et al.* 2002) einen signifikant beeinträchtigenden Effekt der provozierten AR auf kognitive Leistungen wie Vigilanz, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnisleistung, kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie höhere kognitive Fähigkeiten demonstrieren. Da anscheinend zumindest Teile der kognitiven Leistung durch die Symptomatik einer allergischen Rhinitis negativ beeinflusst werden, ist eine ähnliche Beeinträchtigung bei urtikariellen Symptomen wahrscheinlich, vor allem im Hinblick auf den die Urtikaria begleitenden Juckreiz. Juckreiz wird generell, ob im Rahmen einer chronischen Urtikaria (Staubach *et al.* 2006), einer atopischen Dermatitis (Werfel *et al.* 2003; Yosipovitch *et al.* 2002) oder einer Psoriasis (Gupta *et al.* 1994) von den Patienten als starke Beeinträchtigung wahrgenommen und geht sogar mit einer messbaren Einschränkung der Lebensqualität bis hin zu einer erhöhten Komorbidität psychiatrischer Störungen einher. Auch eine verminderte Schul- und Arbeitsleistung bei einer atopischen Dermatitis wird vor allem dem starken Pruritus zugeschrieben (Werfel *et al.* 2003).

## **2 Zielsetzung**

Ziel dieser Untersuchung war es zu prüfen, ob urtikarielle Hautveränderungen die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen und ob die Gabe des Antihistaminikums Ebastin dies beeinflusst.

Als weitere Ziele werden die Auswirkung der urtikariellen Hautveränderung auf die emotionale Befindlichkeit untersucht, sowie die klinische Wirksamkeit des Antihistaminikums Ebastin bei physikalischer Urtikaria.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv**

#### **3.1.1 Fallzahlplanung und Rekrutierung**

30 Patienten mit Physikalischer Urtikaria (Kälteurtikaria oder Urticaria factitia) sollten in die Studie eingeschlossen werden. Eine herkömmliche Fallzahlplanung entfiel, da es sich um eine Pilotstudie handelt. Die Probanden wurden aus den Patienten der Urtikariasprechstunde des Allergie-Centrum-Charité (ACC) Berlin rekrutiert.

#### **3.1.2 Einschlusskriterien**

- Patient leidet an einer chronischen Form der Kälteurtikaria oder Urticaria factitia.
- Antihistaminika waren in der Vergangenheit eine effektive symptomatische Therapie.
- Anamnestisch eruierbare Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit durch die urtikarielle Symptomatik.
- Alter zwischen 18 und 70 Jahren
- Gewährleistung einer zuverlässigen Kontrazeption bei weiblichen und gebärfähigen Frauen
- Schriftliches Einverständnis des Patienten.

#### **3.1.3 Ausschlusskriterien**

- Vorliegen einer schwerer Grunderkrankung, insbesondere des Immunsystems
- Gastrointestinale Erkrankungen (häufige Diarrhöen, chirurgische Eingriffe), die die Aufnahme des Medikamentes einschränken könnten.
- Bekannte neurologischen Erkrankungen wie z.B. Epilepsie
- Bekannte zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Bekannte schwere kardiovaskuläre Erkrankungen
- Bekannte schwerwiegende Nierenerkrankungen
- Bekannte schwerwiegende Lebererkrankungen
- Bekannte Herzrhythmusstörungen oder QT-Zeit-Veränderungen
- Einnahme von QT-Zeit-verändernden Medikamenten

- Einnahme von CYP3A4-Hemmern
- Bekanntes Auftreten von Nebenwirkungen unter Therapie mit Ebastin (Ebastel®)
- Tumorerkrankungen, die chemo- oder radiotherapeutischer Behandlung bedürfen
- Vorliegen einer chronisch kontinuierlichen Urtikaria
- Vorliegen von Juckreiz anderer Genese
- Einnahme von Antihistaminika oder Leukotrienantagonisten in den letzten 7 Tagen
- Bei Bedarf eingenommene systemisch wirkende Glukokortikoide in den letzten 14 Tagen
- Glukokortikoide als Dauertherapie systemisch oder inhaliert in den letzten 21 Tagen
- Alkohol- oder Drogenmissbrauch
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, aktuell und während der letzten vier Wochen
- Vorliegen einer Schwangerschaft

### **3.2 Ebastin als Studiensubstanz**

Ebastin (DPMP, 4-diphenylmethoxy-1 [3-(4-ter-butylbenzoyl)-propyl] piperidin) ist ein nicht-sedierender langwirksamer selektiver Histamin H1-Antagonist der zweiten Generation, der in einer Vielzahl von klinischen Studien seine antihistaminische und anti-allergische Wirkung unter Beweis gestellt hat (Hurst und Spencer 2000). Entwickelt und vertrieben von Almirall Prodesfarma S.A. ist Ebastin seit 2002 in Deutschland unter dem Namen Ebastel® in 10 mg Dosierung zugelassen für die Therapie der Chronisch Idiopathischen Urtikaria (CIU) sowie in bis zu 20 mg Dosierung für die Therapie der saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis (Rote-Liste® 2010).

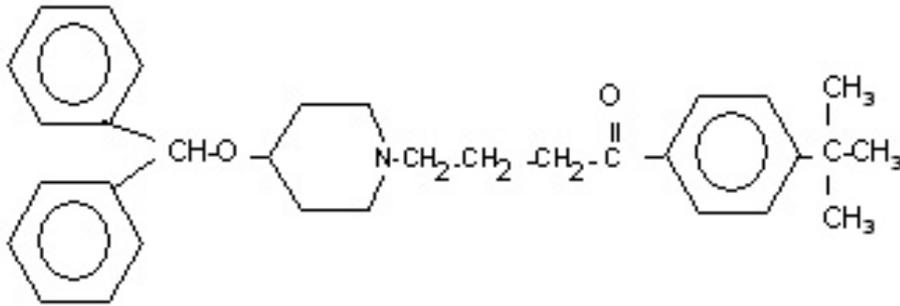


Abb. 4: Ebastin, 4-diphenylmethoxy-1 [3-(4-ter-butylbenzoyl)-propyl] piperidin; (DPMP)

### 3.2.1 Pharmakokinetik / Pharmakodynamik

Ebastin wird schnell absorbiert und unterliegt einem ausgeprägten gastrointestinalen first-pass-Effekt, wobei es fast vollständig in seinen aktiven Metaboliten Carebastin umgewandelt wird (Vincent *et al.* 1988; Yamaguchi *et al.* 1994). Dieser Metabolismus wird hauptsächlich von den Enzymen Cytochrome P450 und Cytochrome 3A4 CYP2J2 getragen und erfolgt unter hepatischer (Hashizume *et al.* 1998; Liu *et al.* 2006) und intestinaler Beteiligung (Hashizume *et al.* 2002; Hashizume *et al.* 2001). Nach oraler Applikation von 10 mg wird nach 2,6 bis 5,7 Stunden eine maximale Plasmakonzentration von Carebastin von 0,09 bis 2,94 mg/l gemessen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 10,3 bis 19,3 Stunden. Die Pharmakokinetik ist linear, die Exkretion hauptsächlich renal. (Hurst und Spencer 2000). Bei täglicher Einnahme von 20 mg Ebastin konnte nach 4 Tagen im Blutserum ein Steady-state von 0,36-0,39 mg/l beobachtet werden (Yamaguchi *et al.* 1994) Für die interindividuelle Variabilität des Ebastin-Metabolismus (Rohatagi *et al.* 2001) scheinen maßgeblich genetischen Faktoren (MDR1-Polymorphismus) und das Geschlecht verantwortlich zu sein, so scheiden Frauen höhere Carebastinspiegel aus (Gervasini *et al.* 2006). Der Metabolismus ist weitgehend altersunabhängig (Huang *et al.* 1998), nur bei Kindern unter 12 Jahren werden höhere Maximal-Plasmaspiegel beobachtet (Simons *et al.* 1993). Es besteht keine Assoziation mit Faktoren wie Nahrungsaufnahme (Frank *et al.* 2002), Alkoholgenuss (Mattila *et al.* 1992) oder Rauchen (Gervasini *et al.* 2006). Die Einnahme von CYP-Inhibitoren wie Ketonazol oder Erythromycin beeinträchtigt den Metabolismus von Ebastin (Chaikin *et al.* 2005; Moss und Morganroth 1999). Bei stark eingeschränkter Funktionsstörung von Niere (Kreatinin Clearance < 1,8 L/h/1,73m<sup>2</sup>)

und Leber (Child-Pugh C) ist die Eliminations-Halbwertszeit verlängert (Hurst und Spencer 2000).

### **3.2.2 Therapeutischer Nutzen**

Ebastin wird erfolgreich eingesetzt in der Therapie der saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis (Hore *et al.* 2005; Picado Valles *et al.* 1991; Ratner *et al.* 2005) sowie in der Behandlung der chronischen idiopatischen Urtikaria (Kalis 1996). In der Therapie der allergischen Rhinitis stellt sich Ebastin als genauso effektiv wie Cetirizin (Gehanno *et al.* 1996; Murriss-Espin *et al.* 1998) dar, scheint Loratadin überlegen (Davies 1998; Hampel *et al.* 2004; Ratner *et al.* 2005) und zeigt in einer Dosierung von 20 mg eine generell stärkere symptomreduzierende Wirkung als in einer Dosierung von 10 mg (Gispert *et al.* 2002; Hampel *et al.* 2004).

### **3.2.3 Potentielle Risiken und Nebenwirkungen**

Daß die Gabe von Antihistaminika der zweiten Generation Astemizol und Terfenadin in einzelnen Fällen - meist bei Überdosierung oder eingeschränkter metabolischer Leistung - mit ventrikulären Tachikardien in Verbindung gebracht wurden, führte zu einer verstärkten Fokussierung auf die kardiale Sicherheit dieser Medikamentengruppe. So wurde auch die kardiale Sicherheit von Ebastin umfangreich untersucht, und es zeigte sich, dass Ebastin in der empfohlenen Tagesdosis (10 mg / 20 mg) eingenommen, keine klinisch relevante cQT-Zeit-Verlängerung verursacht, weder bei gesunden Erwachsenen, noch bei älteren Menschen, Kindern unter 12 Jahren, Patienten mit eingeschränkter renaler oder hepatischer Funktion, oder bei einer Kombi-medikation mit Erythromycin oder Ketonazol (Moss und Morganroth 1999). Selbst die zehnfache (100 mg) der empfohlenen Tagesdosis führte zu keiner relevanten Verlängerung der QT-Zeit (Gillen *et al.* 2001; Malik 2002). Obwohl Ebastin keine kardiotoxische Wirkung zu haben scheint und eine hohe Sicherheit aufweist, bleibt eine Applikation bei bekanntem Long-QT-Syndrom klinischen Studien vorbehalten; eine Kombination mit Cytochrom P450 inhibierenden oder die QT-Zeit verlängernden Medikamenten ist mit Vorsicht durchzuführen (Hurst und Spencer 2000). Ebastin in einer täglichen Dosierung von 10 mg oder 20 mg wurde in allen Studien gut vertragen. Über die häufigsten Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und Mundtrockenheit wurde unter Ebastin vergleichbar häufig berichtet wie unter Placebo (Hurst und Spencer 2000; Wiseman und Faulds 1996).

Ebastin wird auch bei herabgesetzter hepatischer (Lasseter *et al.* 2004) und renaler Funktion (Noveck *et al.* 2007) sehr gut toleriert. In Deutschland ist die Gabe von Ebastin während der Stillzeit nicht gestattet, da nicht bekannt ist, ob die Substanz in die Muttermilch übergeht. Während der Schwangerschaft darf Ebastin nur unter strenger Indikationstellung verabreicht werden, da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen (Rote-Liste® 2010).

### **3.2.4 Dosierung**

Ebastin wird oral und möglichst einmal täglich eingenommen. Die zugelassene und in der Fachinformation empfohlene Tagesdosis zur symptomatische Behandlung beträgt für die Allergische Rhinitis bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahre 10 mg, bei starker Symptomatik 20 mg. Für erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit einer chronisch idiopathischen Urtikaria wird eine Tagesdosis von 10 mg empfohlen (Fachinformation 2008a; Fachinformation 2008b), tatsächlich wird diese aber häufig bis zur vierfachen Dosis gesteigert – auf zwei oder mehr Einzeldosen pro Tag verteilt (Zuberbier *et al.* 2009b).

### **3.2.5 Ebastin als Prüfmedikation**

Ebastin sowie Placebo wurden von der pharmazeutischen Firma Almirall Prodesfarma S.A. zur Verfügung gestellt, verpackt und an das Allergie-Centrum-Charité (ACC) geliefert. Im ACC wurde die Studienmedikation in abschließbaren, für Unbefugte unzugänglichen Schränken bei Raumtemperatur (unter 25°C) gelagert. Jeder Patient bekam insgesamt zwei Medikamenten-Päckchen, die jeweils eine Tablette mit 20 mg Verum oder Placebo enthielten. Um einer Verwechslung seitens des Patienten vorzubeugen, wurde vor jeder Visite nur die jeweils benötigte Medikamenten-Schachtel ausgehändigt. Nach Studienende wurden nicht verwendete Medikamente an den Hersteller zurückgeschickt.

#### **3.2.5.1 Dosierung**

In der vorliegenden Studie wurde Ebastin in Form einer Tablette (20 mg) einmalig 10 +/- 2 Stunden vor Testbeginn verabreicht. Neben dem Wirkstoff Ebastin sind weitere Bestandteile der Tablette mikrokristaline Cellulose, Laktose, Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Magrogol 6000, Titanoxid. Das Placebo bestand aus Mannit und Siliziumdioxid und glich dem Verum in Form, Farbe und Geruch.

### 3.2.5.2 Etikettierung und Verpackung der Studienmedikation

Sowohl Verum als auch Placebo waren in einer identischen weißen Pappschachtel verpackt und mit einem Etikett (Abb. 5) versehen, dem die Randomnummer und Applikationszeitpunkt (Visite 1 / Visite 2) unmissverständlich zu entnehmen war. Eine Entblindung über den äußeren Eindruck war nicht möglich.

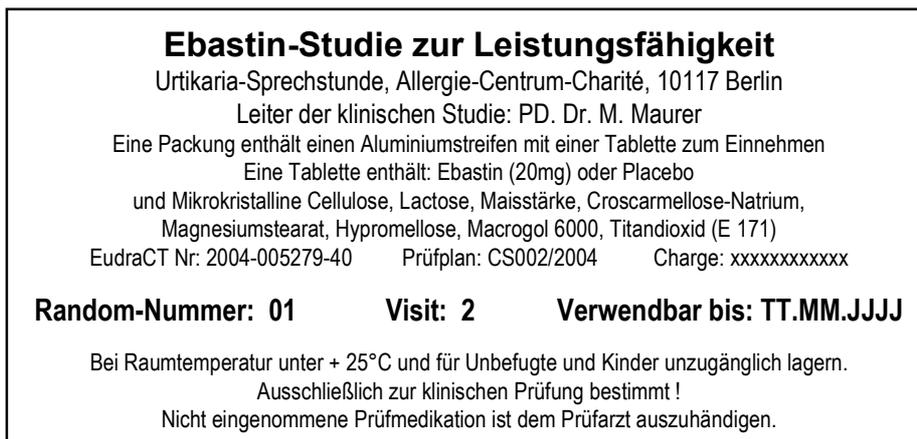


Abb. 5: Etiketten der Studienmedikation

## 3.3 Psychometrische Tests

Alle benutzten Tests sind Komponenten des Wiener Testsystems (WTS). Das WTS ist ein zur psychologischen Diagnostik entwickeltes computergestütztes Testsystem zur effizienten und umfassenden Ermittlung von individuellen Leistungs- und Persönlichkeitsmerkmalen. Die Tests können einzeln oder - wie es hier der Fall war - als Testbatterie zusammengestellt durchgeführt werden. Alle Tests wurden nach der Durchführung automatisch ausgewertet, anschließend gespeichert und ausgedruckt. Jeder Test startete mit einer kurzen praktischen Einführung, die den folgenden Ablauf

leicht verständlich erklärte. Da die Tests als Batterie zusammengestellt waren, endete jeder Test mit der Einführung des folgenden Tests. Alle Tests waren einfach durchführbar; es werden keine besonderen Computerkenntnisse vorausgesetzt.

**Tab. 3: eingesetzte Testverfahren, erfasste kognitive Funktionen und gemessene Parameter**

Test	kognitive Funktion	Parameter
„Differentieller Aufmerksamkeitsstest“ (DAKT)	Aufmerksamkeit	Wahrnehmungsschnelligkeit Wahrnehmungsgenauigkeit
„Wiener Determinationstest“ (DT)	Kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit	Richtige Reaktionen Falsche Reaktionen Anzahl der bearbeiteten Reize Anzahl der ausgelassenen Reize Mediane Reaktionszeit
“Profile of Mood States Test” (POMS), deutsche Version	Emotionale Befindlichkeit	Niedergeschlagenheit Müdigkeit Missmut Tatendrang

### 3.3.1 Differentieller Aufmerksamkeitsstest (DAKT)

Testautoren: Oswald Bratfisch, Eva Hagman; © 2003 Dr. G. Schuhfried GmbH

Der Differentielle Aufmerksamkeitsstest (DAKT) ist ein Test zur Erfassung der Aufmerksamkeitsleistung eines Probanden (Moosbrugger 2006). Gemessen wird die Wahrnehmungsschnelligkeit, die im DAKT als die Fähigkeit definiert ist, Details in einer distrahierenden Umgebung schnell zu erkennen und von irrelevanten Details zu unterscheiden, sowie die *Wahrnehmungsgenauigkeit*, die hier zu verstehen ist als das Verhältnis zwischen Fehlerzahl und der quantitativen Leistung (Fehlerprozent).

#### 3.3.1.1 Ablauf

Der DAKT ist ein sprachfreier Test und besteht aus drei Untertests, in denen es Ziffern, Buchstaben und Figuren wieder zu erkennen und per Mausklick zu markieren gilt. Zur Standardisierung und Gleichgewichtung der Detailergebnisse dient die Z-Transformation. Z-Werte sind Standardwerte und stellen eine Form einer Normierungsskala dar, der die „Österreichische Normstichprobe zu Grunde liegt“ (436 Männer (43,3%) und Frauen (56,7%) im Alter zwischen 17 und 83 Jahren). Der Mittelwert

dieser Skala liegt bei 100, die Standardabweichung beträgt 10. Die normierten Detailergebnisse werden anschließend summiert und bilden den Rohwert der beiden Hauptvariablen „Wahrnehmungsschnelligkeit“ und „Wahrnehmungsgenauigkeit“.

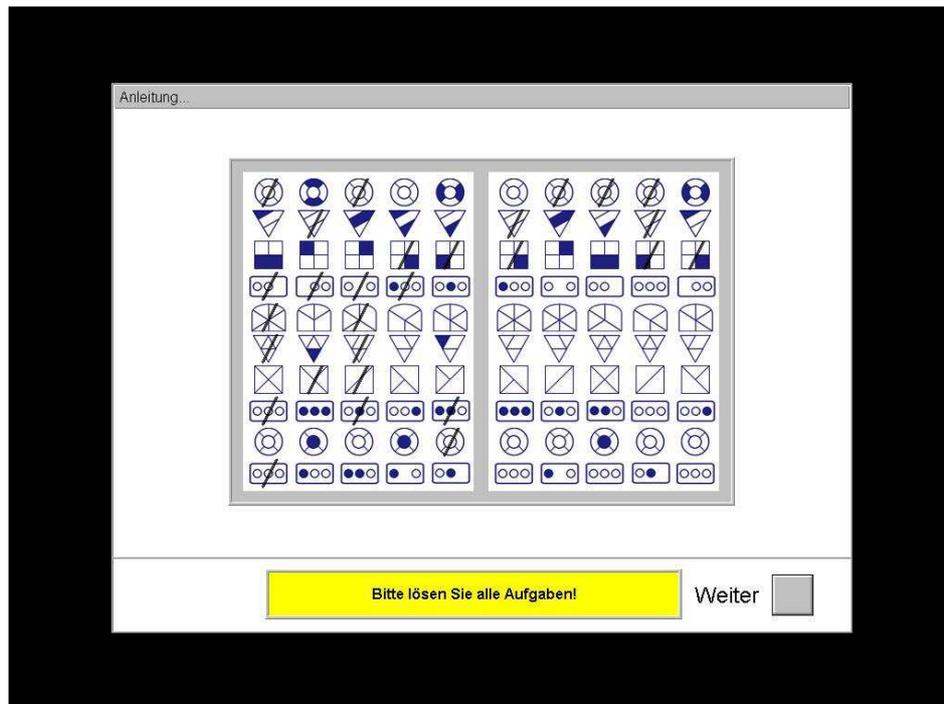


Abb. 6: Beispielbild des Differenzieller Aufmerksamkeitsstest (DAKT) während des Testens

### 3.3.2 Wiener Determinationstest (DT)

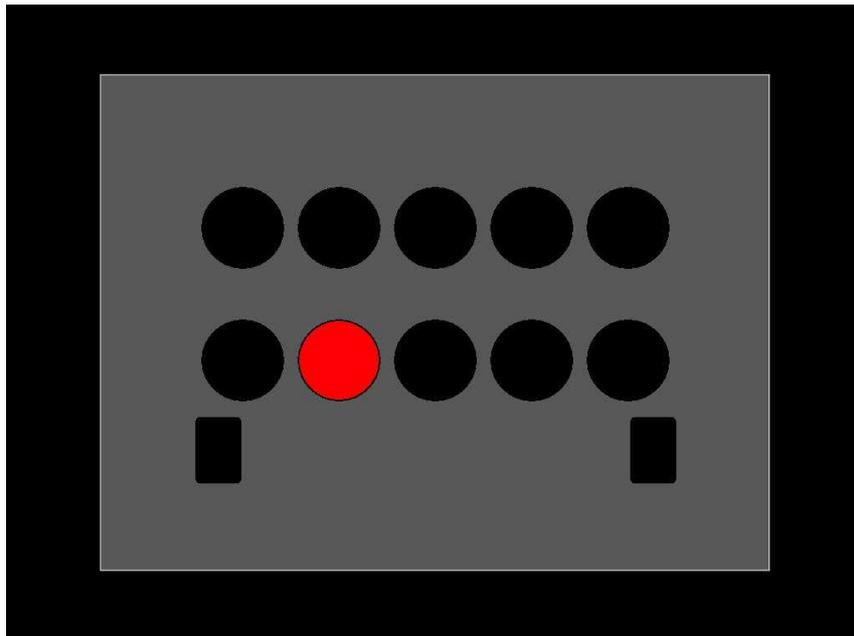
Testautoren: Gernot Schuhfried, © 1996 Dr. G. Schuhfried GmbH

Mit dem Wiener Determinationstest (DT) kann auf der Basis einer Aufmerksamkeitsleistung (Moosbrugger 2006) die Grenze der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit beurteilt werden (Wagner 08.10.1999; Zimmermann 2002). Es handelt sich um einen komplexen Mehrfachreiz-Reaktionstest, der seine Hauptanwendungsgebiete in der Verkehrspsychologie, klinischen Psychologie und Psychopharmakologie hat.

#### 3.3.2.1 Ablauf

Es werden sowohl Farbreize als auch akustische Signale ausgegeben, die mit den Tasten des Tischpanels oder mit zwei Fußpedalen zu beantworten sind. Als kognitive Teilleistungen werden das Unterscheiden von Farben und Tönen und das adäquate Zuordnen der relevanten Reaktion auf die Reizkonstellation gemäß der erlernten Regeln gefordert. Die Leistung im D-Test liegt im fortlaufenden, möglichst schnellen und unterschiedlichen Reagieren auf schnell wechselnde Reize. Das Tempo der Reiz-

ausgabe wird ständig an die Arbeitsgeschwindigkeit des Probanden angepasst, so dass etwa 70% der Reize richtig beantwortet werden. Die Reizdauer ergibt sich aus dem Mittelwert der letzten acht Reaktionszeiten. Bei Fehlern wird statt der Reaktionszeit die doppelte Reizdarbietungszeit der Berechnung zu Grunde gelegt. Somit bewegt sich der Proband immer an der Grenze seiner Leistungsfähigkeit. Die Bearbeitungszeit beträgt vier Minuten.



**Abb. 7: Beispielbild des Wiener Determinationstest (DT) während des Testens**  
*Ausgegebener Farbreiz (hier Rot) muss mit der entsprechenden Taste (Rot) beantwortet werden.*

### 3.3.2.2 Gemessene Parameter

Als „richtig“ wird eine Reaktion gezählt, wenn sie adäquat ist und innerhalb der Darbietungszeit des aktuellen oder des folgenden, aber noch nicht beantworteten Reizes liegt. Es wird pro Reiz nur eine richtige Antwort gezählt, daher ist die Summe der als richtig gezählten Reaktionen immer kleiner oder gleich der Summe der dargebotenen Reize. Die „Anzahl der ausgelassenen Reize“ entsprechen der Summe der nicht beantworteten Reize, „Falsch“ ist jede nicht richtige Reaktion. Es werden alle falschen Reaktionen gezählt. Somit ist die Summe der als „Falsch“ gezählten Reaktion nach oben hin nicht begrenzt. Der „Median der Reaktionszeit“ ist die Zeitspanne zwischen Beginn der Darbietung eines Reizes und Betätigung einer Taste in Sekunden. Die „Anzahl der bearbeiteten Reize“ gibt Auskunft über die vorgegebenen Reize. Je

höher das Arbeitstempo des Probanden ist, desto kürzer ist die Darbietungsdauer der Reize und desto höher ist dieser Wert.

### **3.3.3 Profile of Mood States (POMS)**

Testautoren: D. M. McNair, M. Lorr, L. F. Droppleman; Deutsch: B. Biehl, S. Dangel, A. Reiser, © 2004 Dr. G. Schuhfried GmbH

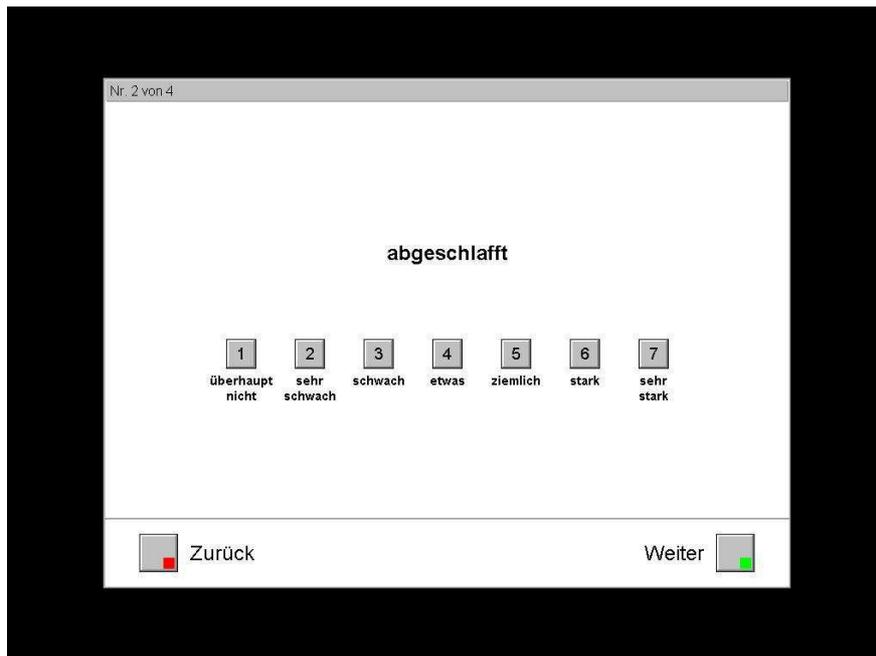
Der Profile of Mood States Test ist ein Verfahren zur Erfassung der emotionalen Befindlichkeit (Grulke *et al.* 2006). Anwendungsbereiche sind die klinische Psychologie, Psychotherapie und Psychopharmakologie. Die ursprüngliche Version entstand 1957 in San Diego (USA).

#### **3.3.3.1 Ablauf**

Anhand einer Liste von Adjektiven werden dem Patienten insgesamt 35 Items (Adjektive) nacheinander auf dem Bildschirm angeboten, die der Proband mit einem siebenstufigen Bewertungssystem (absolute Zustimmung – absolute Ablehnung) beurteilt. Die Adjektive sind folgenden Bereichen zugeordnet:

- **„Niedergeschlagenheit“** (depressive Stimmung, Minderwertigkeit, Hilflosigkeit, Verzweiflung, Entmutigung),
- **„Müdigkeit“** (Lustlosigkeit, Trägheit),
- **„Tatendrang“** (Aktivität, Lebhaftigkeit, Fröhlichkeit),
- **„Missmut“** (schlechte Laune, Gereiztheit, Zorn, Aggression)

Eine einmalige Korrektur und das Überspringen von Items sind gestattet; übersprungene Items werden am Ende des Tests noch einmal dargeboten, können allerdings wiederum unbeantwortet bleiben. Für jeden Bereich werden Rohwert, prozentualer Anteil am maximal erreichbaren Wert und die Bearbeitungszeit angegeben.

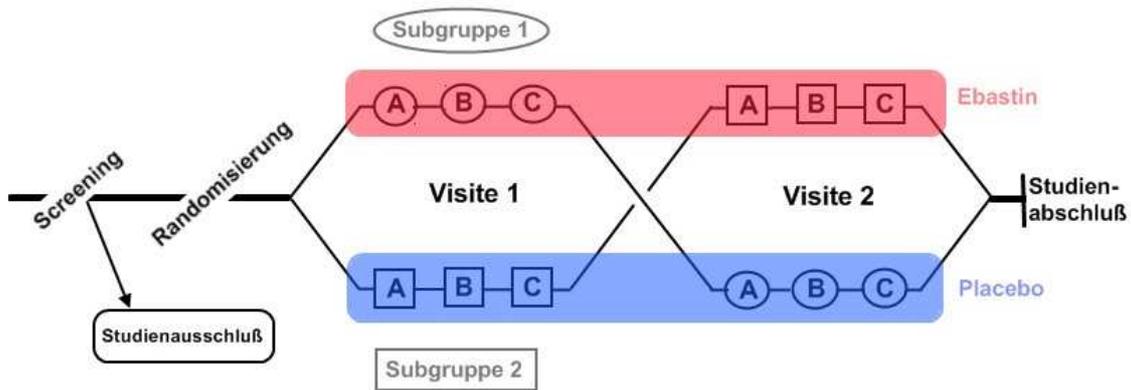


**Abb. 8: Beispielbild des Profile of Moods States (POMS) während des Testens**

## **3.4 Studienablauf**

### **3.4.1 Studiendesign**

Es handelt sich um eine Phase III Studie, die monozentrisch, doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert und im cross-over-Design nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Die Studiendurchführung fand ausnahmslos im Allergie-Centrum-Charité (ACC) statt. Nach einem Screening auf Eignung zur Studienteilnahme wurden die Probanden in die Studie eingeschlossen und durchliefen die komplette Prüfphase, die aus zwei, zeitlich voneinander getrennten Treffen (Visite 1 und Visite 2) bestand. Alle Patienten führten eine Visite nach Ebastin-Gabe und eine Visite nach Placebo-Gabe durch; die Applikationsreihenfolge wurde für jeden Patienten zufällig festgelegt (randomisiert) und war weder dem Patienten noch dem Prüfarzt bekannt (doppelt-blind). Beide Visiten liefen gleichförmig ab und bestanden aus drei Testbatterien psychometrischer Tests (A, B, C). Die Studienmedikation wurde 10 Stunden (+/- 2 Stunden) vor Beginn der ersten Testbatterie von den Probanden eingenommen. Bei jeder Visite und bei Studienabschluß wurde jeder Patient auf eventuelle Protokollverstöße hin überprüft.



**Abb. 9: Studiedesign**

Die Abbildung zeigt den zeitlichen Ablauf der Studie. Testbatterien sind mit A B C bezeichnet und entsprechend der Medikation nach der sie durchgeführt wurden farbig unterlegt: Rot für Ebastin, Blau für Placebo. Zwischen der 1. und 2. Visite wurde auf eine „Wash-out“-Zeit von mind. 7 Tagen geachtet.

### 3.4.2 Screening

Jedem Probanden wurde nach einer ausgiebigen Aufklärung anhand einer schriftlichen Studienbeschreibung (Anhang) ausreichend Zeit gegeben, Fragen zu stellen, bevor er seine schriftliche Einwilligung (Anhang) erteilte. Es folgte eine ausführliche Anamnese inklusive der Dokumentation von Vorerkrankungen und aktuell eingenommenen Medikamenten, eine Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine eingehende körperliche Untersuchung. Bei allen Patienten wurde die Induzierbarkeit der Physikalischen Urtikaria mittels einer lokalen Provokation getestet. Gemäß der Urtikariaform wurde bei Kälteurtikaria (KU) mit einem Kältepack (fünf Minuten bei 4°C) oder bei einer Urticaria factitia (UF) mit einem Dermographen provoziert. Im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen des Ebastins und zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder bisher nicht bekannter Erkrankungen wurden bei jedem Patienten folgende Untersuchungen durchgeführt:

- ein Elektrokardiogramm,
- eine Blutentnahme (alkalische Phosphatase, Transaminasen, Gammaglutamyltranspeptidase, Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Kreatinin, Differentialblutbild),
- ein Schwangerschaftstest mittels beta-HCG-Nachweis im Urin bei Frauen im gebärfähigem Alter.

Alle Daten wurden in standardisierter Form im „Case Report Form“ (CRF) niedergeschrieben (Anhang). Wurden alle Einschlusskriterien bejaht und alle Ausschlusskriterien verneint, erhielt der Patient eine Screeningnummer zur vorläufigen Identifizierung zugeteilt. Ein Termin für die erste Testreihe (Visit 1) wurde in mindestens achttägigem Abstand vereinbart. Termin und Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme (10 +/-2 Stunden vor der Visite) wurden dem Patienten schriftlich mitgegeben. Nach Eintreffen der Laborergebnisse und Durchsicht auf deren Unbedenklichkeit durch den Prüfarzt wurde der Patient in die Studie eingeschlossen. Die Screeningnummer wurde jetzt durch die niedrigste noch unvergebene Randomnummer ersetzt und das der Randomnummer entsprechende Medikamentenpäckchen für die erste Visite (Visit 1) wurde per Post an den Patienten gesandt.

### **3.4.3 Prüfphase, Ablauf der Visiten 1 und 2**

Die Prüfphase wurde in zwei Etappen unterteilt, der ersten Visite (V1) und der zweiten Visite (V2). Um die Probanden nicht zu beeinflussen, wurden beide Visiten identisch organisiert:

- Begrüßung
- Überprüfung der Compliance des Probanden (nach CRF),
  - ob die Prüfmedikation 10 Stunden vorher eingenommen (Toleranz von +/- 2 Stunden) wurde,
  - ob seit dem Screening keine nach dem Prüfprotokoll ausgeschlossenen Medikamente eingenommen wurden,
  - ob die Bereitschaft zur Teilnahme weiterhin besteht.
- Feststellen von Neuerkrankungen und unerwünschten Ereignissen seit dem Screening bzw. der letzten Visite
- Eingabe der Patientendaten in die Personendaten-Maske des Wiener Testsystems zur späteren fehlerfreien Zuordnung der Testergebnisse
- Bearbeiten der Testbatterien

**Abb. 10: Datenmaske des „Wiener Testsystems“ (WTS)**

*Festgehalten werden Randomnummer, Visit-Nummer (V1, V2) Testbatteriebezeichnung (A, B oder C), Geburtsdatum, Geschlecht und Bildungsgrad (1= keine Ausbildung, 2= Hauptschulabschluss, 3= abgeschlossene Ausbildung, 4= Abitur, 5= abgeschlossene Hochschulausbildung).*

**3.4.4 Bearbeiten der Testbatterien**

Zur Testung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde bei jeder Visite von den Probanden drei Testbatterien bearbeitet. Eine Testbatterie setzte sich aus dem Differentiellen Aufmerksamkeitstest (DAKT), dem Wiener Determinationstest (DT) und der deutschen Version des Profile-of-Mood-States Test (POMS) zusammen (Tab. 4). Die erste Testbatterie (A) diente der Übung, der Proband sollte mit dem Testsystem vertraut gemacht werden, um einen Übungseffekt auf die folgenden Testungen zu vermeiden. Da beim POMS kein Übungseffekt zu erwarten war, wurde in der Testbatterie A auf die Durchführung verzichtet. Die bei der zweiten Testbatterie (B) erzielte Leistung wurde als Basisleistung (baseline) des Probanden definiert. 15 Minuten vor der Bearbeitung der dritten Testbatterie (C) wurde, gemäß der bestehenden Urtikariaform, die Induktion urtikarieller Symptome vorgenommen und deren Ausmaß nach zehn Minuten auf dem Patientenbogen (Case Report Form, CRF) dokumentiert. Die Testbatterie C wurde somit unter Einfluss der urtikariellen Symptomatik bearbeitet (Tab. 4, Abb. 13).

**Tab. 4: Ablauf einer Visite und Zusammenstellung der durchgeführten Testbatterien**

<b>Testbatterie A</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. DAKT</li> <li>2. DT</li> </ol>
<b>30 Minuten Pause</b>	
<b>Testbatterie B</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. DAKT</li> <li>2. DT</li> <li>3. POMS</li> </ol>
<b>30 Minuten Pause</b>	
<b>Induktion                      urtikarieller                      Symptome</b> (klinische Beurteilung nach 10 min.)	
<b>Testbatterie C</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. DAKT</li> <li>2. DT</li> <li>3. POMS</li> </ol>

*DAKT = Differentieller Aufmerksamkeitstest; DT = Wiener Determinationstest; POMS = deutsche Version des Profile of Moods States Test*

Um eine möglichst große Gleichwertigkeit bezüglich der Erläuterung der Tests zu erreichen, wurde auf eine verbale Erklärung seitens des Testleiters verzichtet. Den einzelnen Tests waren stattdessen zur Einführung kurze Erklärungs- und Übungssequenzen vorgeschaltet. Bei der dritten Testbatterie (C) wurde von einer nochmaligen Wiederholung der Einführungssequenzen abgesehen, da davon auszugehen war, dass die Probanden die Tests nach zwei aufeinander folgenden Durchführungen beherrschten. Die Bearbeitungszeit einer Testbatterie betrug 30 Minuten, individuelle Unterschiede waren hier auf Grund der nicht zeitlimitierten Einführung möglich. Halb-stündige Erholungspausen zwischen den Testbatterien sollten einem Ermüdungseffekt entgegen wirkten.

### **3.4.5 Nachbeobachtungen**

Eine Nachbeobachtung erfolgte bei den regulären Terminen der Patienten in der Urtikaria-Sprechstunde (USS) im Allergie-Centrum-Charité (ACC).

### 3.5 Standardisierte Induktion der urtikariellen Symptome

Die Induktion wurde bei allen Patienten auf der Haut der beiden Unterarminnenseiten vorgenommen, wobei immer ein Areal von etwa 20 cm Länge und - beide Unterarme zusammengenommen - etwa 20 cm Breite markiert und provoziert wurde. Die Provokationsart war von der Form der Urtikaria abhängig: Im Falle einer Kälteurtikaria (KU) wurden 4°C kalte Kältepacks (Abb. 11) fünf Minuten auf das Areal aufgelegt.

Im Falle einer Urticaria factitia (UF) fand eine standardisierte Provokation (Pasricha JS 1985 ) des gesamten Areals mit einem Dermographen statt (Abb. 12).



Abb. 11: Induktion einer Kälteurtikaria (ACU) mit Hilfe von Kältepacks



Abb. 12: Dermograph zur standardisierten Provokation einer Urticaria factitia (UF)

## **3.6 Zielkriterien**

### **3.6.1 Hauptzielkriterium**

Die Hauptzielkriterien waren die Änderung der Wahrnehmungsschnelligkeit und der Wahrnehmungsgenauigkeit des Probanden nach einer Provokation urtikarieller Symptome im Vergleich zu der vor der Provokation evaluierten Basisleistung (baseline). Diese Parameter wurden mit dem Differentiellen Aufmerksamkeitstest (DAKT) zuverlässig und valide erfasst (Moosbrugger 2006). Wahrnehmungsschnelligkeit und Wahrnehmungsgenauigkeit sind Basiselemente der Aufmerksamkeit (Reulecke 1999). Aufmerksamkeit ist eine Voraussetzung für kognitive Leistungsfähigkeit (Amelang *et al.* 2002; Bartenwerfer 1983; Heubrock und Petermann 2001; Moosbrugger 2006).

### **3.6.2 Nebenzielkriterien**

Nebenzielkriterien waren die:

- Änderung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit nach Provokation urtikarieller Symptome. Die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit der Probanden wurde mit dem Wiener Determinationstest (DT) gemessen (Zimmermann 2002).
- Änderung der emotionalen Befindlichkeit nach Provokation urtikarieller Symptome. Die Änderung der emotionalen Befindlichkeit wurde mit dem Profile of Mood States Test (POMS) überprüft (Gulke *et al.* 2006).
- Klinische Beurteilung der Urtikariasymptome nach Provokation urtikarieller Symptome. Die klinische Beurteilung der induzierten Urtikariasymptome erfolgte mittels einer modifizierten Version des als Goldstandard geltenden Urticaria Activity Score nach Greaves (Zuberbier *et al.* 2006a).
- Evaluation der subjektiven Beschwerden der Patienten nach Provokation urtikarieller Symptome. Die Beurteilung der subjektiven Beschwerden der Patienten nach Provokation wurde mit Hilfe 4-Item-Likert-Skala durchgeführt.

### 3.6.3 Messungen der Zielkriterien

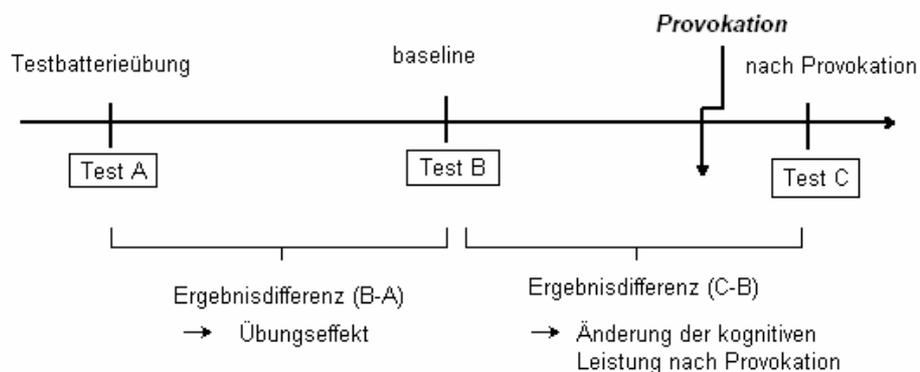
#### 3.6.3.1 Psychometrische Tests

Die Ergebnisdifferenz zwischen der - zu Übungszwecken durchgeführten - ersten Testbatterie (Test A) und der zweiten Testbatterie (Test B) wurde auf den Effekt der Übung zurückgeführt.

- Ergebnisdifferenz Testbatterie A und Testbatterie B (Test B minus Test A) wurde als „Übungseffekt“ bezeichnet (Abb. 13)

Die erzielte Leistung in der Testbatterie B (Test B) wurde als Basisleistung des Probanden (baseline) angenommen. Die Ergebnisdifferenz zwischen der ermittelten Basisleistung (baseline) und der nach Provokation bearbeiteten Testbatterie C (Test C) wurde auf den Effekt der Provokation zurückgeführt.

- Ergebnisdifferenz Testbatterie B und Testbatterie C (Test C minus Test B) wurde als „Änderung der kognitiven Leistung“ nach Provokation bezeichnet (Abb. 13)



**Abb. 13: Ablauf einer Visite**

Testung der kognitiven Leistung mittels dreimalig wiederholter Testbatterie (Test A, B, C). Aus den Ergebnisdifferenzen ergeben sich die als „Übungseffekt“ (B-A) und als „Änderung der kognitiven Leistung“ (C-B) bezeichneten Werte. Der Ablauf von Visit 1 und Visit 2 ist identisch.

### **3.6.3.2 Urtikariasymptomatik**

Mit dem modifizierten „Urticaria Aktivitäts Score“ wurde bei den Patienten 10 Minuten nach Induktion urtikarieller Symptome folgende Reaktionen beurteilt:

- die Quaddeln,
  - Auftreten (Ja / Nein),
  - Anzahl (konfluierend, <10, 10-50, >50),
  - Größe (<1cm, 1-3cm, >3cm, 20x20cm)
  
- das Erythem,
  - Auftreten (Ja / Nein),
  - Anzahl (konfluierend, <10, 10-50, >50),
  - Größe (<1cm, 1-3cm, >3cm, 20x20cm)
  
- der Juckreiz,
  - Auftreten (Ja/ Nein),
  - Intensität (leicht, mittel, stark)
  
- das Brennen.
  - Auftreten (Ja/ Nein),
  - Intensität (leicht, mittel, stark)

Mit einer 4-Item-Likert-Skala wurde von den Patienten 10 Minuten nach Induktion urtikarieller Symptome die subjektiven Beschwerden beurteilt:

- keine (1)
- geringe (2)
- starke (3)
- maximale (4)

## **3.7 Randomisierung und Verblindung**

### **3.7.1 Randomisierung**

Die Randomisierung erfolgte vor Studienbeginn in der statistischen Abteilung von Almirall-Spanien. Da es sich um eine Cross-Over-Studie handelte und alle Patienten sowohl Verum als auch Placebo verabreicht bekamen, bezog sich die Randomisierung nur auf die Reihenfolge der Applikation. Jeder Randomnummer wurde zufällig eine Applikationsreihenfolge zugeteilt, wobei das Verhältnis der Patientengruppe, die Ebastin bei der ersten Visite und Placebo bei der zweiten Visite eingenommen hatten und der Patientengruppe, die Placebo bei der ersten Visite und Ebastin bei der zweiten Visite eingenommen hatten, 1:1 betrug. Die Randomnummern wurden den Patienten in der Reihenfolge ihrer Aufnahme in die Studie zugeordnet (der erste Patient bekam Nr.1, der zweite Patient Nr. 2, etc.). Die durch die Randomnummer festgelegte Applikationsreihenfolge war der Ettikettierung nicht zu entnehmen.

### **3.7.2 Verblindung**

Es handelte sich um eine doppelt-blinde Studie. Daher war es weder für den Prüfarzt noch für den Patienten ersichtlich, ob Verum oder Placebo appliziert wurde. Beide glichen sich in Aussehen und Geschmack und waren identisch verpackt.

### **3.7.3 Entblindung/ Notfallkuverte**

Notfallkuverte, denen die zweifelsfreie Zuordnung der applizierten Medikamente zu entnehmen war, lagerten über den gesamten Studienzeitraum versiegelt im Prüfzentrum. Das Öffnen eines Kuverts war Nottfallsituationen vorbehalten und führte zu einem sofortigen Studienausschluß des entsprechenden Probanden. In diesem Falle musste der Sponsor innerhalb von 24 Stunden informiert werden und innerhalb von fünf Werktagen eine schriftliche Begründung erhalten. Die Gründe für die Entblindung mußten im Patientenbogen (Case Report Form, CRF) vermerkt werden. Die Entblindungsliste lagerte in der Zentrale von Almirall Prodesfarma S.A. und wurde erst nach Schließung der Studien-Datenbank an das Koordinierungszentrum für klinische Studien der Charité (KKS) übergeben.

## **3.8 Unerwünschte Ereignisse**

### **3.8.1 Definition**

Jedes medizinische Ereignis, das einem in die Studie eingeschlossenen Probanden, der mindestens einmal im Rahmen der Studie die Studienmedikation erhalten hatte, widerfuhr, wurde als unerwünschtes Ereignis (Adverse Event, AE) gewertet. Dies konnte jede ungewollte Reaktion sowie eine Verschlechterung vorbestehender Beschwerden oder pathologische Laborparameter sein. Ein Zusammenhang mit der applizierten Prüfmedikation war nicht notwendig. Als Schweres Unerwartetes Ereignis (Serious Adverse Event, SAE) wurde jede medizinische Erscheinung betrachtet, die:

- tödlich oder lebensbedrohlich war,
- eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machte,
- zu erheblichen oder bleibenden Schäden führte,
- zu Invalidität führte,
- bei schwangeren Probandinnen zu angeborenen Missbildungen oder Geburtsfehlern des Kindes führte
- jede andere medizinische Erscheinung, die den Patienten gefährden könnte oder einer Intervention bedurfte, um die aufgeführten Ereignisse zu verhindern.

### **3.8.2 Beurteilung des Schweregrades und Dokumentation**

Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden im Patientenbogen (Case Report Form, CRF) vermerkt (Anhang). Der Schweregrad wurde wie folgt definiert:

- Leicht:  
Symptome werden vom Patient bemerkt aber toleriert.
- Mäßig:  
Symptome beeinträchtigen die gewohnten Tätigkeiten des Patienten.
- Schwer:  
Patient kann seinen gewohnten Tätigkeiten nicht mehr nachgehen.

### **3.8.3 Beurteilung des Kausalzusammenhanges**

Der Zusammenhang eines unerwünschten Ereignisses (AE) mit der Prüfmedikation wurde von dem Prüfarzt beurteilt und eingeteilt in:

- wahrscheinlich,  
wenn ein zeitlicher oder pharmakologischer Zusammenhang gegeben ist, wenn frühere Meldungen ähnlicher Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation bestehen oder in Ermangelung plausibler alternativer Erklärungen oder bei Symptombesserung nach Studienabbruch.
- möglich,  
wenn ein möglicher zeitlicher und pharmakologischer Zusammenhang besteht, aber die Informationen nicht für die Kategorie „wahrscheinlich“ ausreichen.
- unwahrscheinlich,  
wenn ausreichend Informationen bestehen, die einen Zusammenhang ausschließen, vor allem bei Bestehen plausibler alternativer Erklärungen und bei keinen Vorliegen früherer Meldungen über ähnliche Ereignisse im Zusammenhang mit der Prüfmedikation
- nicht beurteilbar,  
wenn die zu Verfügung stehende Informationen nicht ausreichen, um eine Beurteilung des Kausalzusammenhanges durchzuführen.

### **3.8.4 Maßnahmen bei Unerwarteten Ereignissen und schweren Unerwarteten Ereignissen**

Die Behandlung leichter und mäßiger unerwünschter Ereignisse (AE) lag im Ermessen des Prüfarztes; übliche Medikamente waren ihm im Prüfzentrum zugänglich. Bei Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (SAE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben, wenn der Patient nicht angemessen behandelt werden konnte, ohne die applizierte Medikation zu kennen. Zu diesem Zweck befanden sich über den Zeitraum der Studie im Prüfzentrum versiegelte Notfallkuverte, durch die eine klare Zuordnung der applizierten Medikation möglich war. AEs und SAEs wurden im Patientenbogen (Case Report Form, CRF) dokumentiert (Anhang), dem Sponsor mitgeteilt und bis zu ihrer völligen Ausheilung weiter beobachtet. Der Prüfarzt war

auch dafür verantwortlich, eine weiterführende Behandlung sicherzustellen und neue Informationen im CRF zu vermerken und dem Sponsor zu melden.

### **3.9 Studienausschluss und Abbruch**

Die Studie konnte vom Patienten zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen und ohne Inkaufnahme von Nachteilen abgebrochen werden. Von der Studie ausgeschlossen wurde ein Proband bei Auftreten eines „Schweren Unerwarteten Ereignisses“ oder bei mangelnder Compliance.

### **3.10 Statistische Auswertung und Datenmanagement**

Nach Schließung der Datenbank und Erhalt der Entblindungsliste wurde die Auswertung von der Division of Evidence Based Medicine der Charité (dEBM) vorgenommen. Die statistische Analyse wurde mittels SPSS® für Windows™ (Version 13.0.1) und MS Excel für Windows durchgeführt.

#### **3.10.1 Auswertungspopulationen**

Die Intention-to-treat Population (ITT) bestand aus

- allen Patienten, die in die Studie aufgenommenen wurden.

In die per-protokoll-population fanden nur Patienten Eingang, die

- die Studie regelrecht abgeschlossen haben und
- nicht als Protokollverletzer galten

Eine Safety-Analyse wurde für alle Patienten durchgeführt, die

- mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben und
- auf Grund eines Unerwünschten oder Schweren Unerwünschten Ereignisses von der Studie ausgeschlossen wurden.

#### **3.10.2 Statistische Methoden**

Die Auswertung der Hauptzielkriterien „Änderung der Wahrnehmungsschnelligkeit“ und „Änderung der Wahrnehmungsgenauigkeit“ im Differentiellen Aufmerksamkeits-test (DAKT) erfolgten mit einem T-Test für unabhängige Stichproben, da auf Grund des Cross-over-Designs hinsichtlich der Testerfahrung ein Ungleichgewicht zwischen

den Probanden bestand: ein Teil der Probanden hatte bei der ersten Visite (V1) - mit noch geringer Testerfahrung - die Tests unter Ebastin bearbeitet, der andere Teil hatte die Tests unter Ebastin erst bei der zweiten Visite (V2) - mit einer nunmehr höheren Testerfahrung – zu bearbeiten. Eine zusätzliche Analyse sollte Aufschluss über eventuelle Auswirkungen der abweichenden Testerfahrung der Probanden bei der Applikation der Studienmedikation geben. Zu diesem Zweck wurde das Auswertungskollektiv in zwei Subgruppen unterteilt:

- **Subgruppe 1** bestand aus Patienten, die vor der ersten Visite (V1) Ebastin und vor der zweiten Visite (V2) Placebo einnahmen.
- **Subgruppe 2** bestand aus Patienten, die vor der ersten Visite (V1) Placebo und vor der zweiten Visite (V2) Ebastin einnahmen.

Die Analyse innerhalb der Subgruppen erfolgte mit einem T-Test für abhängige Stichproben. Eine Analyse aufgeteilt nach Subgruppen wurde für die Nebenzielkriterien nicht vorgenommen. Bei der Auswertung des Wiener Determinationstest (DT) und des Profil of Moods States Test (POMS) wurde zur Qualitätssicherung ein Homogenitätstest der vor der Provokation erreichten Ergebnisse durchgeführt. Für die Auswertung der Änderung der Urtikaria-Symptomatik war dies nicht notwendig. Die Sicherheit von Ebastin wurde anhand des Auftretens von „Unerwünschten Ereignissen“ beurteilt.

### **3.10.3 Datenmanagement**

Für die Dokumentation der Patientendaten standen Patientenbögen (case report form, CRF) für Screening, Prüfphase und Studienabschluss zur Verfügung (Anhang). Es wurden Identifikationsnummer, erfolgte Aufklärung und schriftliche Einwilligung, demographische Daten, Anamnese, klinische Untersuchung, aktuelle Medikamenteneinnahme, unerwartete Ereignisse sowie Ergebnisse der Tests erfasst. Alle Daten wurden in eine von der Division of Evidence Based Medicine der Charité (dEBM) erstellten projektspezifischen Datenbank eingetragen. Um Fehler zu vermeiden, wurde der Eintrag doppelt und von zwei unterschiedlichen Personen vorgenommen. Das dEBM führte eine Überprüfung auf Plausibilität, „Fehlende Daten“ (missing data) und auf Widersprüche durch. Die Datenbank war Grundlage der statistischen Auswertung der Studie. Alle Daten wurden im Prüfzentrum sicher archiviert.

### **3.10.4 Qualitätssicherung**

Der Sponsor Almirall Prodesfarma SA. unterstützte die Durchführung der Studie im Sinne ICH/GCP-Richtlinien, für deren Einhaltung er verantwortlich war. Zur Überwachung der Protokolleinhaltung und Validität der Studie gemäß ICH/GCP-Richtlinien wurde von dem Sponsor ein Studien-Monitor des Koordinierungszentrums für klinische Studien der Charité (KKS) beauftragt. Nach Inspektion des Prüfzentrums und Sicherstellung, dass den Anforderungen der klinischen Prüfung genüge getan ist, hatte der Monitor folgende Aufgaben:

- den Prüfarzt und das Studienpersonal in die klinischen Prüfung einzuweisen,
- die Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität hin zu überprüfen,
- einen Abgleich mit den Originaldaten durchzuführen und
- die Studienmedikation und deren Lagerung zu kontrollieren.

Der Monitor hatte Zugang zu allen die Studie betreffenden Patientendaten und behandelte diese streng vertraulich. Die Patienten waren über diesen Umstand informiert.

### **3.11 Ethische und rechtliche Aspekte**

Die Studie wurde durchgeführt in Übereinstimmung mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki (Edinburgh, Schottland Oktober 2000), den ICH-GCP-Richtlinien zur „Guten Klinischen Praxis“ (17.01.1997), den Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes in der Neufassung von 29.08.2005, den „Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln“ des BMG sowie gemäß den Standardarbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures, SOPs) des Allergie-Centrum-Charité (ACC), der Division of Evidence Based Medicine der Charité (dEBM) und des beauftragten Monitors des Koordinierungszentrums für Klinische Studien der Charité (KKS).

#### **3.11.1 Anmeldung der Studie**

Die Studie wurde bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter der EudraCT-Nummer 2005-002582-37 registriert. Der Prüfplan wurde der zuständigen Ethikkommission zur Beratung vorgelegt und unter der Nummer 3005-016-04 genehmigt. Nach § 40 Abs. 1 Nr. 6 AMG wurden die Prüfungsprotokolle der klinischen Prüfung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vorgelegt

und gemäß § 67 Abs. 1 und 3 AMG und § 12 Abs. 1-3 GCP-V wurde die Studie bei der zuständigen Landesbehörde angezeigt.

### **3.11.2 Patienteninformation und Einverständniserklärung**

Vor Beginn der Studie wurde jeder Patient über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie in einer ihm verständlichen Form aufgeklärt. Nach Aushändigung einer Kurzbeschreibung (Anhang) der Studie, in der auch auf die mit der Studie verbundenen Unannehmlichkeiten und Risiken eingegangen wurde, musste jeder Patient seine schriftliche Einwilligung (Anhang) zur Teilnahme an der Studie erteilen. Jedem Patienten war bewusst, dass er die Studie zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen und ohne Inkaufnahme von Nachteilen abbrechen konnte. Um ein finanzielles Interesse bei den teilnehmenden Patienten auszuschließen, hatten Probanden keinen Anspruch auf eine finanzielle Entschädigung; Fahrtkosten wurden erstattet.

### **3.11.3 Patientenversicherung**

Entsprechend des Deutschen Arzneimittelgesetzes (AGM) § 40 Abs. 1 Nr. 8 und Abs. 3 bestand für die Folgen der durchgeführten Prüfungen (inklusive Todesfall) eine Probandenversicherung durch den Gerling-Konzern, Allgemeine Versicherungs AG, GIS/Liability, Gereonshof 8, 50597 Köln, mit einer Einzeldeckung von 500.000,- € und einem Gesamtdeckungsumfang von 50 Millionen €.

### **3.11.4 Vertraulichkeit**

Alle Dokumentationen wurden streng vertraulich behandelt. Alle Patientendaten wurden während Dokumentation, Dateneingabe und Auswertung der Studie nur in pseudonymisierter Form verwendet. Namen und personenbezogene Daten unterlagen den Bestimmungen des Datenschutzes.

### **3.11.5 Finanzierung**

Kosten für die klinische Prüfung, Bereitstellung und Verpackung der Studienmedikation wurden von dem Sponsor Almirall Prodesfarma S.A. übernommen. Das Koordinierungszentrum für klinische Studien (KKS) wurde entsprechend der Leistung vom Allergie-Centrum-Charité (ACC) bezahlt.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patientenkollektiv und Rekrutierung**

Die Rekrutierungsphase und der klinische Teil der Studie liefen zeitgleich von Anfang Januar 2006 bis zum 21. April 2006. („Studiendesign“ Abb. 9)

32 Patienten wurden insgesamt gescreent, zwei Patienten brachen die Studie vor der ersten Visite ab (Widerruf des Einverständnisses; wegen Arbeit verhindert), bei 30 Patienten (94%) erfolgte der Studienabschluss protokollgemäß (Intention-to-treat Population). Eine Patientin wurde im Nachhinein als Protokollverletzerin (Einnahme von Ebastel während des Studienzeitraumes) ausgeschlossen. Somit bestand die Studienpopulation (Per-Protocol Population) aus 29 Patienten (n=29). Auf Grund des Cross-Over-Designs befanden sich 29 Patienten in der Verumgruppe und 29 Patienten in der Placebogruppe. Ausnahmslos wurden alle Einschlusskriterien mit „Ja“ und alle Ausschlusskriterien mit „Nein“ beantwortet.

Die sehr unterschiedlichen zeitlichen Abstände (5 bis 49 Tage) zwischen Screening und Visiten sind aus organisatorischen Gründen wie auch aus der Berücksichtigung persönlicher und beruflicher Zeitplanung der Patienten entstanden und vom Protokoll gedeckt. Da die Tabletteneinnahme jedoch immer zu einem genau definierten Zeitpunkt einmalig vor den Visiten erfolgte und die wash-out-Zeiten von mindestens 8 Tagen bei allen Patienten eingehalten wurden, ist die statistische Beurteilung der Wirksamkeit nicht beeinträchtigt

#### **4.1.1 Demographie**

Für die Studie wurden 25 Frauen und 7 Männern im Alter zwischen 19 und 70 Jahren gescreent und randomisiert. In das ITT-Kollektiv fanden 23 weibliche und 6 männliche Patienten Eingang, die per Randomliste zufällig den zwei Untergruppen (Subgruppe1 ; Subgruppe2) zugeteilt wurden. Einziger Unterschied der Subgruppen bestand in der zeitlichen Reihenfolge der Applikation der Studienmedikation (Subgruppe1: Ebastin/Placebo; Subgruppe2: Placebo/Ebastin; Tab. 9). Das Alter betrug im Durchschnitt 45,61 Jahre (Tab. 5).

**Tab. 5: Demographische Daten der Studiengruppen (Subgruppen)**

	Subgruppe 1	Subgruppe 2	Gesamte Kohorte
<b>Anzahl</b>	N = 15	N = 14	N = 29
<b>Mittleres Alter</b>	50,20	40,07	45,61
<b>weiblich</b>	10	13	23
<b>männlich</b>	5	1	6

#### 4.1.2 Körperliche Untersuchung

Das Elektrokardiogramm, die Blutuntersuchung und die zum Zeitpunkt des Screenings sowie bei der Visite 2 durchgeführte körperliche Untersuchung waren bei allen Patienten unauffällig. Mittels einer Urinanalyse (Beta-HCG) wurde bei allen weiblichen Probanden eine Schwangerschaft vor Einschluss in die Studie ausgeschlossen. Körpergröße und Gewicht blieben über den Studienzeitraum unverändert. Blutdruck und Herzfrequenz wiesen leichte Veränderungen im physiologischen Bereich auf (Tab. 6; Tab. 7).

**Tab. 6: Blutdruck und Herzfrequenz der Probanden bei Screening (Scr) und 2. Visite (V2)**

		Minimum		Maximum		Mittelwert	
		Scr	V2	Scr	V2	Scr	V2
<b>Blutdruck in mmHg</b>	<b>systolisch</b>	100	110	140	140	122	123
	<b>diastolisch</b>	65	70	100	100	80	82
<b>Herzfrequenz /min</b>		52	60	81	80	65	68

**Tab. 7: Größe und Gewicht der Probanden**

	Minimum	Maximum	Mittelwert Frauen	Mittelwert Männer
<b>Körpergröße</b>	151 cm	189 cm	166 cm	179 cm
<b>Körpergewicht</b>	52 kg	100 kg	64 kg	90 kg

### 4.1.3 Vorerkrankungen und Begleitmedikation

Die Begleitmedikation der teilnehmenden Patienten wurde, entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien, während der Studie beibehalten. Im Studienzeitraum wies kein Patient aktive Begleiterkrankungen auf, die die Testdurchführung beeinträchtigt hätten. Auch die in zwei Fällen angegebene Psoriasis capitis war nicht aktiv oder mit Pruritus vergesellschaftet. Insgesamt war anamnestisch bei 9,4% der Probanden dermatologische Vorerkrankung zu erfassen. Das Patientenkollektiv zeigte eine bemerkenswert hohe Rate von Sensibilisierungen von 62,5%, die jedoch nur anamnestisch ermittelt und nicht überprüft wurde. Genauere Aufschlüsselung ist der nachgestellten Tabelle zu entnehmen. Weiterhin wiesen 12,5% der Patienten Vorerkrankungen im Bereich der Sinnesorgane oder des muskuloskeletalen Systems auf, 9,4% kardiovaskuläre, gastrointestinale, hämatologische, urogenitale, psychiatrische oder die Atemwege betreffende Erkrankungen, 21,9% endokrinologische und 3,1% Krankheiten im Bereich des Nervensystems auf (Tab. 8), wobei weder die Vorerkrankungen noch aktuelle Behandlungsmethoden im Konflikt mit der durchgeführten Studie standen.

**Tab. 8: Anamnestisch erfasste Vorerkrankungen der Probanden**

Betroffene Organsysteme	Häufigkeit	Bekannte Vorerkrankung
Erkrankungen der Sinnesorgane	1	Glaukom
	1	Hörgerät
	1	Katarakt, operiert
	1	Tinnitus
Erkrankungen des Nervensystem	1	Polyneuropathie der unteren Extremität
Kardiovaskuläre Erkrankungen	2	Hypertonus
	1	Z.n. Varizenstripping
Atemwegserkrankungen	1	COPD bei Z.n. Lobektomie
	1	V.a. Asthma
Gastrointestinale Erkrankungen	1	Reizdarmsyndrom
	1	Ösophagealer Reflux

	1	Z.n. Ulcus ventriculi
	1	Z.n. Helicobacter pylori -Eradikation
	1	Laktoseintoleranz
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	4	Hypothyreose
	2	Thyroidea nodularis in Behandlung
	1	Z.n. Strumektomie
<b>Erkrankungen des Urogenitalsystems</b>	1	Z.n. Nephrolithiasis
	1	Z.n. Hysterektomie
<b>Muskuloskeletale Erkrankungen</b>	1	Z.n. Lendenwirbelsäulen-Trauma
	2	Z.n. Meniskusläsion
	1	rezidivierende Schmerzen unklarer Genese
<b>Hämatologische Erkrankungen</b>	1	Z.n. Eisenmangel-Anämie
	1	Z.n. Phlebothrombose
	1	Protein-C-Mangel
<b>Hauterkrankungen außer Urtikaria</b>	2	Psoriasis capitis
	1	Rosacea
	1	Pigmentstörungen
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	2	Dysthymia
<b>Allergien</b>	4	Nickel
	8	Pollen
	2	jodhaltiges Röntgenkontrastmittel
	1	V.a. Sesam
	3	Hymenoptera
	1	Geräucherte Nahrungsmittel
	2	Diverse Obst- und Gemüsesorten
	4	Hausstaubmilbe
	1	Konservierungsstoffe
	1	Latex
	1	Nüsse
	2	Betalaktamantibiotika

	3	Tierhaare
	1	Schimmelpilze
	1	Waschmittel

*In der Tabelle sind die Vorerkrankungen der Probanden nach Organsystem geordnet, die Anzahl der Nennung ist unter Häufigkeit aufgeführt, wobei ein Patient mehrere Vorerkrankungen aufweisen kann. Abkürzungen: Z.n. (Zustand nach) V.a. (Verdacht auf).*

#### **4.1.4 Unerwartete Ereignisse und Neuerkrankungen**

Bei zwei Patientinnen traten zwischen Screening und erster Visite (V1) Neuerkrankungen auf: Ein Fall von Lumbago sowie eine Panikstörung. Dies hinderte die beiden Patienten jedoch nicht daran, nach Konsultation fachärztlicher Hilfe, weiterhin an der Studie teilzunehmen. Es traten keine weiteren unerwarteten Ereignisse auf.

#### **4.1.5 Compliance Visite 1 und 2**

Zu Beginn der beiden Visiten (V1, V2) wurde die Patientencompliance anhand eines Fragebogens überprüft. Alle zu diesen Zeitpunkten in die Studie eingeschlossenen Patienten erwiesen sich bezüglich planmäßiger Einnahme der Studienmedikation sowie Meidung die Studie beeinträchtigender Medikamente als compliant.

### **4.2 Hauptzielkriterium**

Hauptzielkriterium war die Änderung der Parameter „Wahrnehmungsschnelligkeit und Wahrnehmungsgenauigkeit im Differentiellen Aufmerksamkeitstest (DAKT) nach Induktion urtikarieller Symptomatik (Testbatterie C) im Vergleich zur Grundleistung (Testbatterie B  $\cong$  Baseline; „Ablauf einer Visite“ Abb. 13). Ein Trend konnte am Vorzeichen der Ergebnisdifferenzen abgelesen werden: Ein positives Vorzeichen sprach für eine Leistungssteigerung, ein negatives für eine Leistungsminderung. Die Auswertung für die Leistungsunterschiede unter Placebo- und Ebastin-Therapie wurde mit einem zweiseitigen t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt, da es im Rahmen des Cross-over-Designs („Studiendesign“ Abb. 9) zu abweichenden Testerfahrungen der Probanden zum Zeitpunkt der Applikation der Studienmedikation (Ebastin) kam: Subgruppe 1 bearbeitete die Testbatterie unter Ebastin bei der ersten Visite, Subgruppe 2 bearbeitete die Testbatterie unter Ebastin bei der zweiten Visite - mit der Testerfahrung der ersten Visite (Tab. 9).

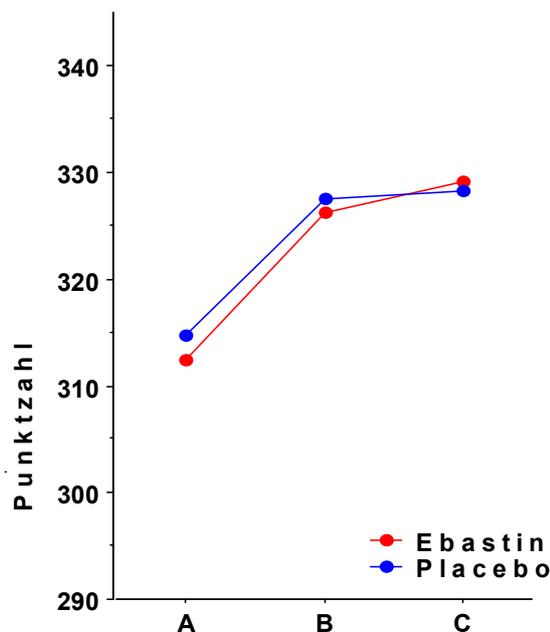
**Tab. 9: Subgruppen nach Medikation und Reihenfolge der Applikation getrennt**

	Subgruppe 1 (n=15)	Subgruppe 2 (n=14)
Visit 1	Ebastin	Placebo
Visit 2	Placebo	Ebastin

Die Analyse innerhalb der Subgruppen erfolgte mit einem zweiseitigen t-Test für gepaarte Stichproben, da es hier keinen unterschiedlichen Trainingseffekt gab. Subgruppe 1 bestand aus 15, Subgruppe 2 aus 14 Probanden.

#### 4.2.1 Änderung der Wahrnehmungsschnelligkeit

Unabhängig von der Medikation war ein deutlicher Anstieg der Wahrnehmungsschnelligkeit von der ersten (A) zur zweiten (B) Bearbeitung der Testbatterie zu erkennen, der sich nach Provokation („Ablauf einer Visite“ Abb. 13) in der dritten Wiederholung (C) deutlich abschwächt (Abb. 14).



**Abb. 14: Änderung der Wahrnehmungsschnelligkeit im DAKT, Ebastin versus Placebo**

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der von den Probanden im DAKT erreichten Punktwerte bei den Testdurchgängen A, B und C. Mit Ebastin behandelte Patienten sind rot, mit Placebo behandelte blau dargestellt.

Der Leistungsanstieg von Test A nach Test B ließ keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,718$ ) zwischen Placebo und Ebastin erkennen (Tab. 10).

**Tab. 10: DAKT, Änderung der Wahrnehmungsschnelligkeit von Testdurchgang A nach B; Ebastin versus Placebo**

	Mittelwert der Ergebnisdifferenz Test A und B	Mittelwertdifferenz Ebastin/ Placebo	Signifikanz (p)
<b>Ebastin</b>	+13,79	0,97	0,718
<b>Placebo</b>	+12,83		

Die anhand der Ergebnisdifferenz der Durchgänge A und B (B-A) ermittelte Leistungsänderung ist für die Testungen nach Ebastin- und nach Placebo-Applikation aufgetragen. Der absolute Unterschied zwischen den Medikationen wird aus der Mittelwertdifferenz ersichtlich, die auf Signifikanz hin geprüft wurde. Die Ergebnisse bei gleicher und ungleicher Varianz sind identisch.

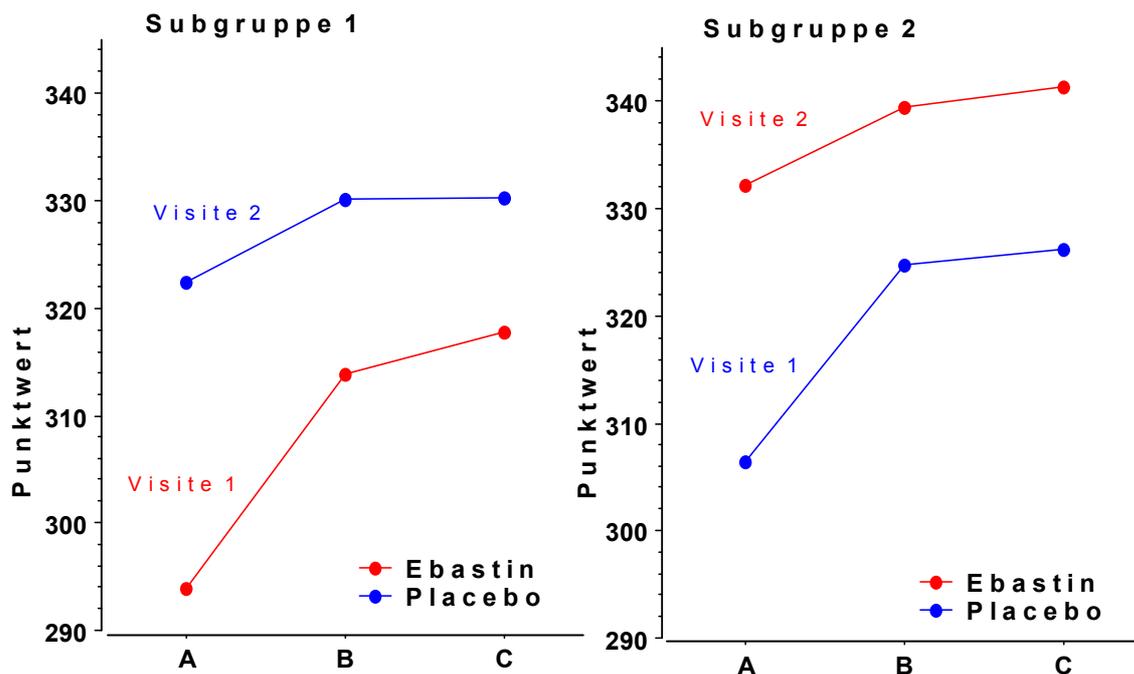
Der Leistungsanstieg (C-B) nach Provokation (Test C) war in beiden Gruppen geringer und wies ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,194$ ) bezüglich der Medikationen auf (Tab. 11).

**Tab. 11: DAKT, Änderung der Wahrnehmungsschnelligkeit nach Provokation ; Ebastin versus Placebo**

	Ergebnisdifferenz der Test B minus A	Mittelwertdifferenz Ebastin/ Placebo	Signifikanz (p)
<b>Ebastin</b>	+2,93	2,14	0,194
<b>Placebo</b>	+0,79		

Die anhand der Ergebnisdifferenz der Durchgänge B und C (C-B) ermittelte Leistungsänderung nach Provokation ist für die Testungen nach Ebastin- und nach Placebo-Applikation aufgetragen. Der absolute Unterschied zwischen den Medikationen wird aus der Mittelwertdifferenz ersichtlich, die auf Signifikanz hin geprüft wurde. Die Ergebnisse bei gleicher und ungleicher Varianz sind identisch.

Die Analyse nach Aufteilung in Subgruppen („Studiendesign“ Abb. 9) offenbarte, unabhängig von der Medikation, ein deutlich höheres Leistungsniveau beider Subgruppen während der zweiten Visite (Abb. 15). Nach der Provokation (Test C) nahm die Wahrnehmungsschnelligkeit in allen Gruppen vergleichbar leicht zu (Tab. 13). Eine besonders deutliche Leistungssteigerung war von Test A nach B bei der ersten Visite (V1) in beiden Subgruppen unabhängig von der Medikation zu verzeichnen (Tab. 12). Dieser Übungseffekt war vorhersehbar und ist Grund für die zu Übungszwecken vorgeschaltete Testbatterie.



**Abb. 15: Änderung der Wahrnehmungsschnelligkeit im DAKT in den Subgruppen, Ebastin versus Placebo**

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der von den Probanden im DAKT erreichten Punktwerte bei den Testdurchgängen A, B und C nach Aufteilung in Subgruppen entsprechend der zeitlichen Applikationsreihenfolge bei den Visiten: Subgruppe 1: Ebastin/Placebo, Subgruppe 2: Placebo/Ebastin. Mit Ebastin behandelte Patienten sowie die entsprechende Visite sind rot dargestellt, mit Placebo behandelte Patienten sowie die entsprechende Visite blau.

**Tab. 12: DAKT, Änderung der Wahrnehmungsschnelligkeit von Testdurchgang A nach B unterteilt in Subgruppen gemäß der Applikationsreihenfolge von Ebastin und Placebo**

	Ergebnisdifferenz der Testdurchläufe B minus A		Mittelwertdifferenz Ebastin/ Placebo	Signifikanz (p)
	V 1	V 2		
Subgruppe 1, n=15	+19,933	+7,733	12,200	$p < 10^{-3}$
Subgruppe 2, n=14	+18,286	+7,214	11,071	0,010

Die anhand der Ergebnisdifferenz der Durchgänge A und B (B-A) ermittelte Leistungsänderung in den Subgruppen ist dargestellt und nach Visiten (V1, V2) unterteilt. Die nach Ebastin-Applikation durchgeführte Visite ist rot markiert. Der absolute Unterschied zwischen den Medikationen wird aus der Mittelwertdifferenz ersichtlich, die auf Signifikanz hin geprüft wurde.

Die mittlere Zunahme der Wahrnehmungsschnelligkeit nach der Provokation (Test C) wies in den Subgruppen keinen signifikanten Unterschied zwischen Ebastin und Placebo auf (Tab. 13).

**Tab. 13: DAKT, Änderung der Wahrnehmungsschnelligkeit nach Provokation unterteilt in Subgruppen gemäß der Applikationsreihenfolge von Ebastin und Placebo**

	Ergebnisdifferenz der Testdurchläufe C minus B		Mittelwertdifferenz Ebastin/ Placebo	Signifikanz (p)
	V1	V2		
Subgruppe 1, n=15	+3,800	+0,133	3,667	0,087
Subgruppe 2, n=14	+1,500	+2,000	-0,500	0,886

Die anhand der Ergebnisdifferenz der Durchgänge B und C (C-B) ermittelte Leistungsänderung nach Provokation in den Subgruppen ist dargestellt und nach Visiten (V1, V2) unterteilt. Die nach **Ebastin**-Applikation durchgeführte Visite ist rot markiert. Der absolute Unterschied zwischen den Medikationen wird aus der Mittelwertdifferenz ersichtlich, der auf Signifikanz hin geprüft wurde.

Die Provokation an sich führte nach einer Placebo-Applikation zu keiner signifikanten Abnahme der Wahrnehmungsschnelligkeit ( $p=0,905$ ). Dieser Effekt bestätigte sich in den Subgruppen (Tab. 14).

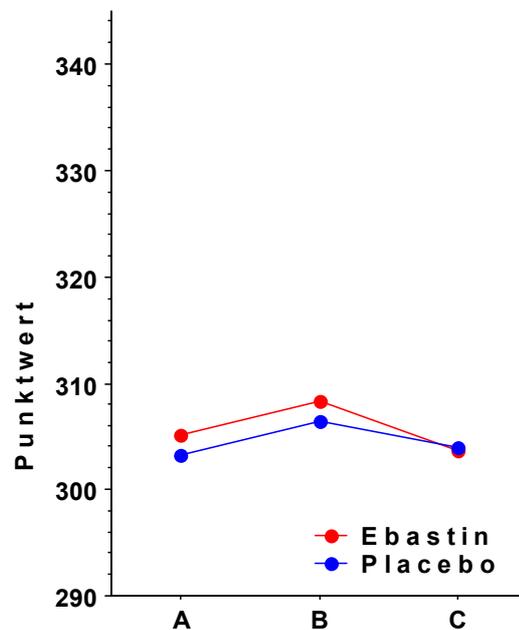
**Tab. 14: Signifikanz (p) der Änderung der Wahrnehmungsschnelligkeit nach Provokation im DAKT unter Placebo-Therapie**

	Signifikanz (p)
Gesamte Kohorte, n=29	0,905
Subgruppe 1, n=15	0,936
Subgruppe 2, n=14	0,476

Zweiseitiger T-Test für abhängige Stichproben in den Subgruppen; zweiseitiger T-Test für unabhängige Stichproben für die gesamte Kohorte (identische Ergebnisse bei gleicher und ungleicher Varianz)

#### 4.2.2 Änderung der Wahrnehmungsgenauigkeit

Die Wahrnehmungsgenauigkeit nahm sowohl unter Ebastin als auch unter Placebo bei der zweiten Testwiederholung (B) zu und nach Provokation (C) ab („Ablauf einer Visite“ Abb. 13). Die Patienten hatten unter Ebastin eine etwas höhere Wahrnehmungsgenauigkeit bei der Testung A und B, die sich nach einer Provokation (C) wieder anglich (Abb. 16).



**Abb. 16: Änderung der Wahrnehmungsgenauigkeit im DAKT, Ebastin versus Placebo**

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der von den Probanden im DAKT erreichten Punktwerte bei den Testdurchgängen A, B und C. Mit Ebastin behandelte Patienten sind rot, mit Placebo behandelte blau dargestellt.

Die Unterschiede zwischen den Medikationen waren gering und wiesen für den Anstieg von A nach B (Tab. 15) eine zufällige absolute Übereinstimmung der Leistungssteigerung ( $p=1,0$ ) auf.

**Tab. 15: DAKT, Änderung der Wahrnehmungsgenauigkeit von Testdurchgang A nach B; Ebastin versus Placebo**

	Mittelwert der Ergebnisdifferenz Test B minus A	Mittelwertdifferenz Ebastin/ Placebo	Signifikanz (p)
<b>Ebastin</b>	+3,172	0,000	1,0
<b>Placebo</b>	+3,172		

Die anhand der Ergebnisdifferenz der Durchgänge A und B (B-A) ermittelte Leistungsänderung ist für die Testungen nach Ebastin- und nach Placebo-Applikation aufgetragen. Der absolute Unterschied zwischen den Medikationen wird aus der Mittelwertdifferenz ersichtlich, die auf Signifikanz hin geprüft wurde. Die Ergebnisse bei gleicher und ungleicher Varianz sind identisch.

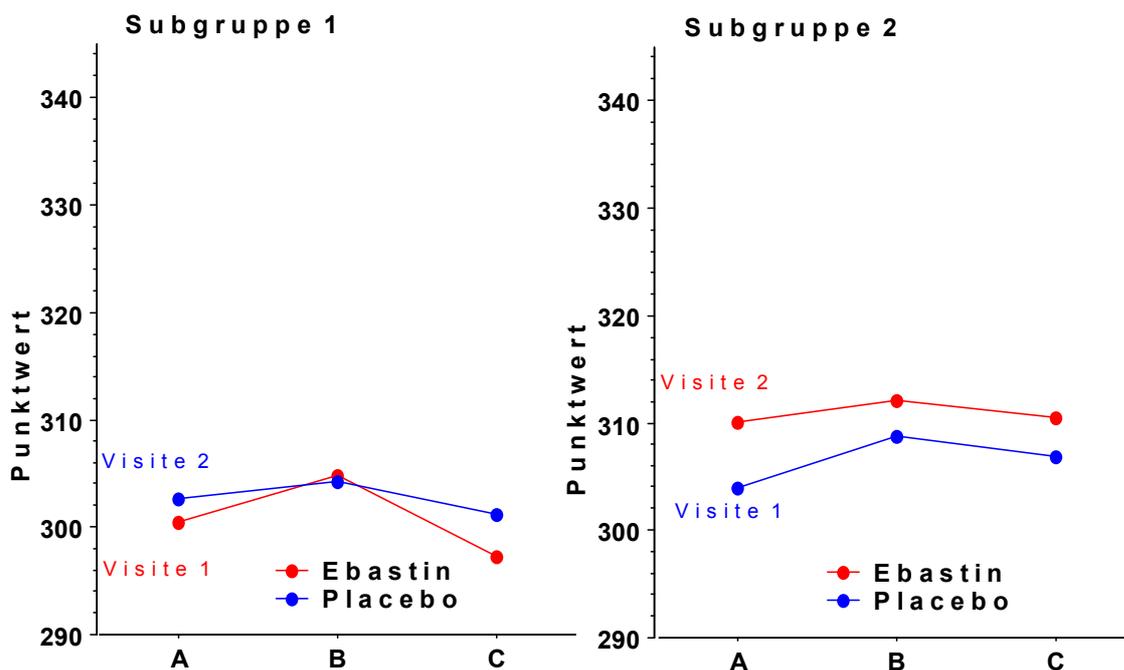
Der Leistungsabfall nach Provokation (Tab. 16) war unter Ebastin ausgeprägter, ein signifikanter Unterschied zu einer Placebo-Medikation bestand aber nicht ( $p=0,366$ ).

**Tab. 16: DAKT, Änderung der Wahrnehmungsgenauigkeit nach Provokation ; Ebastin versus Placebo**

	Ergebnisdifferenz der Test B minus A	Mittelwertdifferenz Ebastin/ Placebo	Signifikanz (p)
Ebastin	-4,621	-2,138	0,366
Placebo	-2,483		

Die anhand der Ergebnisdifferenz der Durchgänge B und C (C-B) ermittelte Leistungsänderung nach Provokation ist für die Testungen nach Ebastin- und nach Placebo-Applikation aufgetragen. Der absolute Unterschied zwischen den Medikationen wird aus der Mittelwertdifferenz ersichtlich, die auf Signifikanz hin geprüft wurde. Die Ergebnisse bei gleicher und ungleicher Varianz sind identisch.

Nach der Aufteilung in Subgruppen („Studiendesign Abb. 9“) war eine anfängliche Zunahme (A nach B) und eine Abnahme nach Provokation (C) in allen Gruppen zu beobachten. Während die Wahrnehmungsgenauigkeit in der Subgruppe1 unter einer Ebastin-Therapie stärker abnahm als unter Placebo, war dieser Effekt in der Subgruppe2 nicht zu beobachten, hier zeigten die Patienten der Verumgruppe ein höheres Leistungsniveau als Patienten der Placebogruppe (Abb. 17).



**Abb. 17: Änderung der Wahrnehmungsgenauigkeit in den Subgruppen, Ebastin versus Placebo**  
Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der von den Probanden im DAKT erreichten Punktwerte bei den Testdurchgängen A, B und C nach Aufteilung in Subgruppen entsprechend der zeitlichen Applikationsreihenfolge bei den Visiten: Subgruppe 1: Ebastin/Placebo, Subgruppe 2: Placebo/Ebastin. Mit Ebastin behandelte Patienten sowie die entsprechende Visite sind rot dargestellt, mit Placebo behandelte Patienten sowie die entsprechende Visite blau.

Insgesamt war bei der Zunahme von Test A nach Test B in keiner Subgruppe ein signifikanter Unterschied bezüglich der Medikation zu erkennen (Tab. 17).

**Tab. 17: DAKT, Änderung der Wahrnehmungsgenauigkeit von Testdurchgang A nach B unterteilt in Subgruppen gemäß der Applikationsreihenfolge von Ebastin und Placebo**

	Ergebnisdifferenz der Testdurchläufe B minus A		Mittelwertdifferenz Ebastin/ Placebo	Signifikanz (p)
	V 1	V 2		
Subgruppe 1, n=15	+4,267	+1,667	2,600	0,549
Subgruppe 2, n=14	+4,786	+2,000	2,786	0,347

Die anhand der Ergebnisdifferenz der Durchgänge A und B (B-A) ermittelte Leistungsänderung in den Subgruppen ist dargestellt und nach Visiten (V1, V2) unterteilt. Die nach **Ebastin**-Applikation durchgeführte Visite ist rot markiert. Der absolute Unterschied zwischen den Medikationen wird aus der Mittelwertdifferenz ersichtlich, die auf Signifikanz hin geprüft wurde.

Auch die Leistungsabnahme nach Provokation zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Ebastin und Placebo (Tab. 18).

**Tab. 18: DAKT, Änderung der Wahrnehmungsgenauigkeit nach Provokation unterteilt in Subgruppen gemäß der Applikationsreihenfolge von Ebastin und Placebo**

	Ergebnisdifferenz der Testdurchläufe C minus B		Mittelwertdifferenz Ebastin/ Placebo	Signifikanz (p)
	V1	V2		
Subgruppe 1, n=15	-7,467	-3,067	-4,400	0,139
Subgruppe 2, n=14	-1,857	-1,571	-0,286	0,907

Die anhand der Ergebnisdifferenz der Durchgänge B und C (C-B) ermittelte Leistungsänderung nach Provokation in den Subgruppen ist dargestellt und nach Visiten (V1, V2) unterteilt. Die nach **Ebastin**-Applikation durchgeführte Visite ist rot markiert. Der absolute Unterschied zwischen den Medikationen wird aus der Mittelwertdifferenz ersichtlich, die auf Signifikanz hin geprüft wurde.

Die Provokation an sich führte nach einer Placebo-Applikation zu keiner signifikanten Abnahme der Wahrnehmungsgenauigkeit. Dieser Effekt bestätigte sich in den Subgruppen (Tab. 19).

**Tab. 19: Signifikanz (p) der Änderung der Wahrnehmungsgenauigkeit nach Provokation im DAKT unter Placebo-Therapie**

	Signifikanz (p)
<b>Gesamte Kohorte, n=29</b>	0,509
<b>Subgruppe 1, n=15</b>	0,109
<b>Subgruppe 2, n=14</b>	0,489

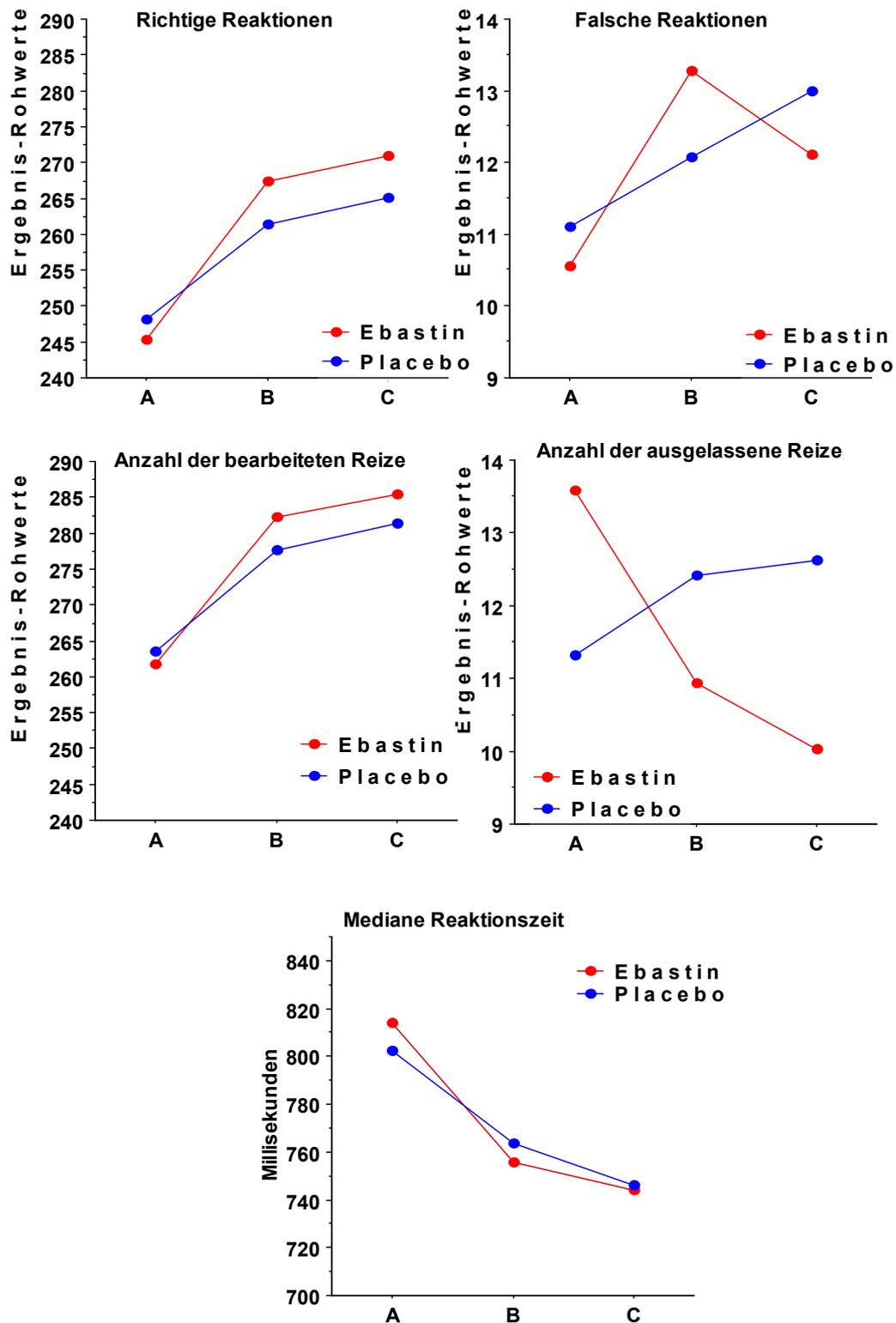
*Zweiseitiger T-Test für abhängige Stichproben in den Subgruppen; zweiseitiger T-Test für unabhängige Stichproben für die gesamte Kohorte (identische Ergebnisse bei gleicher und ungleicher Varianz)*

### **4.3 Nebenzielkriterien**

Nebenzielkriterien waren nach der Provokation („Ablauf einer Visite“ Abb. 13) festgestellte Leistungsänderungen im Wiener Determinationstest (DT), Änderung der emotionale Befindlichkeit im Profile of Mood States (POMS), sowie Änderungen der klinischen Urtikariasymptomatik und der subjektiven Beschwerden der Patienten. Die Analyse erfolgte mittels zweiseitigen T-Test für unabhängige Stichproben (DT, POMS) bzw. dem Chi-Quadrat-Test (Symptomatik, Beschwerden).

#### **4.3.1 Änderungen der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit im Wiener Determinationstest**

Im Wiener Determinationstest (DT) wurden die Parameter „Richtige Reaktionen“, „Falsche Reaktionen“, „Anzahl der bearbeiteten Reize“, „Anzahl der ausgelassenen Reize“ und „Mediane Reaktionszeit“ gemessen. In der nach der Provokation durchgeführten Testbatterie (C) wiesen Patienten der Verum- und Placebogruppe eine erhöhte Anzahl richtiger Reaktionen, eine Steigerung der bearbeiteten Reize und eine kürzerer medianer Reaktionszeit auf. Falsch beantwortete und ausgelassene Reize nahmen in der mit Ebastin behandelten Gruppe ab, in der Placebogruppe zu (Abb. 18).



**Abb. 18: Leistungsänderung im DT, Ebastin versus Placebo**

Die Abbildungen zeigt die Mittelwerte der von den Probanden im DT erreichten Ergebnisse für die Parameter „Richtige Reaktionen“, „Falsche Reaktionen“, „Anzahl der bearbeiteten Reize“, „Anzahl der ausgelassenen Reize“ und „Mediane Reaktionszeit“ bei den Testdurchgängen A, B und C. Mit Ebastin behandelte Patienten sind rot, mit Placebo behandelte blau dargestellt.

Der Parameter „Ausgelassene Reize“ wies unter Ebastin einen höheren Anfangswert (A) und eine signifikante Leistungsverbesserung beim zweiten Testdurchlauf (A nach B) auf ( $p=0,010$ ). Alle anderen Parameter zeigten von Test A nach Test B keine signifikanten Unterschiede zwischen den Medikationsgruppen (Tab. 20).

**Tab. 20: DT, Änderung der Parameter von Testdurchgang A nach B; Ebastin versus Placebo**

	Ebastin	Placebo	Differenz	Signifikanz (p)
<b>Richtige</b>	22,138	13,172	8,966	0,071
<b>Falsche</b>	2,724	0,966	1,759	0,283
<b>Ausgelassene</b>	-2,655	1,103	-3,759	0,010
<b>Anzahl Reize</b>	20,483	14,069	6,414	0,110
<b>Mediane Reaktionszeit</b>	-0,058	-0,038	-0,02	0,059

Die anhand der Ergebnisdifferenz der Durchgänge A und B (B-A) ermittelte Leistungsänderung ist für die Testungen nach Ebastin- und nach Placebo-Applikation aufgetragen. Der absolute Unterschied zwischen den Medikationen wird aus der Mittelwertdifferenz ersichtlich, die auf Signifikanz hin geprüft wurde. Die Ergebnisse bei gleicher und ungleicher Varianz sind identisch.

Änderungen nach einer Provokation (C) ergaben im Vergleich der Medikationsgruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen Ebastin und Placebo (Tab. 21).

**Tab. 21: DT, Änderung der Parameter nach Provokation (Test C); Ebastin versus Placebo**

	Ebastin	Placebo	Differenz	Signifikanz (p)
<b>Richtige</b>	3,552	3,655	-0,104	0,977
<b>Falsche</b>	-1,172	0,931	-2,104	0,175
<b>Ausgelassene</b>	-0,897	0,207	-1,104	0,317
<b>Anzahl Reize</b>	3,172	3,655	-0,483	0,867
<b>Mediane Reaktionszeit</b>	-0,012	-0,018	0,006	0,429

Die anhand der Ergebnisdifferenz der Durchgänge B und C (C-B) ermittelte Leistungsänderung nach Provokation ist für die Testungen nach Ebastin- und nach Placebo-Applikation aufgetragen. Der absolute Unterschied zwischen den Medikationen wird aus der Mittelwertdifferenz ersichtlich, die auf Signifikanz hin geprüft wurde. Die Ergebnisse bei gleicher und ungleicher Varianz sind identisch.

Die Provokation an sich führte nach einer Placebo-Applikation bei keinem Parameter zu einer signifikanten Abnahme (Tab. 22).

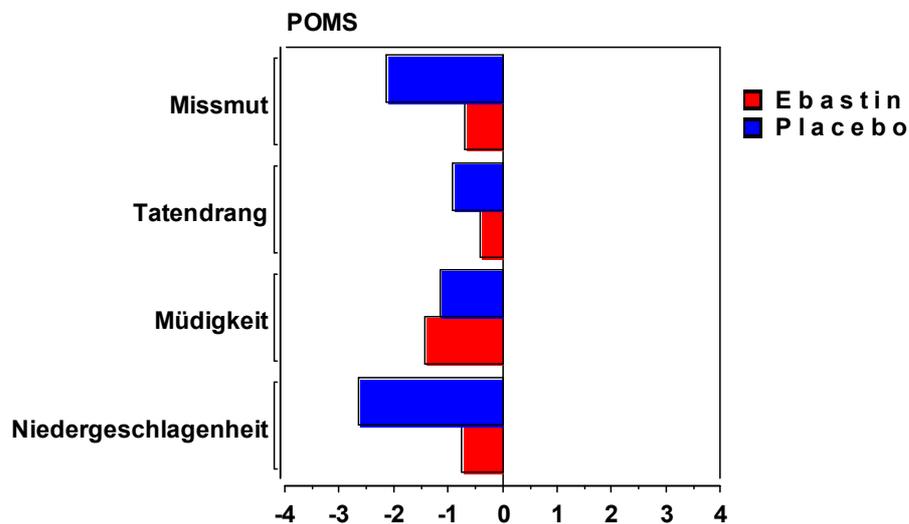
**Tab. 22: Signifikanz (p) der Leistungsänderung im DT unter Placebo-Therapie**

	Signifikanz (p)
Richtige Reaktionen	0,739
Falsche Reaktionen	0,678
Anzahl der ausgelassenen Reize	0,937
Anzahl der bearbeiteten Reize	0,699
Mediane Reaktionszeit	0,424

*Zweiseitiger T-Test für unabhängige Stichproben (identische Ergebnisse bei gleicher und ungleicher Varianz)*

### 4.3.2 Änderungen der emotionalen Befindlichkeit

Die emotionale Befindlichkeit der Patienten wurde mit dem Profile of Mood States (POMS) analysiert und zeigte für jeden der vier Skalenwerten Niedergeschlagenheit, Müdigkeit, Missmut und Tatendrang eine Abnahme nach der Provokation (Abb. 19).



**Abb. 19: Ergebnisänderungen im Profile of Moods States Test (POMS)**

*Die Abbildung zeigt die Abnahme der Skalenwerte nach einer Provokation (Test B-Test C.; Placebo versus Ebastin)*

Resultate wurden in Prozentwerten angegeben (100% = völlige Übereinstimmung, d.h. beispielsweise zu 100% niedergeschlagen). Die Änderung nach Provokation (B-C) war gering und ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den mit Verum oder Placebo behandelten Probanden (Tab. 23). Änderungen von Testdurchgang A nach B wurden nicht aufgeführt, weil der POMS kein Bestandteil der zu Übungszwecken durchgeführten Testbatterie A war, ein Übungseffekt war hier nicht zu erwarten.

**Tab. 23: POMS, prozentuale Änderung nach Provokation, Ebastin versus Placebo**

	Ebastin	Placebo	Differenz	Signifikanz (p)
<b>Niedergeschlagenheit</b>	-0,773 %	-2,709 %	1,897	0,158
<b>Müdigkeit</b>	-2,884 %	-2,322 %	-0,276	0,806
<b>Tatendrang</b>	-0,845 %	-1,900 %	0,517	0,576
<b>Missmut</b>	-1,407 %	-4,363 %	1,448	0,169

*Die anhand der in Prozent angegebenen Ergebnisdifferenz der Durchgänge B und C (C-B) ermittelte Änderung nach Provokation ist für die Testungen nach Ebastin- und nach Placebo- aufgetragen. Der absolute Unterschied zwischen den Medikationen wird aus der Mittelwertdifferenz ersichtlich, die auf Signifikanz hin geprüft wurde. Die Ergebnisse bei gleicher und ungleicher Varianz sind identisch.*

Unter einer Therapie mit Placebo war keine signifikante Änderungen nach Provokation zu erkennen (Tab. 24).

**Tab. 24: Signifikanz (p) der Änderung nach Provokation im POMS unter Placebo-Therapie**

	Signifikanz (p)
<b>Niedergeschlagenheit</b>	0,303
<b>Müdigkeit</b>	0,691
<b>Tatendrang</b>	0,658
<b>Missmut</b>	0,168

*Zweiseitiger T-Test für unabhängige Stichproben, identische Ergebnisse bei gleicher und ungleicher Varianz*

### 4.3.3 Klinische Urtikariasymptomatik

Die Beurteilung der klinischen Symptomatik mittels einer modifizierten Version des Urticaria Activity Score ergab eine signifikante ( $p < 10^{-3}$ ) Abnahme in Auftreten (Abb. 20), Anzahl (Abb. 21) und Größe (Abb. 21) der Quaddeln bei Patienten, die Ebastin eingenommen hatten. Bei 23 Patienten (79%) blieb in dieser Gruppe eine Quaddelbildung ganz aus, in der Placebogruppe lediglich bei 5 Patienten (17%).

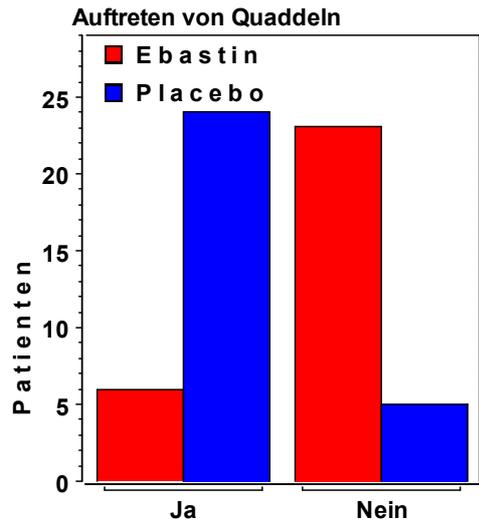


Abb. 20: Auftreten von Quaddeln nach Provokation, Ebastin versus Placebo

Führte die Provokation zu einer Quaddelbildung, so rief sie in 87% der Fälle eine konfluierende, sich über die gesamte provozierte Fläche erstreckende Quaddel hervor (Abb. 21).

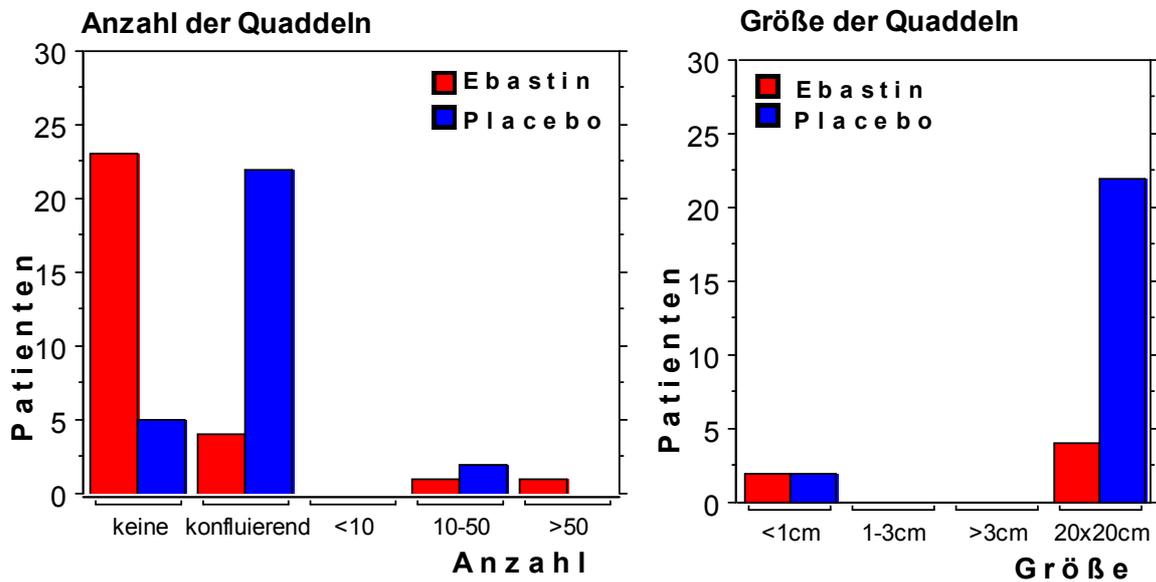
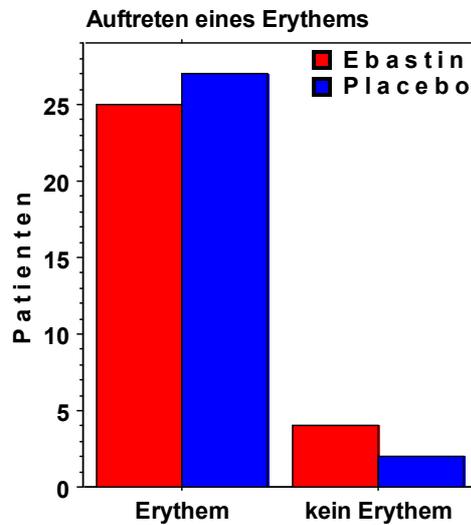


Abb. 21: Anzahl und Größe der Quaddeln nach Provokation, Ebastin versus Placebo

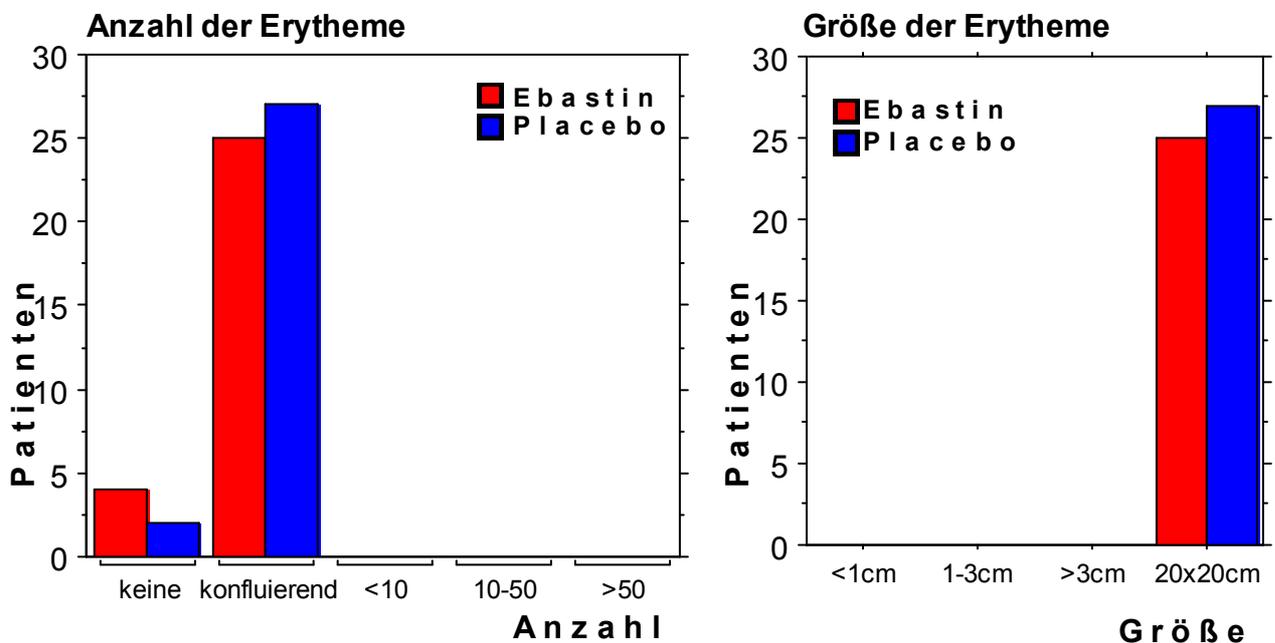
Eine Rötung der Haut nach Provokation präsentierte sich unter Ebastin bei 25 (86%), unter Placebo bei 27 Probanden (93%). Bei 4 Patienten der Ebastin- und 2 Patienten der Placebogruppe trat keine Erythembildung auf. Es kann kein signifikanter Unter-

schied ( $p=0,67$ ) zwischen den beiden Medikationsgruppen ausgemacht werden (Abb. 22).



**Abb. 22: Auftreten eines Erythems nach Provokation, Ebastin versus Placebo**  
 Die Abbildung zeigt das Auftreten (Ja) und Ausbleiben (Nein) eines Erythems nach einer Provokation

Das Erythem war stets konfluierend und umfasste das gesamte Provokationsareal (Abb. 23).



**Abb. 23: Anzahl und Größe der Erytheme nach Provokation, Ebastin versus Placebo**

Bei der Häufigkeit des Auftretens von Juckreiz (Abb. 24) war ein Trend ( $p=0,07$ ) zu Gunsten von Ebastin auszumachen, der bei der Symptomschwere eine signifikante Verminderung ( $p<10^{-3}$ ) erkennen ließ. Während 24 (83%) der mit Placebo behan-

delten Patienten nach Provokation unter mittleren bis starken Juckreiz litten, verspürten 22 Patienten (76%) der Ebastingruppe keinen oder nur leichten Juckreiz (Abb. 24).

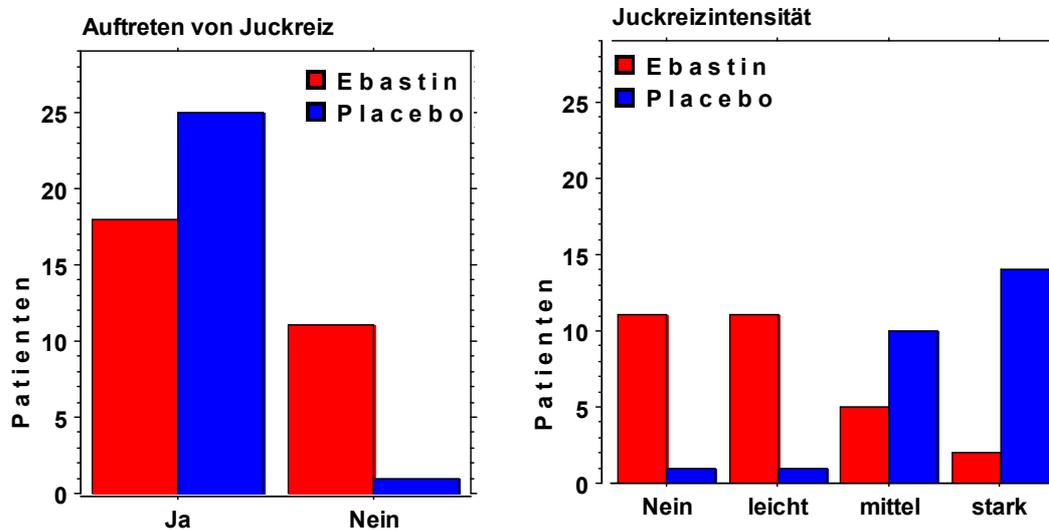


Abb. 24: Häufigkeit und Intensität von Juckreiz nach Provokation, Ebastin versus Placebo

Ähnlich dem Juckreiz war bezüglich des Symptoms „Brennen“ (Abb. 25) in der Häufigkeit des Auftretens ein Trend ( $p=0,26$ ) zum Vorteil von Ebastin zu beobachten, der im Hinblick auf die Symptomintensität eine signifikante ( $p<10^{-2}$ ) Verminderung unter Ebastin erfuhr.

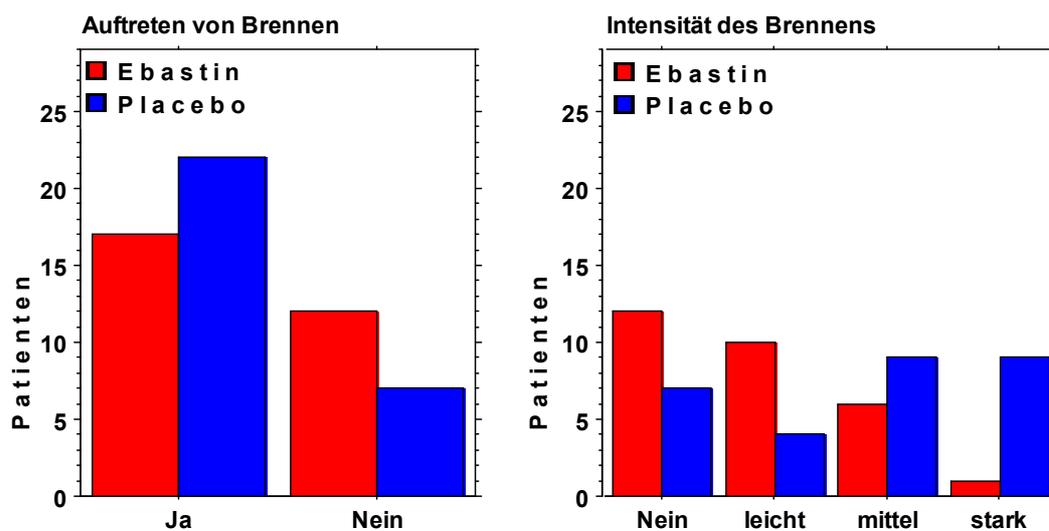


Abb. 25: Häufigkeit und Intensität von „Brennen“ nach Provokation, Ebastin versus Placebo

#### 4.3.4 Subjektive Beschwerden

Die Beurteilung der subjektiven Beschwerden nach Provokation wurde mit Hilfe einer Likert-Skala (keine – gering – stark – maximal) durchgeführt. 25 Patienten (82%) der Ebastingruppe gaben an, keine oder nur geringe Beschwerden zu haben, während 21 Patienten (72%) der Placebogruppe unter starken bis maximalen Beschwerden litten (Abb. 26).

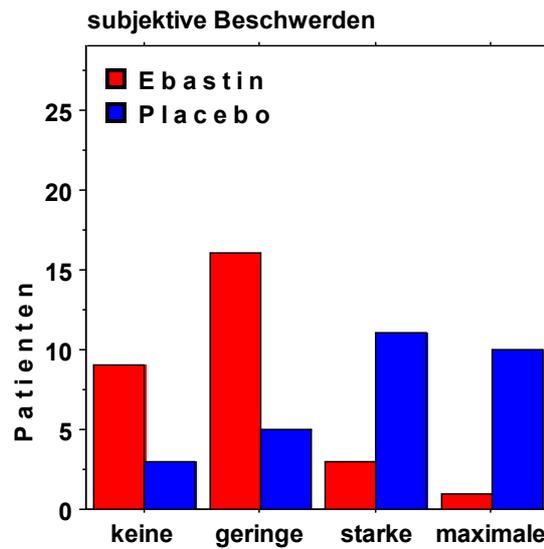


Abb. 26: Subjektive Beschwerden der Patienten nach Provokation, Ebastin versus Placebo

Dies entspricht einer signifikanten ( $p < 10^{-3}$ ) Senkung der subjektiven Beschwerden unter Ebastin gegenüber Placebo.

## 5 Diskussion

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit Kälteurtikaria (KU) und Urticaria factitia (UF) weder von der Induktion urtikarieller Symptome noch von einer Therapie mit Ebastin beeinflusst werden.

Für die mit dem Differentiellen Aufmerksamkeitstest (DAKT) gemessenen Hauptzielkriterien Wahrnehmungsschnelligkeit (WS) und Wahrnehmungsgenauigkeit (WG) lassen sich nach Provokation keine signifikanten Unterschiede von Placebo versus Ebastin ( $p_{WS}=0,194$  ;  $p_{WG}=0,366$ ) darstellen (Abb. 14 ; Abb. 16). In der nach zeitlicher Behandlungsreihenfolge in Subgruppen (Ebastin-Placebo sowie Placebo-Ebastin) gegliederten Analyse setzt sich dieser Trend fort: Signifikante Unterschiede zwischen Verum und Placebo sind, bezüglich der Wahrnehmungsschnelligkeit weder in der Subgruppe 1 ( $p_{WS}=0,087$ ) noch in der Subgruppe 2 ( $p_{WS}=0,886$ ) auszumachen (Abb. 15 ; Abb. 17). Der Trend der Subgruppe 1 ( $p_{WS}=0,087$ ) nach einer Provokation unter Ebastin eine höhere Wahrnehmungsschnelligkeit zu erzielen wird durch den gleichzeitigen Trend einer abnehmenden Wahrnehmungsgenauigkeit ( $p=0,14$ ) relativiert und ist in der Subgruppe 2 (Abb. 15) nicht erkennbar ( $p_{WS}=0,89$  ;  $p_{WG}=0,91$ ). Auch hinsichtlich der Wahrnehmungsgenauigkeit unterscheidet sich eine Ebastin-Therapie von Placebo in der Subgruppe 1 ( $p=0,139$ ) und der Subgruppe 2 ( $p=0,907$ ) nicht signifikant (Abb. 17). Die Wahrnehmungsgenauigkeit nimmt nach jeder Provokation ab. Diese Abnahme ist in der Subgruppe 1 unter Ebastin stärker als unter Placebo. In der Subgruppe 2 bestätigt sich dieser Effekt nicht, hier ist die Wahrnehmungsgenauigkeit unter Placebo stärker vermindert (Abb. 17). Ein Trend bezüglich der Medikation ist somit nicht erkennbar. Da auch unter Placebo-Therapie eine Provokation urtikarieller Symptome zu keiner signifikanten Änderung der kognitive Leistungsfähigkeit führt ( $p_{WS}=0,91$ / Abb. 14;  $p_{WG}=0,51$ / Abb.16) und sich dieses Ergebnis in den Subgruppen (SG) bestätigt (WS:  $p_{SG1}=0,94$  ;  $p_{SG2}=0,47$ / Abb. 15 und WG:  $p_{SG1}=0,11$  ;  $p_{SG2}=0,49$ / Abb.17), liegt der Schluss nahe, dass die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten in dieser Studie nicht von der Induktion urtikarieller Symptome beeinflusst wird. Dass die Geübtheit der Kandidaten, nach wiederholter Bearbeitung der Testbatterie, den negativen Effekt der Distraction (Provokation urtikarieller Symptome) kompensieren könnte und die Ergebnisse verfälscht, ist zu diskutieren. In der kognitiven Leistungsdiagnostik sind Einflüsse des Geübtheitsgrades einer Testperson auf das

Ergebnis belegt (Moosbrugger 2006). Dem zu Folge stellt sich - nach anfänglicher Leistungsverbesserung - bereits nach der zweiten bis dritten Bearbeitung im Wesentlichen ein Leistungsplateau ein (Moosbrugger und Heyden 1997). Betrachtet man in der vorliegenden Studie nur die Leistungsänderung unter Placebo (für die SG 1 die 2. Visite; für die SG 2 die 1. Visite) zu einem Zeitpunkt, da nach Moosbrugger et al. bereits ein Leistungsplateau erreicht ist (für die SG1 entspricht dies der 5. Bearbeitung, für die SG 2 die 2. Bearbeitung), und ein den distrahierenden Effekt der Provokation kompensierender Übungseffekt infolgedessen sehr wahrscheinlich ausgeschlossen werden kann, so werden auch dann keine signifikanten Leistungseinbußen durch provozierte urtikarielle Symptome hervorgerufen (Tab. 14/ Abb. 15 ; Tab. 19/ Abb. 17). Eine Verfälschung der Ergebnisse aufgrund der Geübtheit der Probanden kann daher nahezu ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse werden durch den Wiener Determinationstests (DT) bestätigt: Weder durch eine Provokation urtikarieller Symptome ( $p < 0,42$  ; Tab. 22) noch durch eine Therapie mit Ebastin ( $p < 0,18$  ; Tab. 20) ist eine signifikante Änderung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit (Abb. 18) darstellbar. Die Induktion einer urtikariellen Quaddel oder die Medikation mit Ebastin bzw. Placebo geht nicht mit einer Änderung der emotionalen Befindlichkeit der Patienten einher (Tab. 23/ Abb. 19). Für keinen der vier Parameter des Profile of Mood States (POMS), Niedergeschlagenheit ( $p = 0,158$ ), Müdigkeit ( $p = 0,691$ ), Tatendrang ( $p = 0,576$ ) und Missmut ( $p = 0,168$ ), kann ein signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Ebastin oder Placebo gezeigt werden. Ein Effekt der Provokation an sich auf die emotionale Befindlichkeit tritt unter Placebo ebenfalls nicht auf ( $p > 0,168$ ; Tab. 24). Die bei Patienten mit Kälteurtikaria oder Urticaria factitia beobachtete längerfristige Einschränkung der Lebensqualität (Poon et al. 1999) ist als kurzfristiger, direkter Effekt der provozierten Urtikaria hier nicht zu beobachten. Die urtikarielle Quaddelbildung nimmt unter der Therapie mit Ebastin signifikant ab ( $p < 10^{-3}$  ; Abb. 20). Unter Ebastin ist eine signifikante Verbesserung der subjektiv wahrgenommenen Beschwerden ( $p < 10^{-3}$  ; Abb. 26) zu verzeichnen. Die urtikarielle Symptomatik, wie die Häufigkeit des Auftretens von Juckreiz ( $p = 0,07$ ) und Brennen ( $p = 0,26$ ) lassen einen Trend (Abb. 24 ; Abb. 25) erkennen, der bezüglich der Schwere der Symptome eine signifikante Verbesserung erfährt (Juckreizstärke  $p < 10^{-3}$ , Stärke des Brennens  $p = 0,01$  ; Abb. 24 ; Abb. 25). Das histaminunabhängige, so genannte Reflexerthyem, Folge direkter nervaler Reizung (Henz 1998b), bleibt von der Medikation unbeeinflusst (Abb. 22), im Hinblick auf Auftreten ( $p = 0,67$ ), An-

zahl ( $p=0,67$ ) und Größe ( $p=0,67$  ; Abb.24). Hier ist entweder die gesamte provozierte Fläche betroffen oder es tritt gar keine Rötung auf. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die urtikarielle Symptomatik durch die Einnahme von Ebastin effektiv und signifikant vermindert wird.

Es ist festzustellen, dass eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit, wie sie bei einer provozierten allergischen Rhinitis beschrieben wurde (Marshall *et al.* 2000; Wilken *et al.* 2002), durch die Induktion urtikarieller Symptome nicht reproduzierbar ist. Dass histaminvermittelte Symptome im Rahmen einer allergischen Rhinitis nicht ursächlich für eine Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit zu sein scheinen, wurde von Wilken *et al.* (Wilken *et al.* 2003) dargestellt: Eine Applikation eines Antihistaminikums der zweiten Generation war bezüglich der klinischen Symptome durchaus wirkungsvoll, blieb aber im Hinblick auf die Steigerung der kognitiven Leistungsfähigkeit erfolglos. Auch in der vorliegenden Studie scheinen die histaminvermittelten Symptome keinen messbaren Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu haben. Es ist erstaunlich, dass eine als so unangenehm und beeinträchtigend erlebte Sinneswahrnehmung wie der die urtikarielle Quaddelbildung begleitende Pruritus (Gupta *et al.* 1994; Staubach *et al.* 2006; Werfel *et al.* 2003; Yosipovitch *et al.* 2002) in dieser Studie keine Auswirkung auf die geistige Leistungsfähigkeit zu haben scheint. Zumal Juckreiz mit verminderter Arbeitsleistung bereits ursächlich in Zusammenhang gebracht wird (Werfel *et al.* 2003). Des Weiteren wiesen Vorversuche mit einer Provokation urtikarieller Quaddeln durch Brennnesseln bei gesunden Probanden auf eine Abnahme von Vigilanz und kognitiver Leistungsfähigkeit hin. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte eine Aufmerksamkeitsverschiebung zu Gunsten der bearbeiteten Testaufgaben sein. Da Aufmerksamkeit als Basis verschiedenster kognitiver Leistungen gilt (Amelang *et al.* 2002; Bartenwerfer 1983; Heubrock und Petermann 2001; Moosbrugger 2006), kommt ihrer Kontrolle - d.h. dem Vermögen, externe und interne Distraktoren herauszufiltern und zu unterdrücken - eine fundamental wichtige Rolle für die kognitive Leistungsfähigkeit zu. Allerdings hängt auch die Wahrnehmungsintensität des Juckreizes wesentlich von der Aufmerksamkeit ab, die er erfährt (Ständer *et al.* 2006, Stangier, 2000 #529; Stangier und Ehlers 2000, Ständer, 2006 #45). So führen beispielsweise bereits verbale und visuelle Darstellungen zu verstärkter Juckreizwahrnehmung (Niemeier *et al.* 2000). Bei einer Aufmerksamkeitsverschiebung zu Gunsten der zu bearbeitenden Testaufgaben würde der Juckreiz somit erheblich von seinem distrahierenden Charakter einbüßen. Desgleichen

sind die Juckreizwahrnehmung senkende individuelle Bewältigungsstrategien der Patienten bezüglich der oft seit Jahren bekannten Beschwerden denkbar. Weisen doch verschiedene Arbeiten auf einen erlernbaren Umgang mit Juckreiz hin, der auch sukzessive zu einer Juckreizminderung führen kann (Ring *et al.* 2001; van Os-Medendorp *et al.* 2007). Ein weiterer Erklärungsansatz ist die mögliche stressbedingte Minderung der Juckreizwahrnehmung im Rahmen der Testsituation. So fiel Buhk *et al.* bei einer Metastudie zur Atopischen Dermatitis auf, dass Probanden, die mit einer hohen Adrenalinausschüttung auf eine Testsituation reagierten, einen juckreizmindernden Effekt auf die histamininduzierte Hautreaktion angaben (Buhk und Muthny 1997). Schließlich müssen Leistungen in einer diagnostischen Untersuchung immer vor dem Hintergrund der individuellen Motivation gesehen werden (Schmidt-Atzert 2006). Eine durch erhöhten subjektiven Schwierigkeitsgrad gesteigerte Leistungsmotivation (Brunstein und Heckhausen 2006) der Probanden, hier die Testaufgaben plus Juckreiz, könnte ebenfalls ein Grund sein, dass das Leistungsniveau trotz des Juckreizes unbeeinträchtigt bleibt.

Weiterhin wird mit der vorliegenden Studie dargelegt, dass unter einer Therapie mit Ebastin eine effektive Besserung der klinischen Symptomatik der Kälteurtikaria (KU) und der Urticaria factitia (UF) zu erzielen ist, ohne die kognitive Leistungsfähigkeit negativ zu beeinflussen. Für die Behandlung der Chronischen Urtikaria mit Ebastin wird vom Hersteller eine tägliche Standarddosis von 10 mg angegeben (Fachinformation 2008a). Für eine erfolgreiche Behandlung der Urtikaria sind aber oftmals erfahrungsgemäß höhere Antihistaminika-Dosen notwendig, zum Teil bis zu dem Vierfachen der Standard-Dosis (Zuberbier *et al.* 2009b). Für die in dieser Studie gewählte Ebastin-Dosierung von 20 mg ist eine effektive Besserung der klinischen Symptomatik der KU und der UF nach Einmalgabe ersichtlich, ohne die kognitive Leistungsfähigkeit einzuschränken. Es ist aus vorausgegangenen Studien bekannt, dass Ebastin in 20 mg Dosierung keine sedierende Wirkung hat (Hopes *et al.* 1992) und gut toleriert wird (Hurst und Spencer 2000). Derzeit werden für die Therapie der Kälteurtikaria (KU) Loratadin, Cetirizin, Mizolastin und Desloratadin und für die Behandlung der Urticaria factitia (UF) Cetirizin empfohlen (Zuberbier *et al.* 2009b). Loratadin, Cetirizin (Gispert *et al.* 2002), Mizolastin (Grant *et al.* 2002) und Desloratadin (Antonijooan *et al.* 2007a) sind Ebastin in der Reduktion histamininduzierter Hautveränderungen allerdings gleichwertig. Somit ist es sinnvoll, Ebastin ebenfalls zur Behandlung der Kälteurtikaria (Magerl *et al.* 2007) und der Urticaria factitia (Magerl *et*

*al.* 2009) zu empfehlen und in die Behandlungsleitlinien aufzunehmen (Zuberbier *et al.* 2009b). Eine Dosissteigerung zur Behandlung der Urtikaria von täglich 10 mg auf 20 mg ist zu diskutieren. Eine messbare Steigerung der Lebensqualität, wie sie für Patienten mit chronischer Urtikaria unter einer Therapie mit Desloratadin beschrieben wurde (Grob *et al.* 2008), ist für Kälteurtikaria- und Urticaria factitia-Patienten mittels einer Ebastin-Therapie denkbar.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die kognitive Leistungsfähigkeit und das emotionale Wohlempfinden von Patienten mit Kälteurtikaria (KU) und Urticaria factitia (UF) durch die Induktion urtikarieller Symptomatik nicht signifikant beeinflusst wird. Als mögliche Erklärungen für das Ausbleiben eines Leistungsabfalls durch den die urtikarielle Symptomatik begleitenden Pruritus sind eine Verschiebung der Aufmerksamkeitsleistung zu Gunsten der bearbeiteten Testaufgaben anzuführen, weiterhin verminderte Juckreizwahrnehmung auf Grund von Gewöhnung oder Stress als auch eine durch das Testumfeld verstärkte Leistungsmotivation. Weiterhin hat sich gezeigt, dass eine Therapie mit Ebastin in einer Dosierung von 20 mg die kognitive Leistungsfähigkeit in keiner Weise beeinträchtigt und eine effektive Reduktion der klinischen Symptome sowie der subjektiv wahrgenommenen Beschwerden bewirkt.

Die Grenzen dieser Arbeit können in der relativ kleinen Anzahl von Probanden, dem explorativen Charakter und dem Fehlen einer Vergleichsgruppe gesunder Probanden gesehen werden. Weiterhin ist fraglich, ob die Größe des Provokationsareal sowie die einmalige und kurzfristige Provokation für die alltägliche Belastung, die eine Kälteurtikaria oder eine Urticaria factitia mit sich bringen, als repräsentativ angesehen werden kann. Die Studie stellt allerdings eine Basis für weitere Untersuchungen bezüglich der Auswirkung von Urtikaria und Pruritus auf die kognitive Leistungsfähigkeit dar. Die Prüfung der kognitiven Leistungsfähigkeit gesunder – juckreizunerfahrener - Probanden vor und nach lokaler, intrakutaner Histamininjektionen, könnten die Ergebnisse dieser Studie ergänzen und Klarheit bezüglich eventuell vorhandener Coping-Strategien schaffen. Eine Analyse des Nutzens einer Kombination von Verhaltens- und Pharmakotherapie in der Behandlung der Urtikaria ist wünschenswert.

## 6 Zusammenfassung

Die Physikalische Urtikaria ist eine Gruppe mastzellvermittelter Hautkrankheiten, deren Symptome Quaddeln, Juckreiz und Brennen durch physikalische Reize hervorgerufen werden. Vor allem die häufigsten Formen, die Kälteurtikaria (Auslöser: Kältereiz) und die Urticaria factitia (Auslöser: Reibung/ Scherkräfte) stellen für die Patienten eine starke Belastung im Alltagsleben dar. Die Therapie beschränkt sich fast immer auf eine symptomatische Behandlung mit Antihistaminika. Wegen der sedierenden Wirkung älterer Antihistaminika werden heute bevorzugt neuere Antihistaminika der zweiten Generation eingesetzt. Die vorliegende Untersuchung sollte klären, ob die urtikarielle Symptomatik die kognitive Leistungsfähigkeit – wie das bei einer aktiven Allergischen Rhinitis der Fall ist – beeinträchtigt und ob dies durch die Einmalgabe von 20 mg des Zweit-Generations-Antihistaminikums Ebastin verhindert werden kann. Es handelt sich um eine 30 Probanden umfassende placebokontrollierte, doppelblinde, monozentrische Studie im Crossoverdesign. Eine Testbatterie zur Evaluierung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Probanden wurde vor und nach Induktion urtikarieller Symptome und unter Ebastin und Placebo durchgeführt. Die geistige Leistungsfähigkeit der Probanden wurde weder durch urtikarielle Symptome, noch durch Gabe von Ebastin signifikant beeinflusst. Eine signifikante Besserung der Symptomatik durch die Einnahme von Ebastin konnte gezeigt werden. Für das Ausbleiben einer Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit durch die urtikarielle Quaddelbildung – und den damit einhergehenden Pruritus – werden folgende Hypothesen diskutiert: Eine Wahrnehmungsverschiebung vom Juckreiz auf die zu bearbeitenden Aufgaben; eine im Rahmen der Testsituation gesteigerte Leistungsmotivation; eine stressbedingte Minderung der Juckreizwahrnehmung sowie erlernte individuelle Bewältigungsstrategien. Die Ergebnisse dieser klinischen Prüfung zeigen erstmals, dass der als äußerst beeinträchtigend erlebte Juckreiz der urtikariellen Symptomatik keine negative Auswirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben muß und bilden eine Grundlage für weitere Untersuchungen. Ferner erweist sich Ebastin als eine wirksame und sichere symptomatische Therapie der Kälteurtikaria und der Urticaria factitia.

## 7 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die an der Verwirklichung dieser Arbeit beigetragen haben.

Insbesondere danke ich:

**Prof. Dr. Marcus Maurer** für die Möglichkeit im Allergie-Centrum-Charité Berlin zu promovieren.

**Dr. Markus Magerl**, meinem Betreuer, für die Möglichkeit diese Studie durchzuführen, für seine unermüdliche Unterstützung, seinen motivierenden Humor, Spontaneität und effektive Hilfestellungen bei Problemen und nicht zuletzt, für seine Geduld.

**Nikki Rooks und Hesna Gözlükaya** für all die Unterstützung, die gute Organisation und die herzliche Arbeitsatmosphäre.

**Stefanie Rosumeck** vom KKS für die gute Betreuung und geduldigen Erklärungen.

**Allen Probanden**, die an dieser Studie teilgenommen haben.

## 8 Literaturverzeichnis

- Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F., Starke, K., Forth, W. and Aktories Förstermann Hofmann, S. (2008).** "Allgemeine Und Spezielle Pharmakologie Und Toxikologie ": XXVI, 1189 S.
- Amelang, M., Zielinski, W., Fydrich, T. and Amelang, Z. (2002).** "Psychologische Diagnostik Und Intervention : Mit 35 Tabellen." XIII, 633 S.
- Anderson, R. H. (1983).** "Cold Urticaria with Infectious Mononucleosis: Case Report." Va Med 110(9): 549-50.
- Andrew, D. and Craig, A. D. (2001).** "Spinothalamic Lamina I Neurones Selectively Responsive to Cutaneous Warming in Cats." J Physiol 537(Pt 2): 489-95.
- Antonijoan, R., Garcia-Gea, C., Puentes, M., Perez, J., Esbri, R., Serra, C., Fortea, J. and Barbanoj, M. J. (2007a).** "Comparison of Inhibition of Cutaneous Histamine Reaction of Ebastine Fast-Dissolving Tablet (20 Mg) Versus Desloratadine Capsule (5 Mg): A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Three-Period Crossover Study in Healthy, Nonatopic Adults." Clin Ther 29(5): 814-22.
- Antonijoan, R. M., Garcia-Gea, C., Puentes, M., Valle, M., Esbri, R., Fortea, J. and Barbanoj, M. J. (2007b).** "A Comparison of Ebastine 10 Mg Fast-Dissolving Tablet with Oral Desloratadine and Placebo in Inhibiting the Cutaneous Reaction to Histamine in Healthy Adults." Clin Drug Investig 27(7): 453-61.
- Baddeley, A. D. H., G. (1974).** Working Memory. The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory. G. H. Bower. New York, Academic Press. 8: 47-89.
- Ballmer-Weber, B. K. and Dummer, R. (2007).** "[Pruritus in Frequent Skin Diseases and Therapeutic Options]." Schweiz Rundsch Med Prax 96(4): 107-11.
- Barbanoj, M. J., Antonijoan, R. M., Garcia-Gea, C., Morte, A., Gich, I., Gispert, J., Garcia, E., Esbri, R. and Luria, X. (2003).** "A Study Comparing the Inhibitory Effects of Single and Repeated Oral Doses of Ebastine and Fexofenadine against Histamine-Induced Skin Reactivity." Int Arch Allergy Immunol 132(3): 263-7.
- Bartenwerfer, H. (1983).** Allgemeine Leistungsdiagnostik. Enzyklopädie Der Psychologie, Themenbereich B: Methodologie Und Methoden. Serie Ii: Psychologische Diagnostik. Band 2: Intelligenz-Und Leistungsdiagnostik. K.-J. Groffmann and L. Michel. Göttingen, Hogrefe: 482-512.
- Black, A. K., Sibbald, R. G. and Greaves, M. W. (1979).** "Cold Urticaria Treated by Induction of Tolerance." Lancet 2(8149): 964.
- Boyce, J. A. (2006).** "Successful Treatment of Cold-Induced Urticaria/Anaphylaxis with Anti-Ige." J Allergy Clin Immunol 117(6): 1415-8.
- Brookhuis, K. A., De Vries, G. and De Waard, D. (1993).** "Acute and Subchronic Effects of the H1-Histamine Receptor Antagonist Ebastine in 10, 20 and 30 Mg Dose, and Triprolidine 10 Mg on Car Driving Performance." Br J Clin Pharmacol 36(1): 67-70.
- Brunstein, J. and Heckhausen, H. (2006).** Leistungsmotivation. Ausleistung Und Leistungsdiagnostik. K. Schweizer. Heidelberg, Springer: 143-191.
- Buhk, H. and Muthny, F. A. (1997).** "[Psychophysiologic and Psychoneuroimmunologic Studies in Neurodermatitis. Overview and Critical Evaluation]." Hautarzt 48(1): 5-11.
- Carey, W., Warrington, S., Boyce, M. and Luria, X. (2002).** "Inhibition of the Histamine Wheal by Ebastine Compared with Cetirizine, Fexofenadine and Loratadine at Steady State." Drugs Exp Clin Res 28(6): 243-7.
- Chaikin, P., Gillen, M. S., Malik, M., Pentikis, H., Rhodes, G. R. and Roberts, D. J. (2005).** "Co-Administration of Ketoconazole with H1-Antagonists Ebastine and Loratadine in Healthy Subjects: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects." Br J Clin Pharmacol 59(3): 346-54.
- Davies, R. J. (1998).** "Efficacy and Tolerability Comparison of Ebastine 10 and 20mg with Loratadine 10mg: A Double-Blind, Randomised Study in Patients with Perennial Allergic Rhinitis." Clin Drug Investig 16(6): 413-420.

- Doeglas, H. M., Rijnten, W. J., Schroder, F. P. and Schirm, J. (1986).** "Cold Urticaria and Virus Infections: A Clinical and Serological Study in 39 Patients." Br J Dermatol 114(3): 311-8.
- Ehrlich, P. (1879).** "Beiträge Zur Kenntnis Der Granulierten Bindegewebszellen Und Der Eosinophilen Leukozyten." Archiv für Mikroskopische Anatomie, Physiologische Abteilung 166.
- Engle, R. W. (2002).** "Working Memory Capacity as Executive Attention." Current Directions in Psychological Science 11(1): 19–23.
- Fachinformation, Ed. (2008a). Ebastel 10mg Filmtabletten. Frankfurt/Main, Rote Liste® Service GmbH.
- Fachinformation, Ed. (2008b). Ebastel 20mg Filmtabletten. Frankfurt/Main, Rote Liste® Service GmbH.
- Fleischer, M. and Grabbe, J. (2004).** "[Physical Urticaria]." Hautarzt 55(4): 344-9.
- Frank, H., Jr., Gillen, M., Rohatagi, S. S., Lim, J. and George, G. (2002).** "A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ebastine 20 Mg Once Daily Given with and without Food in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis." J Clin Pharmacol 42(10): 1097-104.
- Frossard, N., Benabdesselam, O., Purohit, A., Mounedji, N. and Pauli, G. (2000).** "Activity of Ebastine (10 and 20 Mg) and Cetirizine at 24 Hours of a Steady State Treatment in the Skin of Healthy Volunteers." Fundam Clin Pharmacol 14(4): 409-13.
- Frossard, N., Melac, M., Benabdesselam, O. and Pauli, G. (1998).** "Consistency of the Efficacy of Cetirizine and Ebastine on Skin Reactivity." Ann Allergy Asthma Immunol 80(1): 61-5.
- Fujisaki, Y., Itoh, Y. and Oishi, R. (2002).** "In Vivo Evidence for a Lack of Central Effect of Ebastine, an Antihistaminic Agent, in Rats: A Microdialysis Study." Jpn J Pharmacol 90(4): 353-6.
- Garafalo, J. and Kaplan, A. P. (1981).** "Histamine Release and Therapy of Severe Dermatographism." J Allergy Clin Immunol 68(2): 103-5.
- Gehanno, P., Bremard-Oury, C. and Zeisser, P. (1996).** "Comparison of Ebastine to Cetirizine in Seasonal Allergic Rhinitis in Adults." Ann Allergy Asthma Immunol 76(6): 507-12.
- Gervasini, G., Vizcaino, S., Carrillo, J. A., Caballero, M. J. and Benitez, J. (2006).** "The Effect of Cyp2j2, Cyp3a4, Cyp3a5 and the Mdr1 Polymorphisms and Gender on the Urinary Excretion of the Metabolites of the H-Receptor Antihistamine Ebastine: A Pilot Study." Br J Clin Pharmacol 62(2): 177-86.
- Gillen, M. S., Miller, B., Chaikin, P. and Morganroth, J. (2001).** "Effects of Supratherapeutic Doses of Ebastine and Terfenadine on the Qt Interval." Br J Clin Pharmacol 52(2): 201-4.
- Gispert, J., Antonijoan, R., Barbanoj, M., Gich, I., Garcia, E., Esbri, R. and Luria, X. (2002).** "Efficacy of Ebastine, Cetirizine, and Loratadine in Histamine Cutaneous Challenges." Ann Allergy Asthma Immunol 89(3): 259-64.
- Golightly, L. K. and Greos, L. S. (2005).** "Second-Generation Antihistamines: Actions and Efficacy in the Management of Allergic Disorders." Drugs 65(3): 341-84.
- Grant, J. A., Danielson, L., Rihoux, J. P. and DeVos, C. (1999).** "A Double-Blind, Single-Dose, Crossover Comparison of Cetirizine, Ebastine, Epinastine, Fexofenadine, Terfenadine, and Loratadine Versus Placebo: Suppression of Histamine-Induced Wheal and Flare Response for 24 H in Healthy Male Subjects." Allergy 54(7): 700-7.
- Grant, J. A., Riethuisen, J. M., Moolaert, B. and DeVos, C. (2002).** "A Double-Blind, Randomized, Single-Dose, Crossover Comparison of Levocetirizine with Ebastine, Fexofenadine, Loratadine, Mizolastine, and Placebo: Suppression of Histamine-Induced Wheal-and-Flare Response During 24 Hours in Healthy Male Subjects." Ann Allergy Asthma Immunol 88(2): 190-7.
- Greaves, M. (2002b).** "Pathophysiology of Chronic Urticaria." Int Arch Allergy Immunol: 127: 3-9.
- Grob, J. J., Auquier, P., Dreyfus, I. and Ortonne, J. P. (2008).** "Quality of Life in Adults with Chronic Idiopathic Urticaria Receiving Desloratadine: A Randomized, Double-Blind, Multicentre, Placebo-Controlled Study." J Eur Acad Dermatol Venereol 22(1): 87-93.
- Gruber, B. L., Baeza, M. L., Marchese, M. J., Agnello, V. and Kaplan, A. P. (1988).** "Prevalence and Functional Role of Anti-IgE Autoantibodies in Urticarial Syndromes." J Invest Dermatol 90(2): 213-7.
- Grukke, N., Bailer, H., Schmutzer, G., Braehler, E., Blaser, G., Geyer, M. and Albani, C. (2006).** "[Standardization of the German Short Version Of "Profile of Mood States" (Poms) in a Repre-

- sentative Sample--Short Communication]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 56(9-10): 403-5.
- Gupta, M. A., Gupta, A. K., Schork, N. J. and Ellis, C. N. (1994).** "Depression Modulates Pruritus Perception: A Study of Pruritus in Psoriasis, Atopic Dermatitis, and Chronic Idiopathic Urticaria." *Psychosom Med* 56(1): 36-40.
- Hampel, F., Jr., Howland, W., 3rd, Van Bavel, J. and Ratner, P. (2004).** "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Ebastine (20 Mg and 10 Mg) to Loratadine 10 Mg Once Daily in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis." *J Investig Allergol Clin Immunol* 14(1): 56-63.
- Hashizume, T., Imaoka, S., Mise, M., Terauchi, Y., Fujii, T., Miyazaki, H., Kamataki, T. and Funae, Y. (2002).** "Involvement of Cyp2j2 and Cyp4f12 in the Metabolism of Ebastine in Human Intestinal Microsomes." *J Pharmacol Exp Ther* 300(1): 298-304.
- Hashizume, T., Mise, M., Matsumoto, S., Terauchi, Y., Fujii, T., Imaoka, S., Funae, Y., Kamataki, T. and Miyazaki, H. (2001).** "A Novel Cytochrome P450 Enzyme Responsible for the Metabolism of Ebastine in Monkey Small Intestine." *Drug Metab Dispos* 29(6): 798-805.
- Hashizume, T., Mise, M., Terauchi, Y., O, L., Fujii, T., Miyazaki, H. and Inaba, T. (1998).** "N-Dealkylation and Hydroxylation of Ebastine by Human Liver Cytochrome P450." *Drug Metab Dispos* 26(6): 566-71.
- Hauptmann, G., Lang, J. M., North, M. L., Oberling, F., Mayer, G. and Lachmann, P. J. (1975).** "Lymphosarcoma, Cold Urticaria, Igg1 Monoclonal Cryoglobulin and Complement Abnormalities." *Scand J Haematol* 15(1): 22-6.
- Henz, B. M. (1998a).** Physical Urticaria. *Urticaria : Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects ; with 42 Tables*. B. M. Z. Henz, T.; Grabbe, J.; Moroe, E. Berlin u.a., Springer: 53-57.
- Henz, B. M. (1998b).** The Spectrum of Urticaria. *Urticaria : Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects ; with 42 Tables*. B. M. Z. Henz, T.; Grabbe, J.; Moroe, E. Berlin u.a., Springer: 1-17.
- Henz, B. M., Jeep, S., Ziegert, F. S., Niemann, J. and Kunkel, G. (1996).** "Dermal and Bronchial Hyperreactivity in Urticarial Dermographism and Urticaria Factitia." *Allergy* 51(3): 171-5.
- Henz, B. M. Z., T.; Grabbe, J.; Moroe, E. (1998c).** *Urticaria : Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects ; with 42 Tables*. Berlin u.a., Springer.
- Heubrock, D. and Petermann, F. (2001).** *Aufmerksamkeitsdiagnostik*. Göttingen, Hogrefe.
- Hindmarch and Shamsi, Z. (2001).** "The Effects of Single and Repeated Administration of Ebastine on Cognition and Psychomotor Performance in Comparison to Triprolidine and Placebo in Healthy Volunteers." *Curr Med Res Opin* 17(4): 273-81.
- Hopes, H., Meuret, G. H., Ungethum, W., Leopold, G. and Wiemann, H. (1992).** "Placebo Controlled Comparison of Acute Effects of Ebastine and Clemastine on Performance and Eeg." *Eur J Clin Pharmacol* 42(1): 55-9.
- Hore, I., Georgalas, C. and Scadding, G. (2005).** "Oral Antihistamines for the Symptom of Nasal Obstruction in Persistent Allergic Rhinitis--a Systematic Review of Randomized Controlled Trials." *Clin Exp Allergy* 35(2): 207-12.
- Huang, M. Y., Argenti, D., Wilson, J., Garcia, J. and Heald, D. (1998).** "Pharmacokinetics and Electrocardiographic Effect of Ebastine in Young Versus Elderly Healthy Subjects." *Am J Ther* 5(3): 153-8.
- Hurst, M. and Spencer, C. M. (2000).** "Ebastine: An Update of Its Use in Allergic Disorders." *Drugs* 59(4): 981-1006.
- Ito, A., Kazama, T., Ito, K. and Ito, M. (2003).** "Purpura with Cold Urticaria in a Patient with Hepatitis C Virus Infection-Associated Mixed Cryoglobulinemia Type Iii: Successful Treatment with Interferon-Beta." *J Dermatol* 30(4): 321-5.
- Jedele, K. B. and Michels, V. V. (1991).** "Familial Dermographism." *Am J Med Genet* 39(2): 201-3.
- Jeep, S. (1998).** Urticaria Factitia. *Urticaria: Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects*. B. M. Z. Henz, T.; Grabbe, J.; Moroe, E. Berlin, Springer: 58-62.
- Juhlin, L. (2000).** "The History of Urticaria and Angioedema." *European Society for the History of Dermatology and Venereology (ESHVD) First ESHDV Special Annual Lecture*.
- Kalis, B. (1996).** "Double-Blind Multicentre Comparative Study of Ebastine, Terfenadine and Placebo in the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria in Adults." *Drugs* 52 Suppl 1: 30-4.

- Kalogeromitros, D., Gregoriou, S., Papaioannou, D., Mousatou, V., Makris, M. and Katsarou-Katsari, A. (2004).** "Acquired Primary Cold Contact Urticaria after Hymenoptera Sting." Clin Exp Dermatol 29(1): 93-5.
- Koay, J., Jones, D. and Duvic, M. (2002).** "Cold Urticaria in a Patient with Mycosis Fungoides." J Am Acad Dermatol 47(4): 608-10.
- Kontou-Fili, K., Borici-Mazi, R., Kapp, A., Matjevic, L. J. and Mitchel, F. B. (1997).** "Physical Urticaria: Classification and Diagnostic Guidelines. An Eaaci Position Paper." Allergy 52(5): 504-13.
- Kranke, B., Mayr-Kanhauser, S. and Aberer, W. (2001).** "Helicobacter Pylori in Acquired Cold Urticaria." Contact Dermatitis 44(1): 57-8.
- Kremer, B., den Hartog, H. M. and Jolles, J. (2002).** "Relationship between Allergic Rhinitis, Disturbed Cognitive Functions and Psychological Well-Being." Clin Exp Allergy 32(9): 1310-5.
- Lasseter, K. C., Dilzer, S. C., Vargas, R., Waldman, S. and Noveck, R. J. (2004).** "Pharmacokinetics and Safety of Ebastine in Patients with Impaired Hepatic Function Compared with Healthy Volunteers: A Phase I Open-Label Study." Clin Pharmacokinet 43(2): 121-9.
- Lee, E. E. and Maibach, H. I. (2001).** "Treatment of Urticaria. An Evidence-Based Evaluation of Antihistamines." Am J Clin Dermatol 2(1): 27-32.
- Leroy, T., Tasset, C., Valentin, B. and Van Neste, D. (1998).** "Comparison of the Effects of Cetirizine and Ebastine on the Skin Response to Histamine Iontophoresis Monitored with Laser Doppler Flowmetry." Dermatology 197(2): 146-51.
- Liu, K. H., Kim, M. G., Lee, D. J., Yoon, Y. J., Kim, M. J., Shon, J. H., Choi, C. S., Choi, Y. K., Desta, Z. and Shin, J. G. (2006).** "Characterization of Ebastine, Hydroxyebastine, and Carebastine Metabolism by Human Liver Microsomes and Expressed Cytochrome P450 Enzymes: Major Roles for Cyp2j2 and Cyp3a." Drug Metab Dispos 34(11): 1793-7.
- Magerl, M. and Maurer, M. (2007).** "[Urticaria. "From Bench to Bedside"]." Hautarzt 58(4): 308-13.
- Magerl, M., Schmolke, J., Metz, M., Zuberbier, T., Siebenhaar, F. and Maurer, M. (2009).** "Prevention of Signs and Symptoms of Dermographic Urticaria by Single-Dose Ebastine 20 Mg." Clin Exp Dermatol.
- Magerl, M., Schmolke, J., Siebenhaar, F., Zuberbier, T., Metz, M. and Maurer, M. (2007).** "Acquired Cold Urticaria Symptoms Can Be Safely Prevented by Ebastine." Allergy 62(12): 1465-8.
- Malik, M. (2002).** "Effects of Supratherapeutic Doses of Ebastine and Terfenadine on the Qt Interval." Br J Clin Pharmacol 54(6): 682-3.
- Marshall, P. S., O'Hara, C. and Steinberg, P. (2000).** "Effects of Seasonal Allergic Rhinitis on Selected Cognitive Abilities." Ann Allergy Asthma Immunol 84(4): 403-10.
- Matsunaga, K., Sato, T., Shuto, H., Tsuruta, Y., Suemaru, K., Gomita, Y. and Oishi, R. (1998).** "Inhibition of Neuronal Dopamine Uptake by Some Antiallergic Drugs." Eur J Pharmacol 350(2-3): 165-9.
- Mattila, M. J., Kuitunen, T. and Pletan, Y. (1992).** "Lack of Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions of the Antihistamine Ebastine with Ethanol in Healthy Subjects." Eur J Clin Pharmacol 43(2): 179-84.
- Maurer, M., Hanau, A., Metz, M., Magerl, M. and Staubach, P. (2003).** "[Relevance of Food Allergies and Intolerance Reactions as Causes of Urticaria]." Hautarzt 54(2): 138-43.
- Maurer, M., Metz, M., Magerl, M., Siebenhaar, F. and Staubach, P. (2004).** "[Autoreactive Urticaria and Autoimmune Urticaria]." Hautarzt 55(4): 350-6.
- Miralles Lopez, J. C., Lopez Andreu, F. R., Sanchez-Gascon, F., Lopez Rodriguez, C. and Negro Alvarez, J. M. (2005).** "Cold Urticaria Associated with Acute Serologic Toxoplasmosis." Allergol Immunopathol (Madr) 33(3): 172-4.
- Miyake, A. and Shah, P. (1999).** Models of Working Memory : Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control.
- Möller, A. (1998).** Cold Urticaria. Urticaria: Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects. B. M. Z. Henz, T.; Grabbe, J.; Moroe, E. Berlin, Springer: 67-78.
- Möller, A., Henning, M., Zuberbier, T. and Czarnetzki-Henz, B. M. (1996).** "[Epidemiology and Clinical Aspects of Cold Urticaria]." Hautarzt 47(7): 510-4.
- Moosbrugger, H. and Heyden, M. (1997).** "Fakt - Frankfurter Adaptiver Konzentrationsleistungs-Test : Testmanual." 75 S.

- Moosbrugger, H. G., F. (2006).** Aufmerksamkeits- Und Konzentrationsdiagnostik. Aus Leistung Und Leistungsdiagnostik. K. Schweizer. Heidelberg, Springer: 83-102.
- Moss, A. J. and Morganroth, J. (1999).** "Cardiac Effects of Ebastine and Other Antihistamines in Humans." Drug Saf 21 Suppl 1: 69-80; discussion 81-7.
- Murphy, G. M., Zollman, P. E., Greaves, M. W. and Winkelmann, R. K. (1987).** "Symptomatic Dermographism (Factitious Urticaria)--Passive Transfer Experiments from Human to Monkey." Br J Dermatol 116(6): 801-4.
- Murris-Espin, M., Melac, M., Charpentier, J. C. and Didier, A. (1998).** "Comparison of Efficacy and Safety of Cetirizine and Ebastine in Patients with Perennial Allergic Rhinitis." Ann Allergy Asthma Immunol 80(5): 399-403.
- Neittaanmaki, H. (1985).** "Cold Urticaria. Clinical Findings in 220 Patients." J Am Acad Dermatol 13(4): 636-44.
- Nelson, H. S., Bucher, B., Buchmeier, A., Oppenheimer, J. and Garcia, J. (1995).** "Suppression of the Skin Reaction to Histamine by Ebastine." Ann Allergy Asthma Immunol 74(5): 442-7.
- Niemeier, V., J., K. and U., G. (2000).** "Observations During Itch-Inducing Lecture." Dermatologie + Psychosomatik 1(suppl 1): 15-18.
- Noveck, R. J., Preston, R. A. and Swan, S. K. (2007).** "Pharmacokinetics and Safety of Ebastine in Healthy Subjects and Patients with Renal Impairment." Clin Pharmacokinet 46(6): 525-34.
- O'Donnell, B. F., Lawlor, F., Simpson, J., Morgan, M. and Greaves, M. W. (1997).** "The Impact of Chronic Urticaria on the Quality of Life." Br J Dermatol 136(2): 197-201.
- Okamura, N., Yanai, K., Higuchi, M., Sakai, J., Iwata, R., Ido, T., Sasaki, H., Watanabe, T. and Itoh, M. (2000).** "Functional Neuroimaging of Cognition Impaired by a Classical Antihistamine, D-Chlorpheniramine." Br J Pharmacol 129(1): 115-23.
- Pasricha JS, D. P. I. (1985 ).** "Grading the Response in Dermographic Urticaria." 51 (1 ): 31--34.
- Picado Valles, C., Cadahia Garcia, A., Cistero Bahima, A., Cano Cantudo, L., Sanz Amaro, A. and Zayas Sanza, J. M. (1991).** "Ebastine in Perennial Allergic Rhinitis." Ann Allergy 67(6): 615-8.
- Poon, E., Seed, P. T., Greaves, M. W. and Kobza-Black, A. (1999).** "The Extent and Nature of Disability in Different Urticarial Conditions." Br J Dermatol 140(4): 667-71.
- Pschyrembel, W. and Dornblüth, O. (2007).** "Pschyrembel Klinisches Wörterbuch." XXV, 2132 S.
- Purohit, A., Duvernelle, C., Melac, M., Benabdesselam, O., Pauli, G. and Frossard, N. (1999).** "Consistency and Efficacy of Cetirizine (10 Mg) Versus Ebastine (20 Mg) at 4 H on Skin Reactivity." Eur J Clin Pharmacol 55(8): 589-92.
- Ratner, P., Falques, M., Chuecos, F., Esbri, R., Gispert, J., Peris, F., Luria, X. and Rosales, M. J. (2005).** "Meta-Analysis of the Efficacy of Ebastine 20 Mg Compared to Loratadine 10 Mg and Placebo in the Symptomatic Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis." Int Arch Allergy Immunol 138(4): 312-8.
- Reulecke, W. (1999).** Konzentration Als Trivalente Performanzvariable - Theoretische Prämissen, Rastermodell Und Empirisches Umsetzungsbeispiel. Konzentration Und Leistung. E. H. S. J.Janssen. Göttingen, Hogrefe: 63-73.
- Ring, J., Wahn, U. and Gieler, U. (2001).** "Neurodermitisschulung: Ein Neues Behandlungsprogramm Zur Sekundären Krankheitsprävention." Dtsch Arztebl %R 98(48): 3202-.
- Rivest, J., Despontin, K., Ghys, L., Rihoux, J. P. and Lachapelle, J. M. (1991).** "Pharmacological Modulation by Cetirizine and Ebastine of the Cutaneous Reactivity to Histamine." Dermatologica 183(3): 208-11.
- Rohatagi, S., Gillen, M., Aubeneau, M., Jan, C., Pandit, B., Jensen, B. K. and Rhodes, G. (2001).** "Effect of Age and Gender on the Pharmacokinetics of Ebastine after Single and Repeated Dosing in Healthy Subjects." Int J Clin Pharmacol Ther 39(3): 126-34.
- Rote-Liste® (2010).** Rote Liste® 2010 : Arzneimittelverzeichnis Für Deutschland (Einschließlich Eu-Zulassungen Und Bestimmter Medizinprodukte).
- Schmidt-Atzert, L. (2006).** Leistungsrelevante Rahmenbedingungen/Leistungsmotivation, . Aus Leistung Und Leistungsdiagnostik. K. Schweizer. Heidelberg, Springer: 223-241.
- Siebenhaar, F., Weller, K., Mlynek, A., Magerl, M., Altrichter, S., Vieira Dos Santos, R., Maurer, M. and Zuberbier, T. (2007).** "Acquired Cold Urticaria: Clinical Picture and Update on Diagnosis and Treatment." Clin Exp Dermatol 32(3): 241-5.

- Simons, F. E., Watson, W. T. and Simons, K. J. (1993).** "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ebastine in Children." J Pediatr 122(4): 641-6.
- Ständer, S. and Schmelz, M. (2006).** "Chronic Itch and Pain--Similarities and Differences." Eur J Pain 10(5): 473-8.
- Ständer, S., Streit, M., Darsow, U., Niemeier, V., Vogelgsang, M., Stander, H., Gieler, U., Gollnick, H., Metz, D. and Weisshaar, E. (2006).** "Diagnostic and Therapeutic Procedures in Chronic Pruritis." J Dtsch Dermatol Ges 4(4): 350-70.
- Stangier, U. and Ehlers, A. (2000).** Stress and Anxiety in Dermatological Disorders. . In the Management of Stress and Anxiety in Medical Disorders M. D. B. D. H. Boston, Allyn and Bacon: 304–333.
- Staubach, P., Eckhardt-Henn, A., Dechene, M., Vonend, A., Metz, M., Magerl, M., Breuer, P. and Maurer, M. (2006).** "Quality of Life in Patients with Chronic Urticaria Is Differentially Impaired and Determined by Psychiatric Comorbidity." Br J Dermatol 154(2): 294-8.
- Tagawa, M., Kano, M., Okamura, N., Higuchi, M., Matsuda, M., Mizuki, Y., Arai, H., Fujii, T., Komemushi, S., Itoh, M., Sasaki, H., Watanabe, T. and Yanai, K. (2002).** "Differential Cognitive Effects of Ebastine and (+)-Chlorpheniramine in Healthy Subjects: Correlation between Cognitive Impairment and Plasma Drug Concentration." Br J Clin Pharmacol 53(3): 296-304.
- Tagawa, M., Kano, M., Okamura, N., Higuchi, M., Matsuda, M., Mizuki, Y., Arai, H., Iwata, R., Fujii, T., Komemushi, S., Ido, T., Itoh, M., Sasaki, H., Watanabe, T. and Yanai, K. (2001).** "Neuroimaging of Histamine H1-Receptor Occupancy in Human Brain by Positron Emission Tomography (Pet): A Comparative Study of Ebastine, a Second-Generation Antihistamine, and (+)-Chlorpheniramine, a Classical Antihistamine." Br J Clin Pharmacol 52(5): 501-9.
- Tashiro, M., Sakurada, Y., Iwabuchi, K., Mochizuki, H., Kato, M., Aoki, M., Funaki, Y., Itoh, M., Iwata, R., Wong, D. F. and Yanai, K. (2004).** "Central Effects of Fexofenadine and Cetirizine: Measurement of Psychomotor Performance, Subjective Sleepiness, and Brain Histamine H1-Receptor Occupancy Using 11c-Doxepin Positron Emission Tomography." J Clin Pharmacol 44(8): 890-900.
- Taskapan, O. and Harmanyeri, Y. (2006).** "Evaluation of Patients with Symptomatic Dermographism." J Eur Acad Dermatol Venereol 20(1): 58-62.
- Theunissen, E. L., Vermeeren, A., Vuurman, E. F. and Ramaekers, J. G. (2006).** "Stimulating Effects of H1-Antagonists." Curr Pharm Des 12(20): 2501-9.
- Toth-Kasa, I., Jancso, G., Obal, F., Jr., Husz, S. and Simon, N. (1983).** "Involvement of Sensory Nerve Endings in Cold and Heat Urticaria." J Invest Dermatol 80(1): 34-6.
- van Os-Medendorp, H., Eland-de Kok, P. C., Ros, W. J., Bruijnzeel-Koomen, C. A. and Grypdonck, M. (2007).** "The Nursing Programme 'Coping with Itch': A Promising Intervention for Patients with Chronic Pruritic Skin Diseases." J Clin Nurs 16(7): 1238-46.
- Vincent, J., Liminana, R., Meredith, P. A. and Reid, J. L. (1988).** "The Pharmacokinetics, Antihistamine and Concentration-Effect Relationship of Ebastine in Healthy Subjects." Br J Clin Pharmacol 26(5): 497-502.
- Wagner, M. (08.10.1999).** Aufmerksamkeits/Konzentrationsdiagnostik Mit Dem Cognitrone (Cog) - Aspekte Der Konstruktvalidität. 5. Arbeitstagung der Fachgruppe Differentielle Psychologie, Persönlichkeitspsychologie und Psychologische Diagnostik in Wuppertal, Bergische Gesamthochschule Wuppertal.
- Wanderer, A. A., Grandel, K. E., Wasserman, S. I. and Farr, R. S. (1986).** "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." J Allergy Clin Immunol 78(3 Pt 1): 417-23.
- Wanderer, A. A. and Hoffman, H. M. (2004).** "The Spectrum of Acquired and Familial Cold-Induced Urticaria/Urticaria-Like Syndromes." Immunol Allergy Clin North Am 24(2): 259-86, vii.
- Werfel, T., Aberer, W., Bieber, T., Buhles, N., Kapp, A. and Vieluf, D. (2003).** "Atopische Dermatitis." J Dtsch Dermatol Ges 1(7): 586-92.
- Wilken, J. A., Berkowitz, R. and Kane, R. (2002).** "Decrements in Vigilance and Cognitive Functioning Associated with Ragweed-Induced Allergic Rhinitis." Ann Allergy Asthma Immunol 89(4): 372-80.
- Wilken, J. A., Kane, R. L., Ellis, A. K., Rafeiro, E., Briscoe, M. P., Sullivan, C. L. and Day, J. H. (2003).** "A Comparison of the Effect of Diphenhydramine and Desloratadine on Vigilance and

- Cognitive Function During Treatment of Ragweed-Induced Allergic Rhinitis." Ann Allergy Asthma Immunol 91(4): 375-85.
- Wiseman, L. R. and Faulds, D. (1996).** "Ebastine. A Review of Its Pharmacological Properties and Clinical Efficacy in the Treatment of Allergic Disorders." Drugs 51(2): 260-77.
- Wu, L. Y., Mesko, J. W. and Petersen, B. H. (1983).** "Cold Urticaria Associated with Infectious Mononucleosis." Ann Allergy 50(4): 271-4.
- Wüthrich, B. (2005).** "Urtikaria: Klassifikation, Pathophysiologie Und Therapie." Allergologie und Immunologie(5(25):): 651-659.
- Yamaguchi, T., Hashizume, T., Matsuda, M., Sakashita, M., Fujii, T., Sekine, Y., Nakashima, M. and Uematsu, T. (1994).** "Pharmacokinetics of the H1-Receptor Antagonist Ebastine and Its Active Metabolite Carebastine in Healthy Subjects." Arzneimittelforschung 44(1): 59-64.
- Yosipovitch, G., Goon, A. T., Wee, J., Chan, Y. H., Zucker, I. and Goh, C. L. (2002).** "Itch Characteristics in Chinese Patients with Atopic Dermatitis Using a New Questionnaire for the Assessment of Pruritus." Int J Dermatol 41(4): 212-6.
- Zimmermann, P. L., M. (2002).** Neuropsychological Aspects of Attentional Functions and Disturbances. Applied Neuropsychology of Attention - Theory, Diagnosis and Rehabilitation. M. Z. Leclercq, P. . London, Psychology Press.: 56-85.
- Zuberbier, T., Aberer, W., Grabbe, J., Hartmann, K., Merk, H., Ollert, M., Ruëff, F., Wedi, B. and Wenning, J. (2002).** Diagnostik Und Therapie Der Urtikaria. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD).
- Zuberbier, T., Asero, R., Bindslev-Jensen, C., Walter Canonica, G., Church, M. K., Gimenez-Arnau, A., Grattan, C. E., Kapp, A., Merk, H. F., Rogala, B., Saini, S., Sanchez-Borges, M., Schmid-Grendelmeier, P., Schunemann, H., Staubach, P., Vena, G. A., Wedi, B. and Maurer, M. (2009a).** "Eaaci/Ga(2)Len/Edf/Wao Guideline: Definition, Classification and Diagnosis of Urticaria." Allergy 64(10): 1417-26.
- Zuberbier, T., Asero, R., Bindslev-Jensen, C., Walter Canonica, G., Church, M. K., Gimenez-Arnau, A. M., Grattan, C. E., Kapp, A., Maurer, M., Merk, H. F., Rogala, B., Saini, S., Sanchez-Borges, M., Schmid-Grendelmeier, P., Schunemann, H., Staubach, P., Vena, G. A. and Wedi, B. (2009b).** "Eaaci/Ga(2)Len/Edf/Wao Guideline: Management of Urticaria." Allergy 64(10): 1427-43.
- Zuberbier, T., Bindslev-Jensen, C., Canonica, W., Grattan, C. E., Greaves, M. W., Henz, B. M., Kapp, A., Kozel, M. M., Maurer, M., Merk, H. F., Schafer, T., Simon, D., Vena, G. A. and Wedi, B. (2006a).** "Eaaci/Ga2len/Edf Guideline: Definition, Classification and Diagnosis of Urticaria." Allergy 61(3): 316-20.
- Zuberbier, T., Bindslev-Jensen, C., Canonica, W., Grattan, C. E., Greaves, M. W., Henz, B. M., Kapp, A., Kozel, M. M., Maurer, M., Merk, H. F., Schafer, T., Simon, D., Vena, G. A. and Wedi, B. (2006b).** "Eaaci/Ga2len/Edf Guideline: Management of Urticaria." Allergy 61(3): 321-31.
- Zuberbier, T. and Maurer, M. (2007).** "Urticaria: Current Opinions About Etiology, Diagnosis and Therapy." Acta Derm Venereol 87(3): 196-205.

## **9 Lebenslauf**

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

## Erklärung

„Ich, Jan Schmolke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Änderungen des kognitiven Leistungsvermögens nach induzierter Physikalischer Urtikaria und Gabe von Ebastin“** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 08.10.2010

Jan Schmolke

# Anhang

## 9.1 Patienteninformation

### **Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,**

Ihr Arzt hat Ihnen die Möglichkeit angeboten, an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Bitte lesen Sie sich die folgende Information zur Studie sorgfältig durch. Sollten Sie Fragen haben, wird Ihr Arzt diese gerne beantworten. Die Studie wird nach Beratung und der Erteilung eines positiven Votums durch die Ethikkommission der Charité durchgeführt und wurde initiiert vom Leiter der Urtikariasprechstunde des Allergie-Centrum-Charité Berlin, PD Dr. Marcus Maurer.

### **Warum gibt es diese Studie?**

Die Urtikaria (aus dem lateinischen für Brennessel, wegen der juckenden Hautveränderungen, zu deutsch Nesselsucht), an der alleine in Deutschland ca. 800.000 Menschen erkrankt sind, stellt nach wie vor eine der am schwierigsten zu therapierenden Hauterkrankungen dar, dies gilt vor allem für die physikalischen Formen der Urtikaria, wie Kälteurtikaria oder Urticaria factitia. Die Symptome der Erkrankung (Juckreiz, Quaddeln, Schwellungen) lassen vermuten, daß die Leistungsfähigkeit (Konzentrationsvermögen, Wahrnehmungsgenauigkeit/ -schnelligkeit) und der Stimmungszustand betroffener Patienten unter der Nesselsucht leiden. Diese Studie soll zeigen, ob und wie sehr Patienten mit physikalischer Urtikaria (Kälteurtikaria, Urticaria factitia oder Lichturtikaria) durch Quaddeln und Juckreiz in ihrer Leistungsfähigkeit beeinträchtigt werden und vor allem soll sie zeigen, ob diese Einschränkungen durch die Gabe des Antihistaminikums Ebastel® (DPMP, 4-diphenylmethoxy-1 [3-(4-ter-butylbenzoyl)-propyl] piperidin) wieder aufgehoben werden können.

## **Was ist Ebastel®?**

Ebastel® ist ein seit 2002 auch in Deutschland zugelassenes Medikament zur symptomatischen Behandlung der allergischen Rhinitis (Heuschnupfen) und der Urtikaria. Es zählt zu den modernen Antihistaminika und gilt als gut wirksam und sicher.

## **Ziel der Studie:**

Ziel 1: Es wird untersucht, ob die Leistungsfähigkeit von Patienten mit physikalischer Urtikaria (Kälteurtikaria oder Urticaria factitia) durch urtikarielle Hautveränderungen beeinträchtigt wird.

Ziel 2: Es wird untersucht, ob diese Beeinträchtigung durch die Gabe von Ebastin wieder aufgehoben werden kann.

## **Dauer der Teilnahme**

Insgesamt sind 3 Besuche bei Ihrem Arzt über einen Zeitraum von etwa 2 Wochen notwendig. Falls Sie irgendwelche Beschwerden oder eine Verschlechterung Ihrer Beschwerden bemerken, wird Ihr Arzt über zusätzliche Behandlungen entscheiden.

## **Ablauf der Studie**

Wenn Sie sich zur Teilnahme an der Studie entscheiden, werden wir insgesamt 3 Termine mit Ihnen vereinbaren:

Bei dem ersten Termin werden Sie in Bezug auf Ihre Nesselsucht und Ihre aktuellen Beschwerden gründlich untersucht. Sie werden auch nach Ihrer Krankengeschichte gefragt. Falls Sie irgendwelche Behandlungen gegen Ihre Nesselsucht anwenden oder Medikamente gegen andere Erkrankungen, müssen Sie Ihrem Arzt dies mitteilen. Weiter findet eine Blutentnahme statt, zur Bestimmung der wichtigsten Blutwerte. Dies dient dazu, Begleiterkrankungen auszuschließen, die eine Teilnahme an der Studie nicht ratsam erscheinen lassen. Wenn aus medizinischer Sicht keine Bedenken gegen eine Studienteilnahme vorliegen, erhalten Sie eine Packung des Studienmedikamentes per Post zugeschickt. Dies kann 1 Tablette Ebastel® (20mg) sein oder 1 Tablette eines Placebos, eines Scheinmedikamentes, das genauso aussieht, aber keinen Wirkstoff enthält. Weder die behandelnden Ärzte noch Sie selbst werden wissen, welcher Behandlungsgruppe Sie zugeteilt wurden. Die Zuordnung erfolgt nach dem

Zufallsprinzip. Diese Tablette ist 10 (plusminus 2) Stunden vor dem zweiten Termin einzunehmen.

Bei dem 2. Termin werden Sie am Computer mehrere Tests zur Messung der Leistungsfähigkeit durchführen. Dazu brauchen Sie keinerlei Computerkenntnisse. Die Testreihe wird an diesem Tag 3 mal wiederholt. Zwischen dem 2. und dem 3. Testdurchlauf werden bei Ihnen auf einem 20x20cm großen Feld am Rücken Quaddeln hervorgerufen. Wenn Sie Kälteurtikariapatient sind, geschieht dies durch einen Eispack, wenn Sie unter Urticaria factitia leiden durch Kratzen. Am Ende der Untersuchungen erhalten Sie die Studienmedikamente für den 3. Termin, die Sie 10 Stunden vor dem 3. Termin einnehmen müssen. Dies kann Ebastel® (20mg) sein oder ein Placebo, mit Sicherheit aber nicht das, was Sie beim ersten Mal erhalten haben.

Der 3. Termin ist vom Testablauf her identisch mit dem 2. Termin, zusätzlich findet eine körperliche Untersuchung statt.

### **Rechte und Pflichten der Teilnehmer**

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Die zu Studienbeginn erteilte Einwilligung zur Teilnahme an der Studie kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass das Vertrauensverhältnis zum behandelnden Arzt in irgendeiner Weise leidet. Aus Sicherheitsgründen soll jedoch auch bei einem vorzeitigen Studienabbruch eine abschließende Untersuchung stattfinden. Während der gesamten Behandlungsdauer können Sie sich bei auftretenden Fragen und Problemen jederzeit an Ihren behandelnden Arzt wenden. Sie können jederzeit, auch im Verlauf der Studie, die Behandlung ohne Angabe von Gründen abbrechen. Selbstverständlich entstehen Ihnen dadurch in keinem Fall irgendwelche Nachteile. Der Arzt wird dann eine andere Therapie durchführen.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Studiendauer nicht schwanger werden (Verhütung durch mindestens eine sichere Methode, z.B. Pille, Kondom). Wir bitten außerdem um das Einhalten der Untersuchungstermine und um Auskunft über eventuelle zusätzliche Arztbesuche und Begleittherapien. Der behandelnde Arzt ist bereit, alle die Prüfung betreffenden Fragen in Einzelheiten zu erläutern, auch jederzeit während des weiteren Studienverlaufs.

## **Datenschutz**

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass der Studienarzt und seine Mitarbeiter Ihre personenbezogenen Daten zum Zweck der o.g. Arzneimittelprüfung erheben und verarbeiten darf. Personenbezogene Daten sind z.B. Ihr Geburtsdatum (nur Monat und Jahr), Ihr Geschlecht, Fotografien der provozierten Areale am Rücken, Daten zu Ihrer physischen und psychischen Gesundheit oder andere persönliche Daten, die während Ihrer Teilnahme an der Studie oder bei einer der Folgeuntersuchungen erhoben wurden.

Die Datenschutzbestimmungen werden sorgfältig eingehalten. Alle im Rahmen der Studie anfallenden Daten über einzelne Patienten werden nur in anonymisierter Form weitergegeben, d.h. ohne den Namen und die Adresse des Patienten. Die Belange der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes werden voll gewahrt. Auch im Falle von Veröffentlichungen wird der Datenschutz vollumfänglich gewahrt. Alle autorisierten Personen, die Zugang zu den Krankenunterlagen haben, unterliegen der Schweigepflicht. Sie haben das Recht auf Auskunft über alle beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. Sie haben auch Anrecht auf Korrektur eventueller Ungenauigkeiten in Ihren personenbezogenen Daten. Wenn Sie eine Anfrage machen wollen, wenden Sie sich bitte an Ihren Studienarzt.

## **Unerwünschte Wirkungen und Risiken**

Durch die provozierte Quaddel von etwa 20x20cm auf Ihrem Rücken wird Juckreiz entstehen, wie Sie das auch von Quaddeln im Rahmen Ihrer Grunderkrankung her kennen. Ebastel® ist im allgemeinen gut verträglich. Dennoch können Nebenwirkungen auftreten: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Halsschmerzen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Schwächegefühl, Nasenbluten, Schnupfen, Nebenhöhlenentzündung,, Übelkeit und Schlafstörungen.

Diese Nebenwirkungen von Ebastel® wurden bei kurzfristiger Anwendung vergleichbar häufig berichtet wie unter Placebo.

Bitte geben Sie ALLE Medikamente, die Sie zum Zeitpunkt der Studie einnehmen, dem behandelnden Arzt an. Vor allem bei der Einnahme von Cisaprid (Propulsin®)

und Domperidon (Motilium®), den Anti-Psychotika Chlorpromazin (Propaphenin®), Haloperidol (Haldol®) und Pimozid (Orap®) oder die Antibiotika Erythromycin und Clarithomycin (Klacid®) kann es zu Wechselwirkungen mit der Studienmedikation kommen.

### **Antihistaminika/ Kortison**

In den 3 Wochen vor Beginn der Studie dürfen Sie keine Depot-Kortisonpräparate verwendet oder eine Kortisondauertherapie angewandt haben. In den 2 Wochen vor Beginn der Studie dürfen Sie keine Kortisonpräparate verwendet haben. Für die Dauer der Studie dürfen Sie keine Kortisonpräparate einnehmen. Ebenso sollten Sie während der Studie keine Antihistaminika einnehmen. Wenn Sie wegen starker Beschwerden doch Antihistaminika eingenommen haben sollten, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt, damit der nächste Termin ggf. verschoben werden kann.

### **Medizinische Vorteile**

Die Ergebnisse, die durch diese Studie gewonnen werden, können dazu beitragen, weitere Erkenntnisse über die Behandlung von Nesselsucht zu gewinnen und somit zukünftige Therapien verbessern. Der persönliche direkte Nutzen der Studie beschränkt sich auf das Wissen, ob die Einnahme von Ebastel® die urtikarielle Reaktion auf physikalische Reize wirkungsvoll unterdrücken kann und/oder ob die Einnahme von Ebastel® eine Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch urtikarielle Hauterscheinungen verhindern kann.

### **Versicherungsschutz**

Entsprechend dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) besteht eine Probandenversicherung beim Gerling-Konzern, Allgemeine Versicherungs AG, GIS /Liability, Gereonshof 8, 50597 Köln, Probandenversicherungsnummer 70-5644584-4, Tel.-Nr.: 02114956183. Versicherungsschutz besteht für Gesundheitsschäden (inkl. Todesfall),

die Folge der veranlassten und durchgeführten Prüfung sind, mit einer Einzeldeckung von 500.000 € und einer Gesamtdeckungssumme bis 50 Mio. €.

Damit Ihr Versicherungsschutz nicht erlischt, dürfen Sie, außer in Notfällen, eine andere Behandlung nicht ohne Absprache mit dem Sie hier behandelnden Arzt vornehmen. Bitte melden Sie eine evtl. Gesundheitsschädigung, die in Zusammenhang mit dieser Studie aufgetreten sein könnte, umgehend der Versicherung und Ihrem Arzt. Wir weisen Sie vorsorglich darauf hin, dass diese Versicherung nicht für Wegeunfälle aufkommt.

### **Wer sind Ihre Ansprechpartner?**

Sie werden dazu aufgefordert, Ihrem Arzt alle Fragen zu stellen, die Sie zur Studie oder zur Einverständniserklärung haben. Diese sollten zu Ihrer Zufriedenheit beantwortet werden. Falls Sie irgendwelche Probleme oder Beschwerden während der Studie haben, sollten Sie

Prof. Dr. M. Maurer (030 450 618 043), Dr. M. Magerl (030 450 618 304) oder stud.med. Jan Schmolke (030 803 83 95)

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie  
Campus Charité - Mitte Schumannstraße 20-21  
D - 10117 Berlin

kontaktieren. Sie können die Studie mit Ihrem Hausarzt besprechen und, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, kann dieser auch schriftlich darüber informiert werden, dass Sie an dieser Studie teilnehmen.

Weiter haben Sie die Möglichkeit, sich mit einem Ombudsmann über die Studie und die gelante oder begonnene Studienteilnahme zu besprechen. Dieser Ombudsmann ist erfahren in der Durchführung klinischer Studien und informiert Sie über den Ablauf dieser Studie, ist aber nicht Prüfarzt in dieser Studie.

## 9.2 Patienteneinwilligung

### **Einwilligungsbogen für die Teilnahme an einer wissenschaftlichen Untersuchung zur Prüfung der Effekte von Ebastel® auf Änderungen des kognitiven Leistungsvermögens bei Urtikariapatienten**

Der Prüfarzt/die Prüfarztin hat mich über Wesen, Bedeutung und Tragweite dieses klinischen Versuchs, insbesondere über die zu erwartenden Wirkungen, über mögliche Vor- und Nachteile und allfällige Risiken der Behandlung mit Ebastel aufgeklärt.

**Name:** \_\_\_\_\_ **Vorname:** \_\_\_\_\_

**Straße:** \_\_\_\_\_

**Wohnort:** \_\_\_\_\_ **Telefon:** \_\_\_\_\_

**Geburtsdatum:** \_\_\_\_\_

Ich habe die Patienteninformation gelesen und verstanden und entscheide mich aus freiem Ermessen zur Teilnahme an diesem Forschungsprogramm.

Ich erkläre mich ferner bereit, die in dieser Patienteninformation erläuterten Teilnahmebedingungen sowie sämtliche Anweisungen des Prüfarztes/der Prüfarztin vor, während und nach Abschluss des Versuchs vollumfänglich zu befolgen.

Mir ist bekannt, dass meine Teilnahme freiwillig ist und ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen kann.

Ich wurde über den bestehenden Versicherungsschutz und die damit für mich verbundenen Verpflichtungen informiert.

Ich weiss, dass ich nur eine andere medizinische Behandlung aufnehmen darf, wenn ich meinen Prüfarzt/meine Prüfarztin darüber informiert habe (davon ausgenommen sind Notfälle).

Ich werde meinen Prüfarzt/meine Prüferärztin sofort informieren, wenn eine Verschlechterung meines Gesundheitszustands eintritt.

Ich bestätige hiermit, dass ich in den letzten drei Monaten an keiner anderen klinischen Studie teilgenommen habe.

### **Erklärung zum Datenschutz:**

#### **Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung**

1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten/Angaben über meine Gesundheit auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung (pseudonymisiert) weitergegeben werden an:

a) den Auftraggeber (Charité, Allergie-Centrum) oder beauftragte Unternehmen (Almirall, Hersteller von Ebastel®) der Studie zur wissenschaftlichen Auswertung, Bewertung von unerwünschten Ereignissen und/oder oder Beantragung der Zulassung;

b) die zuständige(n) Überwachungsbehörde(n) (Landesamt oder Bezirksregierung), Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn), Ethik-Kommission und ausländischen Behörden und europäische Datenbank zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie, zur Bewertung von Studienergebnissen und unerwünschter Ereignisse oder zur Beantragung der Zulassung.

2) Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungs- und Zulassungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3) Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der Angaben über meine Gesundheit ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall dieses

Widerrufs werden die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet, soweit dies erforderlich ist, um

- a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
- b) sicherzustellen, dass schutzwürdige Interessen der betroffenen Person nicht beeinträchtigt werden,
- c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen. Darüber hinaus bin ich mit der Entnahme, Herauslösung, Verschlüsselung, Untersuchung sowie verschlüsselten Lagerung meines im Rahmen dieser klinischen Studie entnommenen Blutes, Gewebes und der hieraus ggf. entnommenen genetischen Materialien für den Zweck der Studie durch den/die Studienarzt/-Studienärztin bzw. das Labor der Charité einverstanden.

Ich bin mir bewusst, dass ich nicht an der Studie teilnehmen kann, wenn ich meine Zustimmung dazu nicht gebe.

Ich habe die Patienteninformation und die Datenschutzerklärung gelesen und verstanden, und alle meine Fragen sind zufriedenstellend beantwortet worden.

Ich habe eine Kopie dieser Patienteninformation und der schriftlichen Einwilligungserklärung sowie der Versicherungsbedingungen für meine persönlichen Akten erhalten.

Berlin, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Unterschrift des Patienten

\_\_\_\_\_

Unterschrift des aufklärenden Arztes

### **9.3 Case Report Form**

siehe nächste Seiten

# Case Report Form

Klinische Prüfung der Effekte eines Piperidinderivats (DPMP, 4-diphenylmethoxy-1 [3-(4-ter-butylbenzoyl)-propyl] piperidin) auf Änderungen des kognitiven Leistungsvermögens bei Urtikariapatienten

Screeningnummer (SN) |\_\_|\_\_|

Randomnummer (RN) |\_\_|\_\_|

Prüfzentrum  
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie  
Campus Charité - Mitte  
Schumannstraße 20-21  
D - 10117 Berlin





# Screeningvisit

Datum: |\_|\_|\_|\_|.|\_|\_|\_|\_|.|\_|\_|\_|\_|  
Tag Monat Jahr

SN: |\_|\_| RN: |\_|\_|

Handzeichen Prüfarzt: \_\_\_\_\_

## Allgemeine Anamnese

1. Erkrankungen der Sinnesorgane:  nein  ja, \_\_\_\_\_
2. Erkrankungen des Nervensystems:  nein  ja, \_\_\_\_\_
3. Kardiovaskuläre Erkrankungen:  nein  ja, \_\_\_\_\_
4. Atemwegserkrankungen:  nein  ja, \_\_\_\_\_
5. Gastrointestinale Erkrankungen:  nein  ja, \_\_\_\_\_
6. Endokrine Erkrankungen:  nein  ja, \_\_\_\_\_
7. Erkrankungen d. Urogenitalsyst.  nein  ja, \_\_\_\_\_
8. Muskuloskeletale Erkrankungen:  nein  ja, \_\_\_\_\_
9. Allergien:  nein  ja, \_\_\_\_\_
10. Hämatologische Erkrankungen:  nein  ja, \_\_\_\_\_
11. Hauterkrankungen außer Urtikaria  nein  ja, \_\_\_\_\_
12. Psychiatrische Erkrankungen:  nein  ja, \_\_\_\_\_
13. Andere:  nein  ja, \_\_\_\_\_

## Körperliche Untersuchung und Blutentnahme

1. Cor  unauffällig  pathol.: \_\_\_\_\_
2. Pulmo  unauffällig  pathol.: \_\_\_\_\_
3. Abdomen  unauffällig  pathol.: \_\_\_\_\_
4. Neurologie  unauffällig  pathol.: \_\_\_\_\_
5. Haut  unauffällig  pathol.: \_\_\_\_\_
6. Muskel- und Skelettsystem  unauffällig  pathol.: \_\_\_\_\_
7. Lymphknoten  unauffällig  pathol.: \_\_\_\_\_

Blutdruck: gHmM |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|  
systolisch diastolisch

Körpergewicht: gk |\_|\_|\_|\_|  
anamnestisch

Puls: nim / |\_|\_|\_|\_|

Körpergröße: mc |\_|\_|\_|\_|  
anamnestisch

### **Blutentnahme, EKG, ggf Urinuntersuchung:**

Es sind abzunehmen: 1 kleines orangenes Plasmaröhrchen, 1 kleines rotes EDTA-Röhrchen.

Es wird bestimmt: AP, ALT, AST, GGT, Na, K, Cl, Ca, Krea BB+Diff BB (normales Labor)

Es wird ein EKG durchgeführt, bei Auffälligkeiten (QT-Zeit >450ms) erfolgt **kein** Einschluß

Bei Frauen: Urin auf beta-HCG

Ausdruck/Kopie der Labor-/EKG-Ergebnisse an dieses Blatt tackern. Original in die Patientenakte.

**BE/EKG/ggf. Urin erfolgt und o.g. Parameter auf ACC-Auftragsschein angekreuzt?**  ja  nein

Datum Untersuchung/ BE:  Tag des Screenings oder |\_|\_|\_|\_|.|\_|\_|\_|\_|.|\_|\_|\_|\_|  
Tag Monat Jahr

























