

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

DISSERTATION

„Einfluss von Levocetirizin auf den Juckreiz und Hautzustand
bei Patienten mit atopischer Dermatitis“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Hendrik Gunnar Freund
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Worm
2. Prof. Dr. med. R. Mösges
3. Priv.-Doz. Dr. med. J. Kleine-Tebbe

Datum der Promotion: 19.11.2010

Zusammenfassung

Juckreiz ist ein zentrales Symptom der atopischen Dermatitis und multifaktoriell bedingt. Daher besteht seit langer Zeit die Frage, ob Antihistaminika den Juckreiz auch bei Patienten mit atopischer Dermatitis positiv beeinflussen können.

Levocetirizin, ein Antihistaminikum der dritten Generation, zeigt in zahlreichen Studien bei gesunden Probanden und solchen mit allergischer Rhinitis oder chronischer Urtikaria eine ausgeprägte Reduktion der Parameter Juckreiz, Erythem, Quaddelbildung und nasaler Symptome [1-6].

In der vorliegenden Untersuchung sollte der Einfluss von Levocetirizin auf den Juckreiz und Hautzustand bei Patienten mit atopischer Dermatitis in einem randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studiendesign untersucht werden.

Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren wurden doppelblind randomisiert: die eine Gruppe erhielt 5 mg Levocetirizin pro Tag, die andere 5 mg Placebo pro Tag, bestehend aus Laktose. Während einer Beobachtungsdauer von vier Wochen fanden drei Untersuchungstermine statt: eine Eingangsuntersuchung (Screening), eine Folgeuntersuchung nach zwei Wochen und eine Abschlussuntersuchung nach zwei Wochen unter Therapie. An jedem Untersuchungstag wurde der Hautstatus der Probanden mittels SCORAD erhoben. Zusätzlich wurden die Hautphysiologie (pH-Wert, Hautfeuchtigkeit, Fettgehalt und Hautdurchlässigkeit), laborchemische Parameter (IgE, Basophilenaktivierung) und die Lebensqualität (SF-36) erfasst. Die Patienten wurden instruiert, ein schematisiertes Patiententagebuch zu führen.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass Levocetirizin ein gut verträglicher Wirkstoff ist. Bezüglich der Wirksamkeit zeigen die Daten, dass Levocetirizin in der Standarddosierung über 14 Tage eingenommen im Therapievergleich weder zu einer signifikanten Reduktion des Juckreizes noch zu einer signifikanten Verbesserung des Hautzustandes führte. Es sind weitere Studien mit einer längeren Therapiedauer und gegebenenfalls höheren Dosierungen notwendig, um den Nutzen von Levocetirizin bei Patienten mit atopischer Dermatitis zu zeigen.

Schlagwörter:

Levocetirizin, Atopische Dermatitis, Therapie, Juckreiz, Hautzustand, SCORAD

„Für Linda“

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Epidemiologie der atopischen Dermatitis	1
1.2 Immunopathologie der atopischen Dermatitis	2
1.3 Therapie der atopischen Dermatitis	3
1.4 Antihistaminika	4
1.4.1 Wirkungsweise	4
1.4.2 Levocetirizin	7
1.4.3 Weitere Entwicklungen im Bereich der Antihistaminika	9
1.5 Problemformulierung und Hypothese	10
2 Material und Methoden	11
2.1 Untersuchungsdesign und Zustimmung des Ethikkomitees	11
2.2 Patienten	12
2.3 Therapie	13
2.4 Untersuchungsparameter	13
2.4.1 SCORAD	13
2.4.2 Erlanger Atopie-Score	14
2.4.3 Hautphysiologie	15
2.4.4 SF-36	16
2.4.5 Patiententagebuch	17
2.4.6 Prick-Test	17
2.4.7 Histamin-Patch-Test	19
2.4.8 Gesamt-IgE	20
2.4.9 Spontanes IgE	20
2.4.10 Basophilenaktivierung	22
2.4.11 Vital- und Sicherheitsparameter	23
2.5 Statistische Auswertung	24
3 Ergebnisse	26
3.1 Demographische Daten	26
3.2 Klinische Parameter	28
3.2.1 SCORAD	28
3.2.2 Hautphysiologie	32
3.2.3 SF-36	34
3.2.4 Patiententagebuch	38
3.2.5 Histamin-Patch-Test	44

3.3	Laborparameter	44
3.3.1	Gesamt-IgE und spontanes IgE	44
3.3.2	Basophilenaktivierung	45
3.4	Vital- und Sicherheitsparameter	47
3.5	Verträglichkeit	48
4	Diskussion	49
4.1	Einfluss von Levocetirizin auf klinische Parameter	49
4.1.1	SCORAD	50
4.1.2	Hautphysiologie	53
4.2	Einfluss von Levocetirizin auf die Lebensqualität	54
4.2.1	SF-36	54
4.2.2	Patiententagebuch	56
4.3	Einfluss von Levocetirizin auf die immunologische Aktivität	56
4.3.1	Histamin-Patch-Test	56
4.3.2	Gesamt-IgE	57
4.3.3	Spontanes IgE	57
4.3.4	Basophilenaktivierung	57
4.4	Einfluss von Levocetirizin auf Vital- und Sicherheitsparameter	58
4.5	Schlussfolgerung	60
5	Literaturverzeichnis	61
6	Anhang	66
6.1	SCORAD	66
6.2	Erlanger Atopie-Score	67
6.3	Patiententagebuch	68
6.4	Materialliste	69
7	Danksagung	72
8	Lebenslauf	73
9	Erklärung	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Typische Läsionen der AD.	1
Abbildung 2	Stufentherapie der AD.	4
Abbildung 3	Struktur des H ₁ -Rezeptors.	5
Abbildung 4	Signalweg von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.	6
Abbildung 5	Strukturformel von Levocetirizin.	8
Abbildung 6	Zeitlicher Studienablauf.	11
Abbildung 7	Schematischer Ablauf einer allergischen Reaktion vom Typ I.	18
Abbildung 8	Durchführung eines Prick-Tests am Probanden.	19
Abbildung 9	Durchführung eines Histamin-Patch-Tests am Probanden.	20
Abbildung 10	Testprinzip eines Sandwich-ELISA.	22
Abbildung 11	Stationen im Studienablauf.	27
Abbildung 12	Geschlechtsverteilung in den Therapiearmen.	28
Abbildung 13	Gesamtwert des SCORAD in der Per-Protocol-Gruppe.	30
Abbildung 14	Juckreizstärke im SCORAD in der Per-Protocol-Gruppe.	31
Abbildung 15	Körperliche Schmerzen in der Per-Protocol-Gruppe.	37
Abbildung 16	Vitalität in der Per-Protocol-Gruppe.	38
Abbildung 17	Tägliche Juckreizstärke in der Per-Protocol-Gruppe.	40
Abbildung 18	Tägliche Erythemstärke in der Per-Protocol-Gruppe.	40
Abbildung 19	Korrelation zwischen Juckreiz/Patiententagebuch und SCORAD.	42
Abbildung 20	Korrelation zwischen Erythem/Patiententagebuch und SCORAD.	43
Abbildung 21	Punktdifferenzen im Patiententagebuch.	43
Abbildung 22	Korrelation zwischen Gesamt-IgE im Serum und SCORAD.	45
Abbildung 23	QTc-Intervall in der Per-Protocol-Gruppe.	47
Abbildung 24	Kreatinin als Retentionsparameter in der Per-Protocol-Gruppe.	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Vergleich verschiedener Antihistaminika.	9
Tabelle 2	Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.	12
Tabelle 3	Basismerkmale der Studienpopulation.	26
Tabelle 4	SCORAD-Skalen in der Intention-to-Treat-Gruppe.	29
Tabelle 5	SCORAD-Skalen in der Per-Protocol-Gruppe.	30
Tabelle 6	Hautphysiologische Parameter in der Intention-to-Treat-Gruppe.	33
Tabelle 7	Hautphysiologische Parameter in der Per-Protocol-Gruppe.	33
Tabelle 8	Lebensqualität in der Intention-to-Treat-Gruppe.	35
Tabelle 9	Lebensqualität in der Per-Protocol-Gruppe.	36
Tabelle 10	VAS des Patiententagebuchs in der Intention-to-Treat-Gruppe.	39
Tabelle 11	VAS des Patiententagebuchs in der Per-Protocol-Gruppe.	39
Tabelle 12	Immunologische Parameter in der Intention-to-Treat-Gruppe.	46
Tabelle 13	Immunologische Parameter in der Per-Protocol-Gruppe.	46
Tabelle 14	Potentielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen.	48

Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopische Dermatitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BSA	Bovines Serumalbumin
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
FACS	Durchflusszytometrie (Fluorescence-Activated Cell Sorting)
FCS	Fetales Kälberserum (Fetal Calf Serum)
γ -GT	γ -Glutamyl-Transpeptidase
IgE	Immunglobulin E
PBMCs	Periphere mononukleäre Blutzellen (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung (Phosphate Buffered Saline)
RPMI	Zellkulturmedium benannt nach dem Roswell Park Memorial Institute
SCORAD	Klinisches Werkzeug zur Bestimmung der Schwere der AD (SCORing Atopic Dermatitis)
SDS	Natriumdodecylsulfat (Sodium Dodecyl Sulfate)
SF-36	Fragebogen zur Lebensqualität (Short Form Health Survey)
SPSS®	Statistik-Software (Statistical Product and Service Solutions)
TBS	Tris-Puffer (Tris-Buffered Saline)
TEWL	Transepidermaler Wasserverlust (Transepidermal Water Loss)
T_{H1} , T_{H2} , T_{Reg}	Typen von T-Helferzellen
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie der atopischen Dermatitis

Atopie ist eine polygen vererbte Bereitschaft zur Entwicklung von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis. Zum atopischen Formenkreis gehören das allergische Asthma, die allergische Rhinitis und die atopische Dermatitis (AD) [7].

Die AD ist eine chronisch rezidivierende entzündliche Hauterkrankung, klinisch charakterisiert durch Ekzem und Juckreiz, wofür eine veränderte Immunreaktion ein signifikanter Faktor ist [8]. AD ist eine der häufigsten Hauterkrankungen. Kürzlich durchgeführte epidemiologische Studien legen nahe, dass es in den letzten Jahrzehnten zu einem Anstieg in Prävalenz und Inzidenz gekommen ist [9].

Die AD zeigt altersspezifisch variierende Ausprägungsformen. Kinder zeigen häufig ein klinisches Bild, das geprägt ist von Ekzemen an Wange, Stirn oder Kopfhaut. Diese Phase hält in der Regel vom 2. Lebensjahr bis zur Pubertät an.

In der Pubertät sind vornehmlich Hautbereiche an Händen, Füßen, Hand- und Fußgelenken sowie Ellenbeugen und Kniekehlen betroffen.

Bei der AD in der Erwachsenenphase befinden sich die prädominanten Hautbereiche vor allen Dingen in den Beugefalten, im Gesicht, an Nacken, Oberarmen, Rücken sowie Hand- und Fußrücken [7].

Abbildung 1: Typische Läsionen der AD. Diese Abbildung zeigt das rechte Handgelenk einer Probandin mit Zeichen eines Ekzems, wie es für die AD typisch ist. Deutlich sichtbar sind Erythem, Papeln und Lichenifikation. Auffällig sind auch die Zeichen der Exkoration bedingt durch den Juckreiz.



Bei ca. 10-15% der unter 5-jährigen betroffenen Kinder kann die Erkrankung bereits nachgewiesen werden. Bei 45% dieser Kinder tritt die Erkrankung bereits in den ersten 6 Lebensmonaten auf, bei 60% im 1. Lebensjahr und in mindestens 85% der Fälle in den ersten 5 Lebensjahren [10].

1.2 Immunopathologie der atopischen Dermatitis

Die Immunopathologie der AD ist das Produkt einer komplexen Interaktion von Immundysregulation und Umweltfaktoren [11].

Eine Schlüsselposition bei der Entwicklung einer Atopie nehmen die T-Lymphozyten ein [11]. Tierexperimentell wurde gezeigt, dass durch eine zielgerichtete Dysregulation von einzelnen T-Lymphozytenreihen Hautläsionen resultieren können, welche der AD beim Menschen gleichen [12].

Die regulatorischen T-Zellen (T_{Reg}) wurden als ein Subtyp mit immunsuppressiver und regulatorischer Funktion identifiziert. Die T_{Reg} können die Entwicklung sowohl von T_{H1} - als auch von T_{H2} -Zellen hemmen. Mutationen bei den T_{Reg} führen dann zu unterschiedlicher Expression von T_{H1} - und T_{H2} -Lymphozyten [13, 14]. Die T_{H1} -Zellen unterliegen bei Atopikern durch Aktivierung der Apoptose im Blutkreislauf [15]. Die relativ vermehrt vorhandenen T_{H2} -Zellen verursachen über eine Ausschüttung von spezifischen Effektor-Zytokinen die Schädigung der Haut [14].

Spezielle Sphingolipide der Haut, die Ceramide, sind bei Atopikern anteilig verringert [16]. Sie wirken beim Gesunden einem transepidermalen Wasserverlust entgegen. Die erkrankte Haut ist charakterisiert durch einen erhöhten transepidermalen Wasserverlust [16, 17]. Eine pH-Wert-Änderung der Haut bei Atopikern kann darüber hinaus eine Penetration von Allergenen und irritativen Stoffen fördern, welche die entzündliche Reaktion zusätzlich triggern [18].

Bei über 80% der erwachsenen Patienten mit AD sind erhöhte Gesamt-IgE-Titer und eine vermehrte Expression des IgE-Rezeptors in den Hautläsionen nachzuweisen [19]. Nur 20% der erwachsenen Patienten mit AD haben normale Gesamt-IgE-Titer. Bei ihnen wird häufig ein später Ausbruch der Erkrankung beobachtet [20, 21].

1.3 Therapie der atopischen Dermatitis

Die Therapie der AD ist eine klinische Herausforderung. Sie muss der Schwere der Erkrankung angepasst werden und häufig ist eine Kombination von verschiedenen Therapeutika indiziert. In schweren Fällen, bei der die AD nicht mit topisch wirksamen Therapeutika kontrolliert werden kann, muss eine systemische Therapie in Betracht gezogen werden. Für ein optimales Management der Erkrankung ist eine regelmäßige medizinische Überwachung in Kombination mit einer ausreichenden Patientenschulung und gegebenenfalls psychologische Betreuung notwendig. In schweren Fällen kann ein stationärer Aufenthalt des Patienten zur intensivierten Therapie erforderlich werden [22].

Die Basistherapie der AD beinhaltet eine optimale und kontinuierliche Hautpflege. Bei erhöhtem transepidermale Wasserverlust kommen vor allen Dingen hydratisierende und rückfettende Substanzen zum Einsatz. Da zahlreiche Substanzen zur Verfügung stehen, muss eine Auswahl getroffen werden, die unter anderem den individuellen Hautzustand, jahreszeitliche, tageszeitliche und klimatische Umstände berücksichtigt [22].

Aufbauend auf einer optimalen Hautpflege ist die Applikation von topischen Kortikosteroiden im Entzündungsschub möglich [23, 24].

In schweren Fällen kann auf eine kurzfristige systemische Kortikoidgabe zurückgegriffen werden. Eine Langzeittherapie mit systemischen Kortikosteroiden verbietet sich aufgrund der Nebenwirkungen [22, 25].

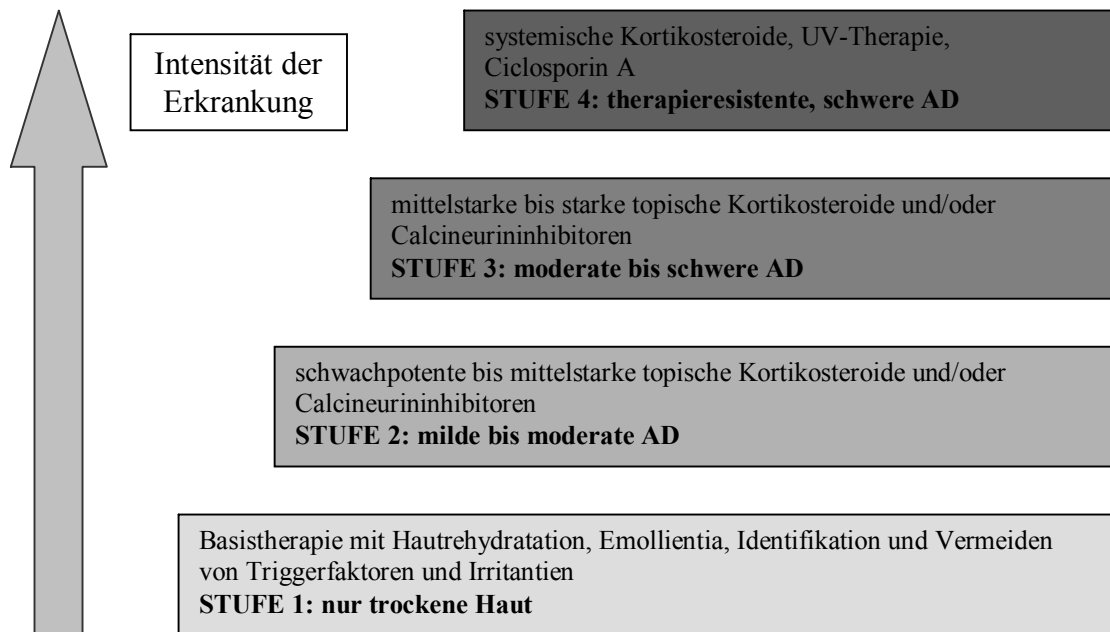
Die topisch wirksamen Calcineurininhibitoren Pimecrolimus und Tacrolimus erlauben eine steroidfreie Therapie der AD. In zahlreichen Versuchsreihen konnte für beide Moleküle eine immunomodulatorische Aktivität nachgewiesen werden [26]. Beide Substanzen sind eine Alternative für die topische Therapie besonders in Hautbereichen, in denen Kortikosteroide nicht uneingeschränkt eingesetzt werden können.

Die UV-Therapie gehört zum Repertoire der Therapeutika zweiter Wahl [27]. Langzeiterfahrungen mit dieser Therapieform bestehen nicht. Bei Kindern unter 12 Jahren sollte sie daher bis auf Ausnahmen nicht angewandt werden [22].

Eine weitere Therapieoption bei schweren Fällen von AD bietet Ciclosporin A. Bereits eine niedrige Dosierung kann eine deutliche Besserung der Klinik bewirken [28, 29]. Aufgrund fehlender Langzeitergebnisse wird die Substanz allerdings nur in Einzelfällen im Kindesalter angewandt [30]. Wirksamkeit und Sicherheit der immunsuppressiven Therapie mit

Methotrexat, Azathioprin und monoklonalen Antikörpern sind Gegenstand derzeitiger Studien [31-34].

Abbildung 2: Stufentherapie der AD [22].



1.4 Antihistaminika

1.4.1 Wirkungsweise

Juckreiz ist ein zentrales Symptom der AD. Er kann durch eine Vielzahl von endogenen Substanzen ausgelöst werden.

Ein wichtiger Juckreizmediator ist Histamin, ein Bioamin. Es wird von Mastzellen und basophilen Granulozyten unter allergener Stimulation produziert, bindet an den entsprechenden Histamin-Rezeptor der Zellen und führt zu einer Reihe von physiologischen und pathophysiologischen Reaktionen. Neben Juckreiz- und Schmerzauslösung führt Histamin unter anderem auch zur Kontraktion der glatten Muskulatur in den Bronchien und zur Kontraktion großer Blutgefäße. An kleinen Blutgefäßen bewirkt Histamin dagegen eine Dilatation. Dies hat makroskopisch Urtikaria und ein Erythem zur Folge.

Histamin besitzt auch eine Wirkung im Zentralnervensystem. Über eine Aktivierung von H_1 -Rezeptoren ist es an der Auslösung des Brechreizes sowie der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligt und besitzt eine antidepressive und antikonvulsive Wirkung.

Der Histamin-Rezeptor gehört zur Superfamilie von transmembranen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren mit sieben Transmembrankomponenten [35]. Die transmembranen Helixstrukturen sind durch drei intrazelluläre und drei extrazelluläre Schleifen miteinander verbunden. Die Bindungsstelle für Histamin befindet sich an der Transmembrankomponente, das G-Protein intrazellulär.

Die Aktivierung des G-Protein-gekoppelten Rezeptors ist ein mehrstufiger Prozess. Nach erfolgter Kopplung des G-Proteins und anschließender Bindung von Histamin an den Rezeptor kommt es zu einer Konformationsänderung der Rezeptorstruktur. Der G-Protein-Komplex wird durch Umwandlung von Guanosin-5-diphosphat zu Guanosin-5-triphosphat instabil. In der Folge dissoziiert die α - von der $\beta\gamma$ -Untereinheit des G-Protein-Komplexes. Durch Aktivierung einer Signalkaskade unter Einbeziehung von Phospholipase C und Adenylatcyclase werden die exogenen Signale dann ins Zellinnere weitergeleitet [36].

Abbildung 3: Struktur des H_1 -Rezeptors, eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors [36].

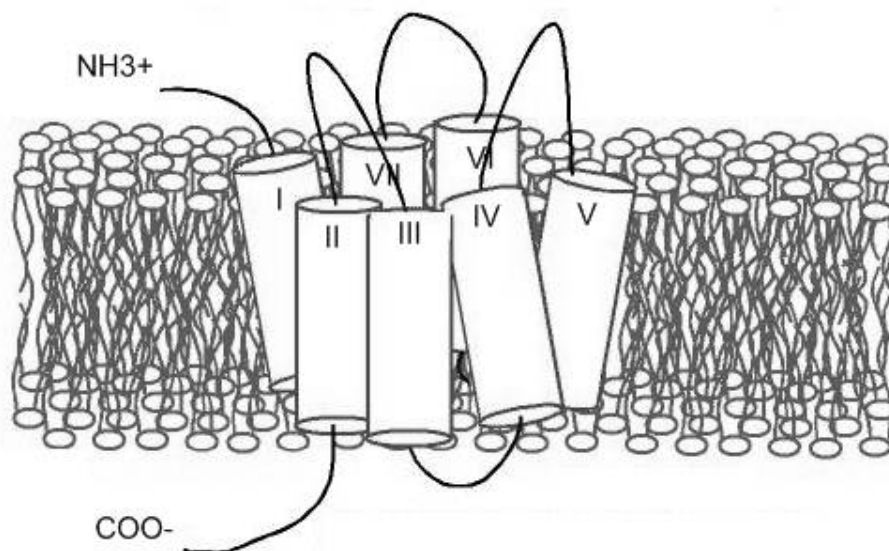
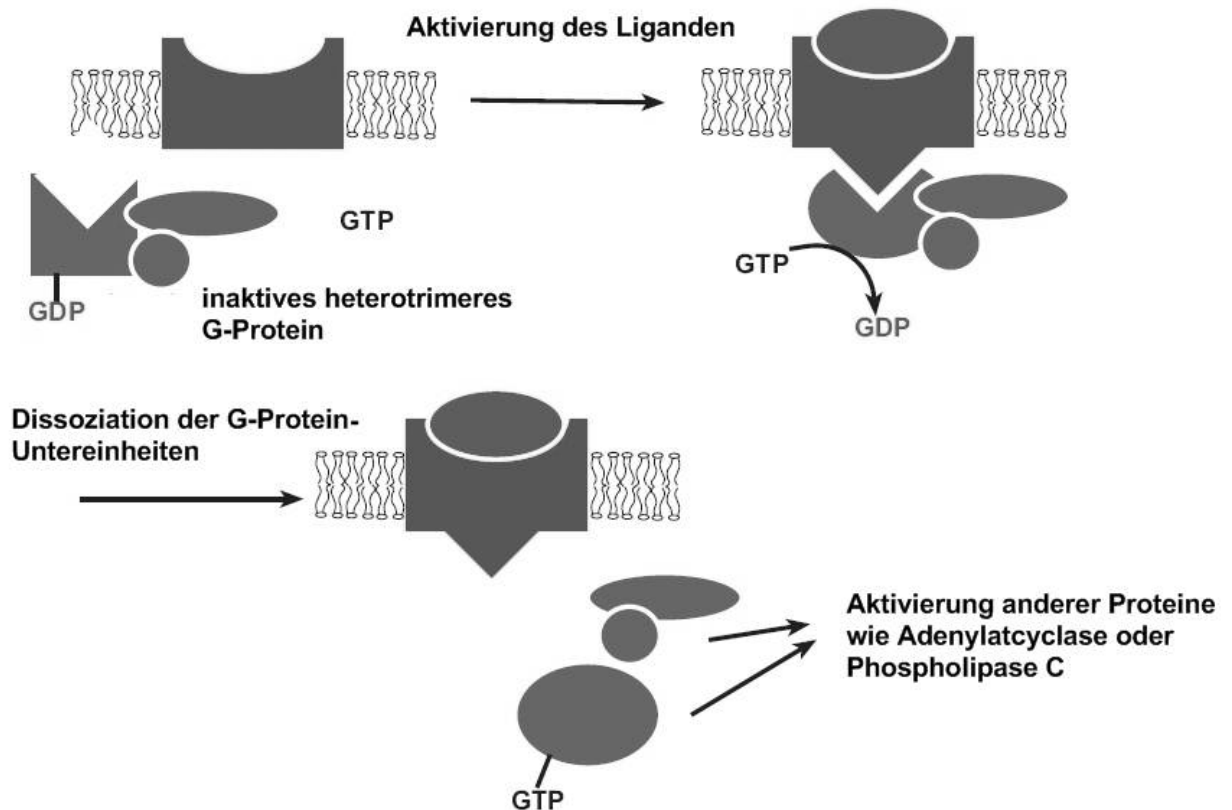


Abbildung 4: Signalweg von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren [36].



Antihistaminika bzw. Histamin-Rezeptorantagonisten, sind Wirkstoffe, die die Wirkung des körpereigenen Botenstoffs Histamin abschwächen oder aufheben können, indem sie nach dem Prinzip der kompetitiven Rezeptorbindung um die Histamin-Bindungsstellen an den Histamin-Rezeptoren konkurrieren.

Bisher wurden vier Histamin-Rezeptor-Subtypen nachgewiesen, der H_1 - [37], H_2 - [38], H_3 - [39] und H_4 -Rezeptor [40].

Antihistaminika werden entsprechend ihrer Selektivität für die vier verschiedenen Histamin-Rezeptoren analog zu den Rezeptor-Subtypen in H_1 -, H_2 -, H_3 - und H_4 -Antihistaminika unterteilt. Lediglich die H_1 - und H_2 -Antihistaminika besitzen eine erprobte und breite therapeutische Bedeutung und werden insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen des atopischen Formenkreises respektive bei säurebedingten Erkrankungen des Magens eingesetzt. Seit neuestem werden auch die H_4 -Rezeptoren in die Therapie der entzündlichen Erkrankungen mit einbezogen [41-46].

H_1 -Antihistaminika wiederum werden in Präparate der ersten, zweiten und dritten Generation eingeteilt.

Die H₁-Antihistaminika der ersten Generation sind seit den 1930er Jahren bekannt [47]. Beispielhafte Vertreter der Antihistaminika dieser Gruppe sind die Wirkstoffe Promethazin, Diphenhydramin und Hydroxyzin. Sie besitzen eine gute ZNS-Gängigkeit. Auf diese Weise können sie auch die Effekte des Histamins an H₁-Rezeptoren im Zentralnervensystem hemmen. Einige Vertreter besitzen daneben auch eine antagonistische Wirkung an Muskarin-, Dopamin- und Serotonin-Rezeptoren. Die daraus resultierende sedative und anxiolytische Wirkung wurde in der Vergangenheit vielfach therapeutisch ausgenutzt. Obwohl die Nutzung im Rahmen der Juckreiztherapie aufgrund der zentralen Effekte stark zurückgegangen ist, finden einige Wirkstoffe der H₁-Antihistaminika der ersten Generation vereinzelt noch als Antiemetika und als Hypnotika Anwendung.

Untersuchungen zur Struktur und Aktivität des H₁-Rezeptors beim Meerschweinchen haben zum Modell der selektiven H₁-Rezeptor-Antagonisten, den Antihistaminika der zweiten Generation, geführt [48]. Sie unterscheiden sich von den Antihistaminika der ersten Generation im Wesentlichen durch eine schlechtere bzw. fehlende ZNS-Gängigkeit.

Zu ihnen gehören beispielhaft die Wirkstoffe Cetirizin, Loratadin und Terfenadin.

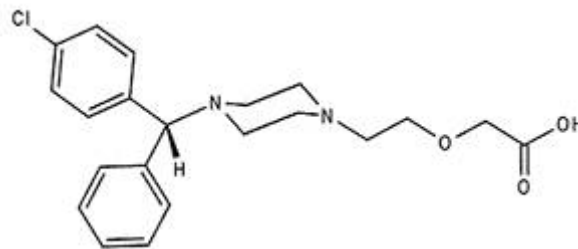
Als Weiterentwicklungen der H₁-Antihistaminika der zweiten Generation werden die Wirkstoffe Levocetirizin, Desloratadin und Fexofenadin als H₁-Antihistaminika der dritten Generation bezeichnet. Es sind die angereicherten aktiven Metaboliten der jeweiligen Vorgängersubstanzen. Mit ihrer Entwicklung wurde das Ziel verfolgt, die therapeutische Sicherheit und Wirksamkeit der Antihistaminika weiter zu erhöhen. Beispielhaft für diese Entwicklung ist Levocetirizin, welches in dieser Studie Anwendung fand. Es ist eine Weiterentwicklung aus dem Wirkstoff Cetirizin.

1.4.2 Levocetirizin

Cetirizin ist ein Vertreter der zweiten Generation von Antihistaminika und ein Racemat aus den R- und S-Enantiomeren. Wie gezeigt werden konnte, besitzt beim Racemat Cetirizin das S-Enantiomer eine gegenüber dem R-Enantiomer Levocetirizin 30fach geringere Bindungskapazität zum H₁-Rezeptor und wurde daher als metabolisch nahezu unwirksames Distomer identifiziert. Die mittlere Bindungsdauer am H₁-Rezeptor beträgt bei Levocetirizin 2 Stunden gegenüber lediglich 6 Minuten beim S-Cetirizin [49, 50].

Der biologisch aktive Metabolit, das linksdrehende R-Enantiomer Levocetirizin (Xusal®, UCB GmbH, 50170 Kerpen, Deutschland) besitzt eine hohe Selektivität für den nichtzentralen H₁-Rezeptor. Darüber hinaus wurde noch eine weitere, etwa 600fach schwächere Bindung zum α_{2c4} -Adrenorezeptor gefunden [49, 50].

Abbildung 5: Strukturformel von Levocetirizin [51].



Das Enantiomer Levocetirizin erreicht in vivo eine höhere Konzentration am Wirkort als Cetirizin. Dies kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Zum einen hat Levocetirizin eine höhere Bindungskapazität zum H₁-Rezeptor, zum anderen eine längere Plasmahalbwertszeit als Cetirizin [52]. Unter dem Aspekt der Effektivität und Sicherheit ist dies von Vorteil, weil dadurch eine wesentlich stärkere Wirksamkeit bei gleicher Menge erzielt werden kann. Eine konzentrationsabhängige Interaktion mit anderen Wirkstoffen ist somit deutlich verringert [52].

Einen Vergleich der Eigenschaften der Antihistaminika der dritten Generation zeigt nachfolgende Tabelle. Es zeigt sich bei Levocetirizin besonders die langandauernde Wirkung und eine hohe Bioverfügbarkeit [50].

Tabelle 1: Vergleich der Wirkstoffe Desloratadin, Fexofenadin und Levocetirizin bezüglich relativer Rezeptorbindungskapazität und ihrer relativen Wirksamkeit, gemessen an der Reduktion von Entzündungszeichen im Prick-Test nach 4h und 24h [50].

Parameter	Desloratadin	Fexofenadin	Levocetirizin
Dosis (mg)	5	120	5
Plasmaproteinbindung (%)	85	65	91
C _{2h} des freien Arzneimittels (nM)	1	174	28
C _{24h} des freien Arzneimittels (nM)	0,3	1,4	4
t _{1/2} (h)	27	14	8
Ki (nM)	0,4	10	3
Rezeptorbesetzung nach 4h (%)	71	95	90
Rezeptorbesetzung nach 24h (%)	43	12	57
Maximale Quaddel-Reduktion nach 4h (%)	34	100	100
Quaddel-Reduktion nach 24h (%)	32	15	60
Maximale Erythem-Reduktion nach 4h (%)	19	83	89
Erythem-Reduktion nach 24h (%)	41	35	74

Legende:

C_{2h} des freien Arzneimittels - im Körper verbliebene Stoffmenge an ungebundenem Arzneimittel nach 2 Stunden, C_{24h} des freien Arzneimittels - im Körper verbliebene Stoffmenge an ungebundenem Arzneimittel nach 24 Stunden, t_{1/2} - Halbwertszeit des Arzneimittels, Ki - Affinität des Arzneimittels zum humanen Histamin-H₁-Rezeptor

1.4.3 Weitere Entwicklungen im Bereich der Antihistaminika

In letzter Zeit wurden vermehrt Forschungen auf dem Gebiet eines bis dato weitgehend unbeachteten Rezeptortyps angestrengt, dem H₄-Rezeptor [40-46]. Der H₄-Rezeptor wird auf vielen hämatopoetischen Zellen exprimiert, unter anderem auch auf den Mastzellen der Haut [53]. Seine modulierende Wirkung im mastzellabhängigen Entzündungsprozess konnte im Mausmodell nachgewiesen werden [54]. Zusätzlich zeigt sich eine mastzellunabhängige Genese des Histamin-H₄-Rezeptor-modulierten Juckreizes. Eine Interaktion mit peripheren Neuronen gilt hier als wahrscheinlich [46].

Aus der selektiven Blockade des H₄-Rezeptors ergeben sich neue Optionen als Ergänzung oder alternativ zu herkömmlichen Therapiekonzepten. Es bleibt abzuwarten, inwieweit diese regelhaft in der Therapie des Juckreizes ausgenutzt werden.

1.5 Problemformulierung und Hypothese

Als Hauptparameter der Studie wurde untersucht, ob sich die tägliche Einnahme von Levocetirizin förderlich in der Therapie der AD herausstellen würde, indem sie zu einem besseren Hautbild führt. Um diese Frage beantworten zu können, führten wir eine prospektive placebokontrollierte Gabe des Wirkstoffs durch und bewerteten das Hautbild (SCORAD) als Hauptvariable. Als Endpunkt der Studie wurde ein relevanter Unterschied in der SCORAD-Punkteverteilung zwischen den Behandlungsgruppen festgelegt. Bei zutreffender Nullhypothese sollte kein Unterschied feststellbar sein. Die Untersuchungen zur Hautphysiologie, zum Lebensqualitätsindex sowie zu atopiebezogenen und paraklinischen Parametern wurden auf einer explorativen Basis durchgeführt, um Einblicke in die physiologischen und biochemischen Effekte von Levocetirizin bei Patienten mit AD zu gewinnen.

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsdesign und Zustimmung des Ethikkomitees

Die Studienteilnehmer durchliefen ein randomisiertes placebokontrolliertes Design in zwei Parallelgruppen. Die Studie wurde prospektiv, doppelverblindet und monozentrisch durchgeführt.

Der Wirkstoff wurde in einer Standarddosierung von 5 mg pro Tag versus Placebo verabreicht.

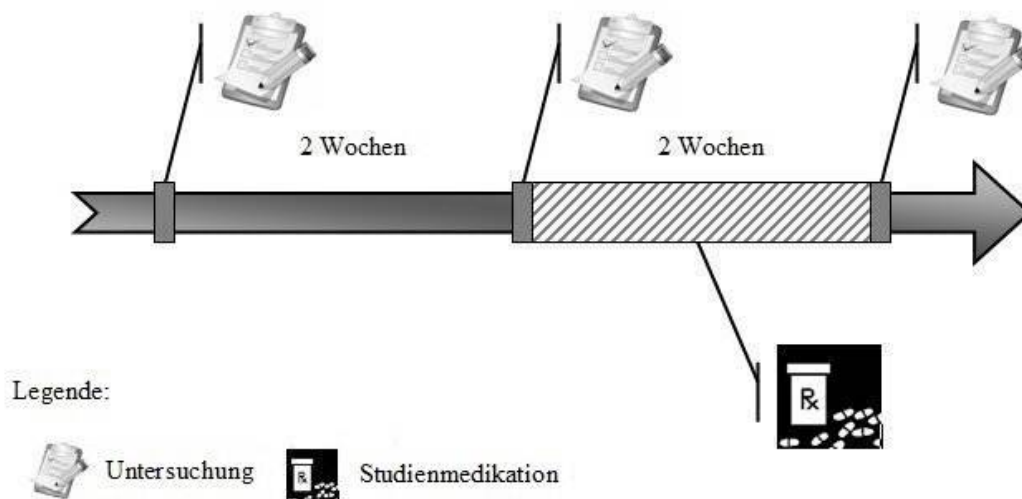
Um ausreichend Zeit für die Akkumulation des Wirkstoffes und eine Wirkungsentfaltung zu gewährleisten, wurde ein Zeitraum von 14 Tagen für die Verabreichung gewählt.

Die Probanden wurden dreimalig untersucht, es fand eine Eingangsuntersuchung (Screening), eine Folgeuntersuchung nach zwei Wochen sowie eine Abschlussuntersuchung nach weiteren zwei Wochen (Woche 4) statt. Einen Überblick über den Studienablauf gibt Abbildung 6.

Der Zeitraum der Untersuchungen wurde zwischen Anfang Mai und Anfang August gelegt, um eine Exposition gegenüber Gräserpollen als bekannten Triggerfaktor allergischer Reaktionen zu erzielen und Effekte der Therapie besser einschätzen zu können.

Die Studie wurde durch das Ethikkomitee der Charité – Universitätsmedizin Berlin bewilligt und nach den Richtlinien des European Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt.

Abbildung 6: Zeitlicher Studienablauf.



2.2 Patienten

Männer und Frauen zwischen 18 und 65 Jahren wurden für die Studie rekrutiert. Viele von ihnen gehörten bereits zum Patientenstamm der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité. Ein großer Teil konnte darüber hinaus über einen Zeitungsaufruf gewonnen werden.

Eine eindeutige Diagnose war für den Studieneinschluss unabdingbar. Diese wurde von einem Dermatologen nach den Kriterien von Hanifin und Rajka verifiziert [55].

Darüber hinaus war eine schriftliche Einverständniserklärung nach vorangegangener ausführlicher Aufklärung für die Studienteilnahme notwendig.

Patienten unter Therapie mit oralen Kortikosteroiden oder anderen Immunmodulatoren wurden von der Studie ausgeschlossen. Die topische Anwendung von Kortikosteroiden oder anderen Immunmodulatoren war möglich. Die Patienten wurden befragt, ob sie an einer begleitenden schwerwiegenden metabolischen oder anderen systemischen Erkrankung litten, was alle eingeschlossenen Studienteilnehmer verneinten. Von der Benutzung eines Solariums wurde abgeraten, um den bekannten positiven Effekt von UV-Licht-Exposition auszuschließen. Die Patienten wurden angewiesen, ihre normale Hautpflege wie gewohnt beizubehalten, inklusive in einigen Fällen der topischen Anwendung von Kortikosteroiden. Die exakte Dokumentation der Einnahme von Begleitmedikation in einem bereitgestellten Patiententagebuch wurde angeregt, insbesondere bei der Benutzung von Kortikosteroiden. Über die Wichtigkeit des Verbots der Einnahme von Antihistaminika außerhalb der Studienmedikation wurde dagegen ausdrücklich hingewiesen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

Kriterium	Studieneinschluss	Studienausschluss
Alter (Jahre)	18 - 65	< 18, > 65
Ausschluss von Differentialdiagnosen	abgeschlossen	nicht abgeschlossen
Informierte Einwilligung	vorhanden	nicht vorhanden
Antihistaminikatherapie	nein	vorhanden, unbekannt
UV-Therapie	nein	vorhanden, unbekannt
Systememische immunsuppressive Therapie	nein	vorhanden, unbekannt
Herzerkrankung	nein	vorhanden, unbekannt
Lebererkrankung	nein	vorhanden, unbekannt
Nierenerkrankung	nein	vorhanden, unbekannt
Schwangerschaft, Stillzeit	nein	vorhanden, unbekannt
Laktoseintoleranz	nein	vorhanden, unbekannt

2.3 Therapie

Die Therapieaufteilung erfolgte doppelblind durch die Vergabe einer computergenerierten Zufallszahl für jeden Patienten. Die Verblindung wurde bis zum Studienende und bis zur vollständigen Dateneingabe für keinen Patienten aufgehoben.

Die freundlicherweise durch die UCB GmbH Deutschland bereitgestellte Studienmedikation wurde in versiegelten, neutral-weißen Plastikdosen angeboten. Weder Verpackung noch Inhalt waren in Größe, Farbe oder Form zu unterscheiden. Sofort nach dem Eintreffen erfolgte die Beschriftung mit dem Randomisierungscode und dem vollen Namen des Probanden von einer unabhängigen dritten Person.

Das Verum enthielt 4,75 mg Levocetirizin-Dihydrochlorid als Wirkstoff und Titandioxid (E171) als Zusatzstoff.

Das Placebo enthielt 5 mg Laktose als Inhaltsstoff. Eine Laktoseintoleranz wurde zuvor anamnestisch ausgeschlossen.

Die Studienteilnehmer hatten je eine Tablette der Studienmedikation morgens nüchtern, 30 Minuten vor dem Frühstück einzunehmen.

2.4 Untersuchungsparameter

2.4.1 SCORAD

Die Schwere der Erkrankung wurde an jedem Untersuchungszeitpunkt ermittelt, indem der SCORAD-Index angewandt wurde. Der SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) wurde von der European Task Force on Atopic Dermatitis 1993 entwickelt [56]. Seitdem wurde der SCORAD in vielen Studien über AD erfolgreich angewandt.

Der SCORAD besteht aus drei Teilen (A, B, C). Er wird untergliedert in untersucherbezogene objektive Kriterien wie Ausdehnung und Intensität der Erkrankung und patientenbezogene subjektive Kriterien, wie Juckreizstärke und Schlafstörungen.

Die geschätzte Ausdehnung der unmittelbar von der Erkrankung betroffenen Körperoberfläche des Patienten (A) wird in Prozent der Körperoberfläche angegeben. Hier wird die bekannte Neunerregel nach Wallace zugrunde gelegt, wie sie in der Abschätzung

der Verbrennungsfläche zur Anwendung kommt. Die maximal mögliche Ausdehnung beträgt 100%.

Der zweite Teil des SCORAD (B) bemisst die Intensität der Erkrankung. Sechs Kriterien werden hierfür auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet: Erytheme, Ödeme bzw. Papeln, Krusten, Exkorationen, Lichenifikation und Hauttrockenheit (0=nicht vorhanden, 1=mild, 2=moderat, 3=schwer). Die Hauttrockenheit wird an einer Hautstelle ohne sichtbare Läsionen bewertet, die anderen Parameter sind Durchschnittswerte an von der Erkrankung betroffenen Körperstellen. Die Intensität hat einen Maximalwert von 18 Punkten.

Die subjektiven Parameter Juckreiz und Schlafstörungen werden mithilfe zweier visueller Analogskalen berücksichtigt (VAS) (C). Diese haben eine Spannweite von 0 bis 10 (0=nicht vorhanden, 10=maximal vorstellbar). In die Einschätzungen durch den Patienten sollen die letzten drei Tage einbezogen und die Symptomschwere daraus gemittelt werden.

Anhand folgender Formel kann aus den jeweiligen Punktskamen (A, B, C) die Gesamtpunktzahl des Tests bestimmt werden:

$$SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$$

Das theoretische Maximum der SCORAD-Gesamtpunktzahl beträgt 103. Die Entwickler legen folgende Interpretation nahe: mild (1 bis 25 Punkte), moderat (25 bis 50 Punkte), schwer (>50 Punkte).

Das Ergebnis des SCORAD bildete das Hauptkriterium bei der Bewertung des Therapieerfolgs der Studie. Ein originaler SCORAD-Fragebogen ist im Anhang abgedruckt.

2.4.2 Erlanger Atopie-Score

Der Erlanger Atopie-Score ist ein standardisierter Fragebogen, der von Diepgen eingeführt wurde [57]. Mit ihm kann mithilfe formalisierter Kriterien eine AD beim Patienten festgestellt werden. Der Test erbringt ein Ergebnis zwischen 0 und 37 Punkten und zeigt damit die Wahrscheinlichkeit dieser Diagnose an.

Die Fragen des Tests beziehen sich auf das Auftreten von atopischen Erkrankungen beim Patienten und in seiner Familie, zusätzlich wird die Höhe des Gesamt-IgEs im Plasma in die Bewertung einbezogen. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich durch Summation der einzelnen Items.

Bei einer Punktskamen von 0-3 Punkten gibt es keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen einer AD, bei 4-9 Punkten ist die Diagnose möglich, jedoch nicht erhärtet, bei 10-13 Punkten gilt sie als wahrscheinlich und mehr als 14 Punkte zeigen das Vorliegen einer AD an.

Der Erlanger Atopie-Score wurde im Screeningverfahren angewandt. Die Punktzahl änderte sich im Verlauf der Studie nicht.

Ein Exemplar des Erlanger Atopie-Scores befindet sich im Anhang.

2.4.3 Hautphysiologie

Hautphysiologische Messungen dienen der Bestimmung von Parametern einer natürlichen Hautbarriere und der Erfassung von deren pathologischen Veränderungen.

Die hautphysiologischen Messungen dieser Studie wurden beginnend am Zeitpunkt des Screening an allen Terminen durchgeführt. Es wurden jeweils der pH-Wert, die Feuchtigkeit und der Fettgehalt der Haut sowie der transepidermale Wasserverlust ermittelt und die festgestellten Werte mit den entsprechenden Normwerten verglichen. Dabei wurden zu Beginn zwei Hautbereiche ausgewählt - ein von der Erkrankung offensichtlich unbeeinträchtigter und ein von der Erkrankung stark betroffener Bereich - und die Messungen jeweils an beiden Hautbereichen durchgeführt. Als nicht betroffener Hautbereich wurde ein Hautbereich ohne Erythem, Ödem bzw. Papeln, Krustenbildung, Exkoration, Lichenifikation und ohne palpable trockene Oberfläche definiert. Um Störfaktoren zu vermeiden, wurde die Lokalisation der Messungen für jeden Patienten notiert und im Untersuchungsverlauf nicht verändert. Alle Messungen im Studienverlauf wurden zudem vom gleichen Untersucher vorgenommen.

Für die Messreihen fand die Hautphysiologie-Messapparatur der Courage and Khazaka electronic GmbH Deutschland Verwendung.

Zur Ermittlung des pH-Wertes wurde das Skin-pH-Meter® PH905 genutzt. Die Glasmembranelektrode ist für Messungen auf der Hautoberfläche konzipiert. Sie erlaubt dadurch eine punktgenaue Messung des pH-Wertes. Um Messwertverfälschungen zu vermeiden, wurde die Elektrode vor und nach den Messungen mit destilliertem Wasser gereinigt und zwischenzeitlich in einer KOH-Lösung aufbewahrt.

Die Hautfeuchtigkeit wurde mit dem Corneometer® CM825 gemessen. Die Feuchtigkeitsmessung beruht hier auf einer Bestimmung der Kapazität. Auf diese Art der Messung haben Hautprodukte nur einen geringen Einfluss. Die Messergebnisse werden an den oberflächennahen Schichten des Stratum corneums bis zu einer Tiefe von 10-20 µm registriert [58]. Verwendet wurde jeweils der Mittelwert aus zehn kontinuierlichen Messungen.

Die Bestimmung des Talggehaltes der Haut erfolgte mit dem photometrischen Sebumeter® SM815. Funktionell handelt es sich um eine einfache, direkte Messung der Talgsekretion der Haut. Eine pergamentartige Folie wird über einen definierten Zeitraum auf die Hautoberfläche aufgebracht. Durch die Absorption der Hautlipide wird die Transparenz der Folie erhöht. Die veränderte Transparenz kann anschließend mithilfe eines Photometers detektiert werden. Die Detektionsfolie wurde in regelmäßigen Intervallen gewechselt. Eine Plausibilitätskontrolle des Gerätes zeigte darüber hinaus einen notwendigen Folienwechsel an.

Der transepidermale Wasserverlust (TransEpidermal Water Loss, TEWL) wurde mit dem Tewameter® TM300 ermittelt. Es handelt sich hierbei um eine sehr empfindliche und störanfällige Messung. Sie wurde daher als letztes durchgeführt, um dem Probanden zunächst eine Akklimatisierungszeit zu gewähren und optimale Umgebungsbedingungen zu ermöglichen. Gemessen wurde jeweils so lange, bis der TEWL-Wert ein stabiles Plateau erreichte, was im Regelfall nach einer Messzeit von ca. 1 Minute der Fall war.

Grundlage für die Messung ist das Diffusionsgesetz von Fick [59]. Das von der Hautoberfläche verdunstende Wasser tritt durch einen an beiden Seiten offenen Hohlzylinder aus. Der dabei auftretende Dichtegradient wird durch zwei im Zylinder befindliche Sensorpaare für Temperatur und relative Feuchtigkeit indirekt gemessen und ausgewertet.

2.4.4 SF-36

Zur Bemessung der Lebensqualität fand in dieser Studie der Gesundheitsfragebogen SF-36 (Short Form Health Survey mit 36 Items) in der überarbeiteten deutschen Fassung Anwendung. Es ist ein von verschiedenen Autoren entwickeltes Messinstrument zur standardisierten Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wurde in zahlreichen Studien evaluiert [60].

Dieses klinische Werkzeug umfasst gesundheitsbezogene dichotome Fragen sowie Fragen mit mehrfach gestuften Antwortmöglichkeiten in 9 Dimensionen mit insgesamt 36 Items. Diese lassen sich konzeptionell in die Bereiche körperliche Gesundheit und psychische Gesundheit einordnen. Die Skalen körperliche Funktionsfähigkeit (Physical Functioning Index), körperliche Rollenfunktion (Role-physical Index), körperliche Schmerzen (Bodily Pain Index) und allgemeine Gesundheitswahrnehmung (General Health Perception Index) werden verwendet, um den Summenindex der körperlichen Gesundheit (Physical Health) zu errechnen. Die Skalen Vitalität (Vitality Index), soziale Funktionsfähigkeit (Social

Functioning Index), emotionale Rollenfunktion (Role-emotional Index) und psychisches Wohlbefinden (Mental Health Index) bilden zusammen das Summenmaß der psychischen Gesundheit (Mental Health). Zusätzlich gibt es eine Skala für die Gesundheitsveränderung (Change of Health Status).

Die Skalen wurden mithilfe eines für diesen Test entwickelten Auswertungsprogramms von Bullinger in Werte zwischen 0 und 100 transformiert und damit in prozentualer Abstufung ausgegeben [61]. Als Referenz für die Transformation dienten die Daten des Bundesgesundheits surveys von 1998 [62]. Der entsprechende Fragebogen befindet sich im Anhang.

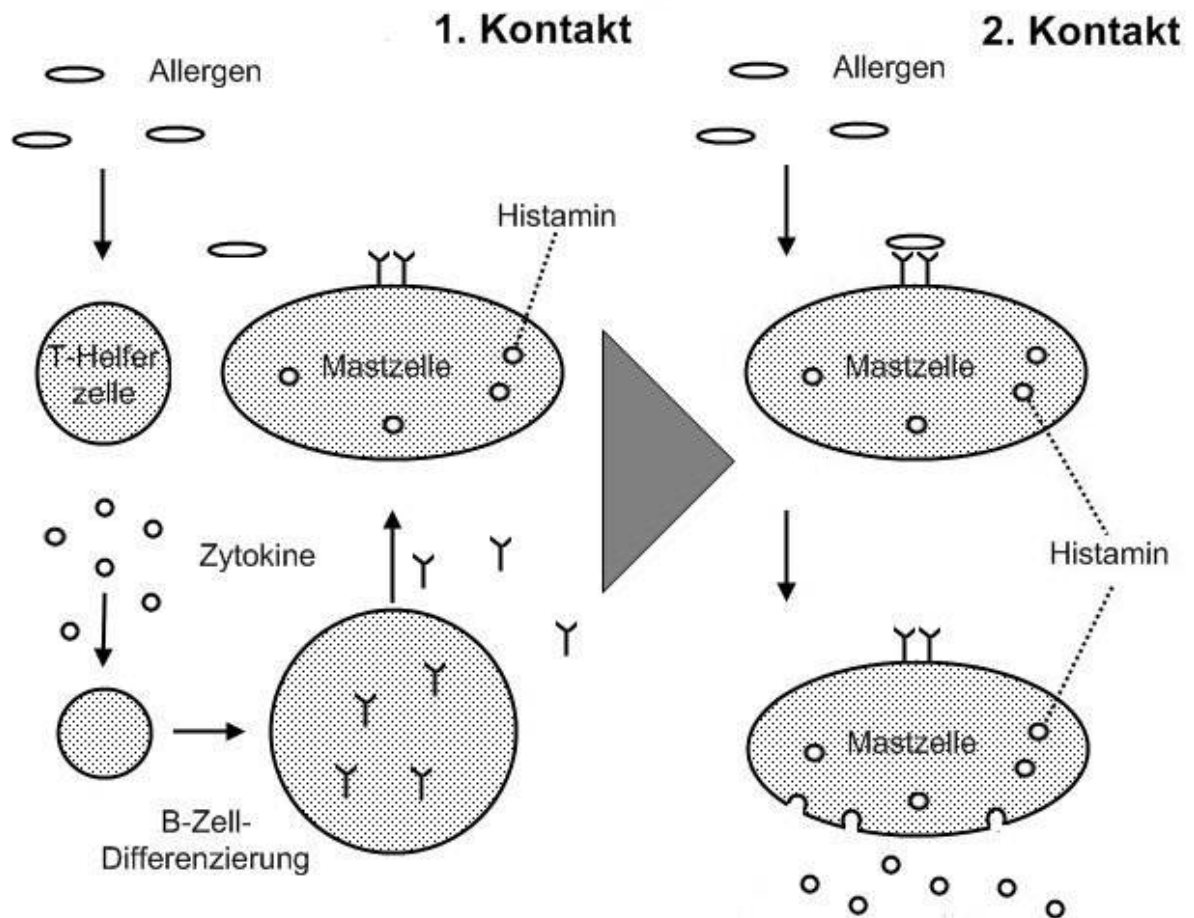
2.4.5 Patiententagebuch

Den Probanden wurde ein Tagebuch mitgegeben, welches mehrere vorgedruckte Rubriken enthielt. Täglich wurden die Symptome Juckreiz, Erythem und Hauttrockenheit sowie ein Gesamteindruck der Haut mithilfe von VAS abgefragt. Es konnten Werte von 0 bis 10 vergeben werden. Traten Probleme oder Besonderheiten während der Einnahme der Studienmedikation auf, beispielsweise das Auftreten von (die Erkrankung beeinflussenden) Begebenheiten, die Einnahme weiterer Medikamente oder mögliche Nebenwirkungen, so konnten diese in entsprechenden Freitextfeldern festgehalten werden. Der Aufbau des Tagebuchs ist im Anhang ersichtlich.

2.4.6 Prick-Test

Der Prick-Test gehört zu den allergologischen Standarduntersuchungen. Er dient dem Nachweis einer Typ-I-Reaktion nach Coombs und Gell. Diese IgE-vermittelte allergische Sofortreaktion basiert auf der Freisetzung von Histamin aus Mastzellen. Zuvor ist eine Sensibilisierung notwendig. Bei erstmaligem Allergenkontakt wird T-Zell-vermittelt IgE in differenzierten B-Zellen produziert, ausgeschüttet und an die Oberfläche der Mastzellen gebunden. Beim Zweitkontakt wird das Allergen von den Mastzellen IgE-vermittelt direkt gebunden, was deren Degranulation zur Folge hat. Einen schematischen Ablauf einer allergischen Reaktion vom Typ I zeigt Abbildung 7.

Abbildung 7: Schematischer Ablauf einer allergischen Reaktion vom Typ I.



Um den interindividuellen Ausprägungsgrad der Typ-I-Reaktion in der Studienpopulation zu überprüfen, wurde im Screening ein Prick-Test mit Birkenpollenextrakt als Versuchslösung durchgeführt. Eine Positiv- und Negativkontrolle (Histamin und Kochsalz) dienten als Referenz. Birkenpollenextrakt wurde als Allergen gewählt, weil dieses im saisonalen Kontext erwartungsgemäß die größte Reaktion verursachte. Bei einer anaphylaktischen Reaktion in der Anamnese wurde der Test ausgelassen.

Zunächst wurde der Unterarm des Probanden mit einer desinfizierenden alkoholischen Lösung gereinigt. Anschließend wurden die Tropfen von Testsubstanz und Kontrollen platziert und nummeriert. Durch einen oberflächlichen Stich mit je einer sterilen Lanzette wurden die Inhaltsstoffe in die Cutis eingebracht.

Nach 20 Minuten wurde das Ergebnis abgelesen. Bei einer Reaktion kam es zu Erythem- und Quaddelbildung an der Einstichstelle. Lag keine Sensibilisierung vor, so blieb eine entsprechende Reaktion aus. Der jeweils größte metrische Durchmesser der Effloreszenzen wurde ermittelt. Bei allen Patienten erfolgte eine fotografische Dokumentation.

Abbildung 8: Durchführung eines Prick-Tests am Probanden.



2.4.7 Histamin-Patch-Test

Der Patch-Test gehört zu den standardisierten Testverfahren zum Nachweis von Allergien vom Typ IV nach Coombs und Gell.

Die hier von Makrophagen aufgenommenen und präsentierten Antigene werden von T-Zellen erkannt, was zu einer Zytokinausschüttung und zur Anlockung weiterer Makrophagen führt. Es kommt zu einer Spätreaktion, die Symptome treten erst in bis zu 72 Stunden nach Allergenkontakt auf.

Um die Stärke der Typ-IV-Reaktion und einen Einfluss der Studienmedikation zu evaluieren, wurde am zweiten und dritten Termin bei ausgewählten Probanden ein modifizierter Patch-Test durchgeführt. Als Agens diente ein Histamin-Vaseline-Gemisch mit anteilig 1% bzw. 5% Histamin. Reine Vaseline diente als Negativkontrolle. Die Applikation erfolgte mittels spezieller Heftpflaster auf die zuvor desinfizierte Haut im Bereich der Schulterblätter. Eine positive Reaktion äußerte sich durch die Bildung einer erythematösen Effloreszenz an der Stelle des auslösenden Agens.

Nach 24 Stunden erfolgte die Begutachtung. Der jeweils größte metrische Durchmesser der Effloreszenz wurde festgehalten und fotografisch dokumentiert.

Abbildung 9: Durchführung eines Histamin-Patch-Tests am Probanden.



2.4.8 Gesamt-IgE

Um den Einfluss des Präparates auf die IgE-Produktion *in vivo* zu ermitteln, wurde der Titer des Gesamt-IgEs im Serum vor und nach der Therapie ermittelt.

Am ersten und dritten Termin wurde hierfür von allen Probanden venöses Blut aus einer oberflächlichen Hautvene gewonnen. In den meisten Fällen wurde hierfür die Vena mediana cubiti genutzt.

Die Messungen des Gesamt-IgEs im Serum erfolgten photometrisch mittels ImmunoCAP® und wurden durch das Diagnostiklabor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité vorgenommen.

2.4.9 Spontanes IgE

Die spontane IgE-Produktion wurde in peripheren mononukleären Blutzellen (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMCs) gemessen. Die PBMCs wurden aus heparinisiertem Blut durch Dichtezentrifugation isoliert. Die Proben wurden in Ficoll® geschichtet. Ficoll® ist ein synthetisch hergestelltes Polysaccharid aus Saccharose und Epichlorhydrin, welches die erforderliche Dichte aufweist, um eine effektive Zelltrennung zu gewährleisten. Nach der Zentrifugation (20 Minuten, 350 g, 20 °C) waren die PBMCs als weißes Band in der Ficoll®-Schicht sichtbar.

Die Schicht wurde in einen 4 °C kalten Phosphatpuffer (Phosphate Buffered Saline, PBS) überführt und zwei weitere Male zentrifugiert, um die letzten Reste Ficoll® und Zelldetritus zu entfernen. Vor dem letzten Zentrifugationsschritt wurde ein Aliquot für die Zellzählung (Casy Technology, Modell TTC®) abgenommen. Die Zellverdünnung wurde auf 2x10⁶ Zellen/ml eingestellt.

Die Zellen wurden in eine 24-Well-Zellkulturplatte übertragen, in der sich nach entsprechender Verdünnung jeweils 10⁶ Zellen/Well befanden. Um die PBMCs zur Produktion von IgE anzuregen, wurden sie mit einem Stimulationsgemisch aus gereinigtem Anti-CD40 (1 µg/ml) und rhIL-4 (5 ng/ml) stimuliert. Anschließend erfolgte eine Inkubation für 10 Tage in einem Kulturmedium (RPMI 1640, 37 °C, 100% Luftfeuchtigkeit, 5% CO₂). L-Glutamin (2 mM), Penicillin (100 U/ml), Streptomycin (100 g/ml) und 10% hitzeinaktiviertes fetales Kälberserum (FCS) wurden zugefügt. Nach der Inkubation wurde die Zellkulturplatte zentrifugiert (15 Minuten, 260 g, 20 °C). Der Überstand wurde bei -20 °C tiefgefroren.

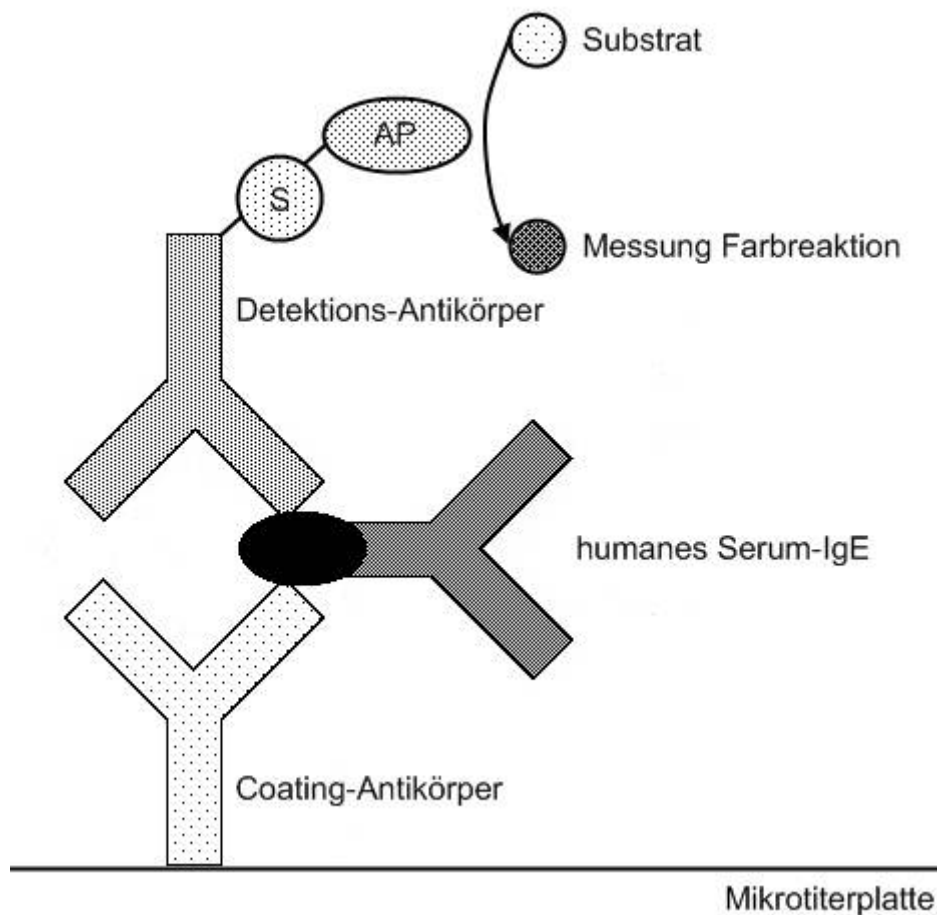
Die Bestimmung von IgE aus den Überständen erfolgte mittels ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Dies ist ein sehr sensitives und weitverbreitetes Verfahren zur Quantifizierung von Proteinen. In dieser Studie kam ein Sandwich-ELISA zur Anwendung. Hierfür werden zwei Antikörper verwendet, ein Coating- und ein Detektions-Antikörper. Beide binden spezifisch an verschiedene Epitope des humanen IgE-Antikörpers. Zur Vorbereitung waren 5 Arbeitsschritte notwendig, zwischen denen jeweils ein Waschschrift erfolgte.

Eine 96-Well-Zellkulturplatte wurde zunächst mit dem Coating-Antikörper aus dem Klon HP6061 in 200facher Verdünnung für 12 Stunden inkubiert (4 °C, Raumluft). Anschließend wurden in einem weiteren Schritt die überschüssigen Coating-Antikörper mit einem BSA/TBS-Gemisch (0,4 g BSA, 2 ml 10fach TBS) für 60 Minuten geblockt.

Es erfolgte der Probenauftrag als Verdünnungsreihe und in Doppelbestimmung. Ein Standard wurde mitgeführt. Nach Probenauftrag wurde für 90 Minuten inkubiert (20 °C, Raumluft). Zur Detektion wurde der biotinylierte Detektions-Antikörper aus dem HP6029-b Klon in einer Verdünnung von 1:1000 zugegeben und für 90 Minuten inkubiert (20 °C, Raumluft). Als Enzym für die Detektionsreaktion diente alkalische Phosphatase gekoppelt an Streptavidin (Verdünnung 1:1000), welche in weiteren 60 Minuten an den Detektions-Antikörper binden konnte (20 °C, Raumluft, Dunkelheit). Für die sich anschließende Substratreaktion wurde p-Nitrophenylphosphat zugegeben.

Das farblose p-Nitrophenylphosphat wird durch alkalische Phosphatase dephosphoryliert, es entsteht p-Nitrophenol mit einer sichtbaren Gelbfärbung. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten (20 °C, Raumluft, Dunkelheit) erfolgte die photometrische Messung bei einer Wellenlänge von 405 nm mit einer Referenzwellenlänge von 620 nm. Das Testprinzip eines Sandwich-ELISA ist in Abbildung 10 verdeutlicht.

Abbildung 10: Testprinzip eines Sandwich-ELISA.



2.4.10 Basophilenaktivierung

Neben den Mastzellen sind auch die basophilen Granulozyten an der Histaminfreisetzung bei Atopikern beteiligt. Ihre Aktivierung ist wie die der Mastzellen IgE-vermittelt, indem die Antikörper mit ihrem F_c-Teil auf der Zelloberfläche gebunden werden. Wenn die Rezeptoren anschließend durch an IgE gebundene Allergene Kreuzvernetzt werden, degranulieren die Basophilen und geben das in den Granulae gespeicherte Histamin frei.

Es sollte nun überprüft werden, ob die Aktivität der basophilen Granulozyten im Regelkreis der Histaminausschüttung durch die Medikation beeinflusst wird.

Die Untersuchungen erfolgten in Doppelbestimmung. Als sensitiver und hochspezifischer Marker für die Detektion der aktivierten Basophilen diente das Epitop CD203c. Als Stimulans wurde je einer Probe der Doppelbestimmung monoklonales Maus-IgE zugegeben (0,1 ml/ml).

Um eine ausreichende Rezeptorbindung von IgE zu ermöglichen und das Epitop durch das Ausklappen der Bindungsstellen für die nachfolgende Markierung vorzubereiten, wurden die Proben für 15 Minuten inkubiert (37 °C, 100% Luftfeuchtigkeit, 5% CO₂). Anschließend wurden sie zentrifugiert (10 Minuten, 350 g, 20 °C) und aufgereinigt.

Als Marker für das Epitop wurde ein fluoreszenzmarkierter, CD203c-spezifischer Antikörper aus dem Klon 97A6-PE (0,1 ml/ml) zugegeben. Als Blocksubstanz diente das Immunglobulingemisch Beriglobin® (0,02 ml/ml), um eine unspezifische Reaktion der noch ungebundenen Zellrezeptoren zu verhindern.

Nach einer Inkubationszeit von 45 Minuten (20 °C, Raumluft, Dunkelheit), in der es zur spezifischen Bindung von Marker und Epitop kam, wurden die noch in den Proben vorhandenen Erythrozyten durch die Zugabe von SDS-Lysemix (0,1 M Tris-HCl, 0,1 M NaCl, pH 6,8) lysiert und abzentrifugiert (5 Minuten, 350 g, 20 °C).

Die so erhaltenen gereinigten basophilen Granulozyten wurden in Paraformaldehydlösung (4 %, pH 7) fixiert, um die Aktivitätsmessung am Durchflusszytometer (Fluorescence-Activated Cell Sorting, FACS) vorzunehmen.

2.4.11 Vital- und Sicherheitsparameter

Die klinische Sicherheit wurde durch Laborparameter überprüft. Die Blutproben wurden bezüglich Serumelektrolyten, hämatologischen Parametern (Differentialblutbild) sowie Parametern der Leber- (AST, ALT, γ -GT) und Nierenfunktion (Kreatinin, Harnstoff) überprüft. Die Bestimmungen erfolgten durch das Zentrallabor der Charité.

Wie in vorangegangenen Studien gezeigt wurde, können bestimmte Antihistaminika durch eine anticholinergische Wirkkomponente über eine Verlängerung des QT-Intervalls einen Einfluss auf Blutdruck und Herzfrequenz haben. Obwohl dieser Effekt bei Levocetirizin bisher nicht nachgewiesen werden konnte [63], wurde aus Sicherheitsgründen an allen Untersuchungsterminen eine Bestimmung von Blutdruck (Methode nach Riva-Rocci) und

Herzfrequenz vorgenommen und am ersten und dritten Termin ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm erstellt.

Bereits in der Phase des Screenings konnten so Probanden mit auffälligen Erregungsausbreitungs- und Rückbildungsstörungen im Elektrokardiogramm aus der Studie ausgeschlossen werden.

Die Frequenzadaptation des QT-Intervalls wurde nach der Formel von Bazett durchgeführt:

$$QTc = \frac{\overline{QT}(ms)}{\sqrt{\frac{60}{\text{Frequenz}(1/\text{min})}}}$$

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte mit dem Programm SPSS® für Windows (Statistical Product and Service Solutions) Version 13.0.

Bei einer Schiefe von]-1;1[und nur einem Wertemaximum im Histogramm wurde von einer Normalverteilung einer Variablen ausgegangen. Normalverteilte Variablen wurden mit dem Student-t-Test ausgewertet.

Um signifikante Unterschiede bei aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb einer normalverteilten Gruppe zu ermitteln, wurde der t-Test für verbundene (gepaarte) Stichproben angewandt. Signifikante Unterschiede zwischen zwei normalverteilten Gruppen wurden durch den t-Test für unverbundene Stichproben ermittelt.

Bei nicht normalverteilten Stichproben kamen nichtparametrische Tests zur Anwendung. In diesem Fall wurde der Mann-Whitney U-Test genutzt, um unabhängige Stichproben zu vergleichen, während der Wilcoxon-Test bei verbundenen (gepaarten) Stichproben zum Einsatz kam.

Die Analyse von Daten mit mehr als zwei Testzeitpunkten erfolgte mittels ANOVA.

Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ gewählt, als Konfidenzintervall wurde 95% festgelegt (CI 95%). Definitionsgemäß galt ein p-Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant (Symbolik *), ein p-Wert $\leq 0,01$ als hoch signifikant (Symbolik **) und ein p-Wert $\leq 0,001$ als statistisch höchst signifikant (Symbolik ***). Veränderungen, welche das Signifikanzniveau nicht erreichten, wurden als nicht signifikanter Trend bezeichnet, wenn $p \leq 0,1$.

Ein Unterschied in der SCORAD-Summe am Ende der Behandlung wurde als primärer Endpunkt definiert. Alle weiteren Analysen wurden auf einer explorativen Basis durchgeführt.

Um die Teststärke der Studie zu bestimmen, wurde nach Auswertung von Patientendaten aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité die durchschnittliche Standardabweichung im SCORAD festgelegt. Eine Schätzung ergab 10 Punkte. Ein Unterschied von 8 Punkten im SCORAD hatte demnach eine Power von 80%. Aus der Formel

$$n = \frac{(2\sigma^2)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{D^2}$$

ließ sich die benötigte Anzahl Probanden für jeden Therapiearm errechnen. σ ist dabei mit der Standardabweichung gleichzusetzen, z definiert eine angenommene Standardnormalverteilung, α ist als Fehler 1. Art definiert ($\alpha=0,05$), β entsprechend als Fehler 2. Art ($\beta=0,2$). D ist der klinisch relevante Unterschied ($D=8$).

Dies führte zu einer notwendigen Studienpopulation von 25 Personen in jeder der beiden Therapiearme, um die nötige Power zu erreichen.

Die Hauptvariable (SCORAD) wurde auf einer Intention-to-Treat-Basis analysiert, indem alle Patienten einbezogen wurden, die nach der Randomisierung zumindest einmal wiederkehrten. Fehlende Daten wurden durch lineare Regression approximiert.

Zusätzlich wurde eine Per-Protocol-Analyse durchgeführt, indem die Dropouts und Probanden mit einer anfänglichen Juckreizstärke von >7 und <1 auf der VAS von der Analyse ausgenommen wurden. Dies erfolgte vor dem Hintergrund, dass hier nur eine geringe Veränderung der SCORAD-Subskalen im 14-tägigen Therapiezeitraum erwartet werden kann. Die Analyse der Per-Protocol-Daten erfolgte explorativ.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Von zunächst 70 Patienten, welche zum Screening eingeladen wurden, konnten insgesamt 55 Patienten für die Studie rekrutiert werden. Die übrigen 15 Probanden erfüllten nicht die Einschlusskriterien.

Die beiden Therapiearme wurden in Bezug auf alle Basismerkmale gematcht. Siehe hierzu Tabelle 3.

Von den 55 Probanden erhielten nach Randomisierung 29 Probanden Levocetirizin und 26 Probanden das Placebopräparat.

In jedem Therapiearm gab es je 2 Dropouts, welche die Studie nicht gemäß Protokoll beendeten. Insgesamt haben damit 51 Probanden die Studie komplett durchlaufen, 27 in der Verum- und 24 in der Placebogruppe. Als Begründung für den Abbruch der Studie wurden zeitliche Probleme und die zwischenzeitliche Einnahme eines anderen Antihistaminikums angegeben. Kein Teilnehmer brach die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

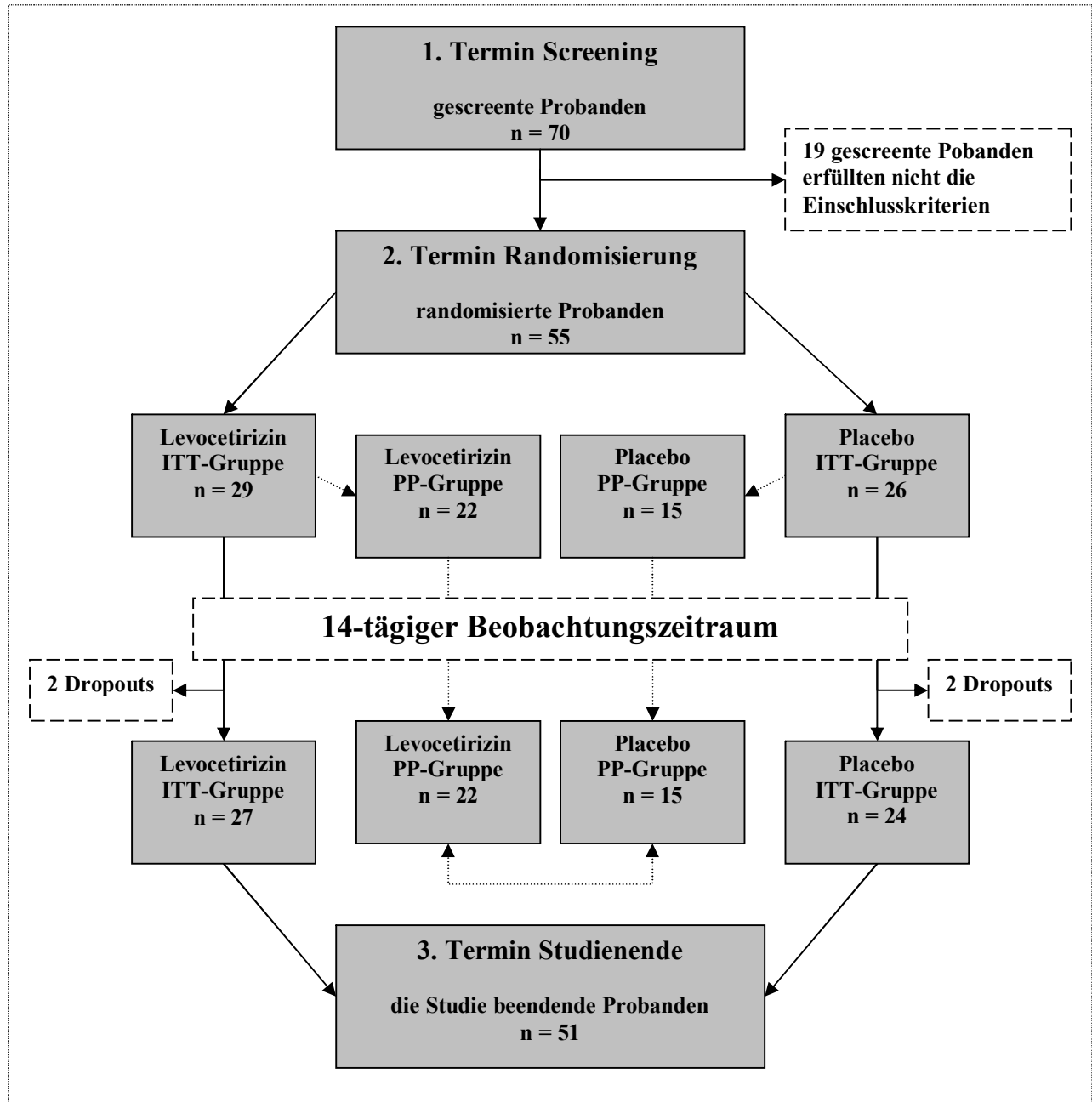
Tabelle 3: Basismerkmale der Studienpopulation. Die Angabe erfolgt in Mittelwert und Standardabweichung (\bar{x} /SD).

Kategorie	Variable	Verum	Placebo
Allgemeine Daten	Geschlecht (m/w)	11/16	7/17
	Alter (Jahre)	27,26 ± 8,78	29,92 ± 10,75
	Körpergröße (cm)	171,6 ± 9,2	168,3 ± 6,1
	Körpergewicht (kg)	65,5 ± 10,6	65,7 ± 12,7
	Blutdruck systolisch/diastolisch (mmHg)	122,4/71,1 (± 11,4 / ± 9,4)	127,3/74,4 (± 14,4 / ± 9,7)
	Herzfrequenz (/min)	68,1 ± 11,7	67,3 ± 9,3
	Hauttyp nach Fitzpatrick (1-6) (n)	8/11/6/2/0/0	9/10/5/0/0/0
	Raucher (n)	14	14
Atopiestatus	Asthma als Begleiterkrankung (n)	6	6
	Pollinosis als Begleiterkrankung (n)	12	15
	Prick-Test auf Birkenpollen (Durchmesser Quaddel/Erythem cm)	0,2 (0 - 0,7) 0,6 (0 - 3)	0,3 (0 - 0,8) 0,7 (0 - 2,5)
	Positive Familienanamnese (n)	16	16
Intensität der Erkrankung	SCORAD (Punkte)	45,4 ± 15,0	43,3 ± 13,9
	Erlanger Atopie-Score (Punkte)	17,7 ± 5,8	17,5 ± 5,4
Lebensqualität (SF-36)	Psychische Gesundheit (Punkte)	45,54 ± 9,42	46,06 ± 10,31
	Körperliche Gesundheit (Punkte)	51,61 ± 6,87	51,82 ± 5,79

Neben der Intention-to-Treat-Analyse wurde eine Per-Protocol-Analyse durchgeführt. Wie eingangs erwähnt wurden hier Probanden mit einer initialen Juckreizstärke von >7 und <1 und die Dropouts nicht berücksichtigt. Hieraus ergab sich eine Anzahl von 22 Probanden in der Levocetirizin- und 15 Probanden in der Placebogruppe.

Einen Überblick über den Patientenfluss durch die Studie gibt Abbildung 11.

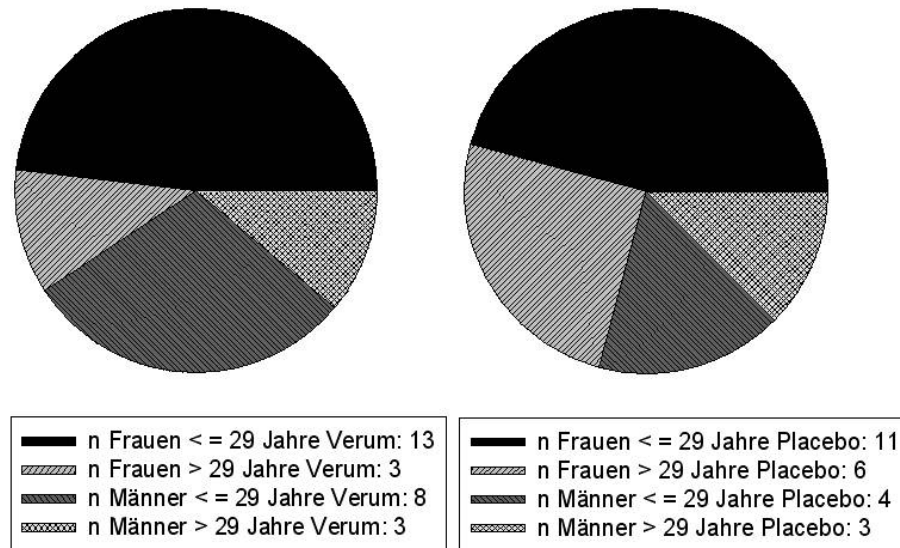
Abbildung 11: Stationen im Studienablauf.



Legende: ITT-Gruppe - Intention-to-Treat-Gruppe, PP-Gruppe - Per-Protocol-Gruppe

Auffällig bei der Betrachtung der demographischen Daten ist ein überproportionaler Frauenanteil.

Abbildung 12: Geschlechtsverteilung in den Therapiearmen (n Verum=27, n Placebo=24).



3.2 Klinische Parameter

3.2.1 SCORAD

Tabellen 4 und 5 zeigen die SCORAD-Skalen in der Intention-to-Treat- und der Per-Protocol-Gruppe. Um die Daten der Intention-to-Treat-Gruppe zu vervollständigen, mussten die fehlenden Werte der 4 Dropouts mittels linearer Regression approximiert werden.

Der Hauptparameter (Gesamtwert des SCORAD) fiel in der Analyse nach Intention-to-Treat durchschnittlich von 42,1 auf 37,8 Punkte in der Verumgruppe ($p=0,002$; CI 95%) und von 38,0 auf 31,8 Punkte in der Placebogruppe ($p=0,003$; CI 95%). Beide Veränderungen sind statistisch hoch signifikant. Die Veränderungen zwischen den Therapiegruppen erreichten dagegen kein Signifikanzniveau ($p=0,705$; CI 95%).

In der Per-Protocol-Gruppe verliert der Placeboarm seine Signifikanz bezüglich der Verbesserung im Gesamtwert des SCORAD ($p=0,266$; CI 95%), die Veränderung im Verumarm bleibt hoch signifikant ($p=0,002$; CI 95%). Es ist ein durchschnittlicher Punktabfall von 43,5 auf 39,0 Punkte in der Verumgruppe und von 35,1 auf 32,4 Punkte in

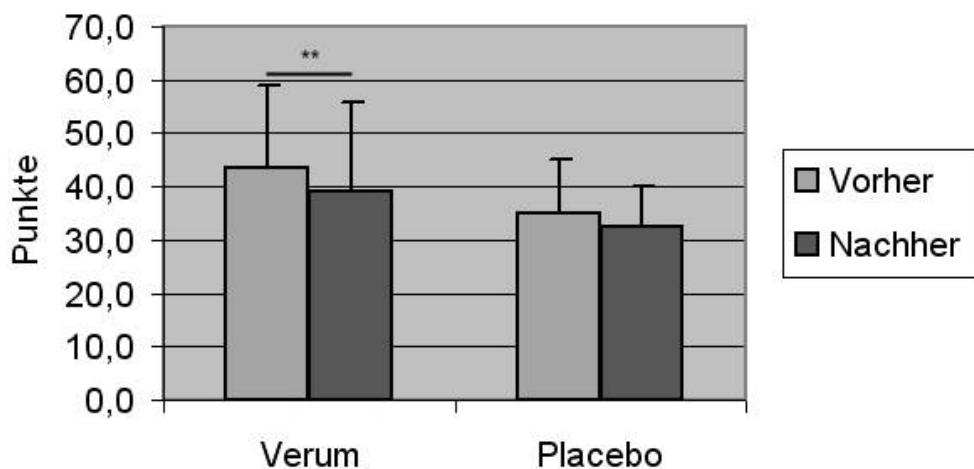
der Placebogruppe zu ermitteln. Es lässt sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen feststellen ($p=0,201$; CI 95%). Abbildung 13 zeigt den Verlauf in der Per-Protocol-Gruppe.

Tabelle 4 und 5: SCORAD-Skalen in der Intention-to-Treat-Gruppe und in der Per-Protocol-Gruppe vor und nach Medikation. Die Angabe erfolgt in Mittelwert und Standardabweichung (\bar{x}/SD).

Parameter	n	Gruppe	vor Medikation		nach Medikation		Signifikanz in den Gruppen	Signifikanz zwischen den Gruppen
			\bar{x}	s	\bar{x}	s		
Gesamtwert (Punkte)	27	Verum	42,1	15,6	37,8	16,2	p=0,002	-
	24	Placebo	38,0	11,0	31,8	10,3	p=0,003	
Ausbreitung (Punkte)	27	Verum	19,6	13,3	15,9	11,2	p<0,001	-
	24	Placebo	16,8	7,3	12,3	6,5	p<0,001	
Erythem (Punkte)	27	Verum	1,9	0,6	1,9	0,7	-	p=0,026
	24	Placebo	1,9	0,5	1,6	0,6	p=0,016	
Ödem/Papeln (Punkte)	27	Verum	1,6	0,8	1,1	0,8	p=0,002	-
	24	Placebo	1,1	0,7	0,9	0,6	-	
Krusten (Punkte)	27	Verum	0,9	0,8	0,7	0,8	-	-
	24	Placebo	0,8	0,7	0,5	0,5	p=0,039	
Exkoration (Punkte)	27	Verum	0,7	0,7	0,7	0,7	-	-
	24	Placebo	0,5	0,7	0,3	0,6	-	
Lichenifikation (Punkte)	27	Verum	1,6	0,8	1,5	0,8	-	-
	24	Placebo	1,3	0,7	1,3	0,7	-	
Trockenheit (Punkte)	27	Verum	2,1	0,5	2,1	0,5	-	-
	24	Placebo	2,0	0,6	1,9	0,6	-	
Juckreiz (Punkte)	27	Verum	5,2	2,2	4,3	2,3	p=0,016	-
	24	Placebo	5,5	2,3	4,3	2,5	-	
Schlafstörungen (Punkte)	27	Verum	2,4	2,9	1,8	2,5	-	-
	24	Placebo	2,6	3,2	2,1	2,5	-	

Parameter	n	Gruppe	vor Medikation		nach Medikation		Signifikanz in den Gruppen	Signifikanz zwischen den Gruppen
			\bar{x}	s	\bar{x}	s		
Gesamtwert (Punkte)	22	Verum	43,5	15,5	39,0	16,9	p=0,002	-
	15	Placebo	35,1	10,0	32,4	7,8	-	
Ausbreitung (Punkte)	22	Verum	20,1	13,4	16,6	11,1	p=0,004	-
	15	Placebo	16,5	6,5	13,7	6,5	p=0,003	
Erythem (Punkte)	22	Verum	1,9	0,7	2,0	0,7	-	p=0,048
	15	Placebo	1,9	0,4	1,6	0,5	-	
Ödem/Papeln (Punkte)	22	Verum	1,5	0,8	1,2	0,8	p=0,016	-
	15	Placebo	1,0	0,5	0,9	0,5	-	
Krusten (Punkte)	22	Verum	1,0	0,7	0,7	0,8	-	-
	15	Placebo	0,9	0,7	0,6	0,5	-	
Exkoration (Punkte)	22	Verum	0,8	0,7	0,7	0,7	-	-
	15	Placebo	0,5	0,6	0,3	0,5	-	
Lichenifikation (Punkte)	22	Verum	1,6	0,8	1,5	0,8	-	-
	15	Placebo	1,0	0,4	1,0	0,4	-	
Trockenheit (Punkte)	22	Verum	2,1	0,6	2,1	0,6	-	-
	15	Placebo	1,9	0,6	1,9	0,6	-	
Juckreiz (Punkte)	22	Verum	5,7	2,1	4,5	2,3	p=0,007	-
	15	Placebo	4,9	2,6	4,7	2,6	-	
Schlafstörungen (Punkte)	22	Verum	2,8	3,0	2,0	2,6	-	-
	15	Placebo	2,2	2,6	2,8	2,7	-	

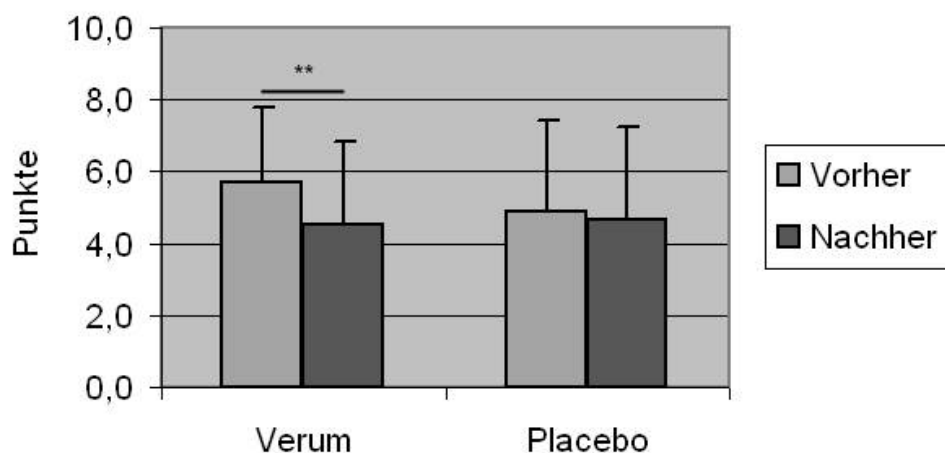
Abbildung 13: Gesamtwert des SCORAD in der Per-Protocol-Gruppe vor und nach Medikation (n Verum=22, n Placebo=15, ** hoch signifikant). Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung (\bar{x}/SD).



Alle nachfolgenden Analysen sind explorativer Natur, zunächst erfolgt eine genauere Betrachtung der einzelnen SCORAD-Subskalen.

Der Parameter Juckreiz zeigt eine signifikante bzw. hoch signifikante Reduktion unter Levocetirizin sowohl nach Intention-to-Treat- als auch nach Per-Protocol-Analyse (Verum Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,016$; Verum Per-Protocol-Gruppe $p=0,007$; CI jeweils 95%). In der Placebogruppe ist die Juckreizminimierung nur tendenziell bzw. nicht signifikant ausgeprägt (Placebo Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,093$; Placebo Per-Protocol-Gruppe $p=0,755$; CI jeweils 95%). Allerdings ergibt sich im Therapievergleich keine Differenz auf Signifikanzniveau (Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,943$; Per-Protocol-Gruppe $p=0,199$; CI jeweils 95%). Abbildung 14 zeigt den Verlauf des Juckreizes in der Per-Protocol-Gruppe.

Abbildung 14: Juckreizstärke im SCORAD in der Per-Protocol-Gruppe vor und nach Medikation (n Verum=22, n Placebo=15, ** hoch signifikant). Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung (\bar{x}/SD).



Die betroffene Körperoberfläche hat sich im Studienverlauf sowohl in der Verumgruppe als auch in der Placebogruppe verringert. Die Veränderungen sind höchst signifikant in der Intention-to-Treat-Gruppe (Verum und Placebo p jeweils $p<0,001$; CI jeweils 95%), bzw. hoch signifikant in der Per-Protocol-Gruppe (Verum $p=0,004$; Placebo $p=0,003$; CI jeweils 95%). Signifikant unterschiedliche Verläufe zwischen den Therapiearmen lassen sich diesbezüglich jedoch nicht feststellen (Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,775$; Per-Protocol-Gruppe $p=0,765$; CI jeweils 95%).

Bezüglich der Ausprägung des Erythems zeigt sich eine signifikante Verbesserung im Placeboarm ($p=0,016$; CI 95%), die sich in der Analyse der Per-Protocol-Gruppe nicht bestätigt ($p=0,125$; CI 95%). Dennoch werden signifikant unterschiedliche Verläufe in den Therapiearmen erzielt (Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,026$; Per-Protocol-Gruppe $p=0,048$; CI jeweils 95%).

Der Ausprägungsgrad des Hautödems zeigt im Verlauf eine signifikante bis hoch signifikante Verbesserung unter Verumtherapie (Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,002$; Per-Protocol-Gruppe $p=0,016$; CI jeweils 95%). Unter Placebo ist keine signifikante Veränderung feststellbar (Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,219$; Per-Protocol-Gruppe $p=1,000$; CI jeweils 95%). Auch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen (Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,151$; Per-Protocol-Gruppe $p=0,165$; CI jeweils 95%).

Die Krustenbildung hat im Verlauf besonders innerhalb der Placebogruppe abgenommen. In der Intention-to-Treat-Analyse erreicht die Verbesserung knapp das Signifikanzniveau ($p=0,039$; CI 95%). In der Verumgruppe ist keine signifikante Veränderung feststellbar ($p=0,344$; CI 95%). Bei den Probanden der Per-Protocol-Gruppe erreichten die Veränderungen diesbezüglich weder unter Verum- noch unter Placebothherapie Signifikanz (Verum $p=0,125$; Placebo $p=0,219$; CI jeweils 95%). Im direkten Vergleich der beiden Therapiearme gibt es darüber hinaus keine signifikant unterschiedlichen Verläufe (Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,453$; Per-Protocol-Gruppe $p=0,862$; CI jeweils 95%).

Exkoration, Lichenifikation und Hauttrockenheit als Hautzustandsparameter wurden im Studienverlauf durch die Therapie nicht beeinflusst.

Die Qualität des Nachtschlafes wird tendenziell durch das Verumpräparat positiv beeinflusst. Dies zeigt sich in einem positiven Trend im Vergleich der beiden Therapiearme (Per-Protocol-Gruppe $p=0,074$; CI 95%). Die Veränderung ist allerdings zu keiner Zeit signifikant.

3.2.2 Hautphysiologie

Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen hautphysiologischen Parameter an einem von der AD stark betroffenen Hautbereich in der Intention-to-Treat-Gruppe. Tabelle 7 fasst die entsprechenden Werte der Per-Protocol-Gruppe zusammen.

Die Werte der hautphysiologischen Messungen schwankten interindividuell teilweise beträchtlich, sodass Entwicklungen in ihrer Aussagekraft nur beschränkt verwertbar sind.

Tabelle 6 und 7: Hautphysiologische Parameter an einem von der AD stark betroffenen Bereich in der Intention-to-Treat-Gruppe und in der Per-Protocol-Gruppe vor und nach Medikation. Die Angabe erfolgt in Mittelwert und Standardabweichung (\bar{x} /SD).

Parameter	n	Gruppe	vor Medikation		nach Medikation		Signifikanz in den Gruppen	Signifikanz zwischen den Gruppen
			\bar{x}	s	\bar{x}	s		
pH-Meter (pH)	25	Verum	5,45	0,43	5,36	0,39	-	-
	22	Placebo	5,42	0,56	5,45	0,52	-	
Corneometer (arbitrarisch)	25	Verum	35,6	20,1	42,0	22,0	-	-
	22	Placebo	48,9	22,0	45,8	15,7	-	
Sebumeter ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	25	Verum	41,2	65,8	10,9	14,9	-	-
	22	Placebo	22,5	54,7	14,8	23,2	-	
Tewameter ($\text{g}/\text{h}/\text{m}^2$)	19	Verum	45,0	26,2	45,4	29,1	-	-
	19	Placebo	49,8	25,2	41,9	21,2	-	

Parameter	n	Gruppe	vor Medikation		nach Medikation		Signifikanz in den Gruppen	Signifikanz zwischen den Gruppen
			\bar{x}	s	\bar{x}	s		
pH-Meter (pH)	20	Verum	5,48	0,48	5,41	0,42	-	-
	13	Placebo	5,38	0,61	5,45	0,51	-	
Corneometer (arbitrarisch)	20	Verum	34,4	21,3	40,2	21,1	-	-
	13	Placebo	51,2	22,0	46,4	13,1	-	
Sebumeter ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	20	Verum	44,7	72,8	12,5	16,2	-	-
	13	Placebo	11,7	19,7	13,9	24,1	-	
Tewameter ($\text{g}/\text{h}/\text{m}^2$)	14	Verum	49,8	28,4	49,2	32,3	-	-
	13	Placebo	55,4	25,6	40,7	21,1	p=0,018	

Bei den Messungen des pH-Wertes gibt es keine tendenziellen oder signifikanten Entwicklungen in beiden Therapiearmen. Das betrifft sowohl von der Erkrankung betroffene als auch nicht betroffene Hautbereiche.

Die Analyse der Hautfeuchtigkeit zeigt bereits stark unterschiedliche Ausgangswerte in den beiden Therapiearmen. Signifikante oder tendenzielle Entwicklungen sind nicht nachweisbar. Der Hautfettgehalt schwankte interindividuell stark und zeigte im Vergleich der beiden Therapiearme auffallend unterschiedlich hohe Ausgangswerte. Der Anstieg des mittleren Hautfettgehaltes eines von der Erkrankung erfassten Hautbereichs zeigt einen nicht signifikanten Trend im Verumarm (Intention-to-Treat-Gruppe Verum p=0,083; Placebo p=0,855; CI jeweils 95%). Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist ebenfalls tendenziell vorhanden (Intention-to-Treat-Gruppe p=0,094; CI 95%). In der Per-Protocol-Gruppe lassen sich diese Trends nicht nachvollziehen.

Die interindividuellen Schwankungsbreiten des transepidermalen Wasserverlustes sind in etwa mit denen der Hautfeuchtigkeit vergleichbar. Während die Messwerte in der Verumgruppe an einem von der Erkrankung nicht erfassten Hautbereich nahezu unverändert blieben (Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,214$; CI 95%), sind sie in der Placebogruppe hoch signifikant abgefallen (Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,003$; CI 95%). Diese Entwicklungen finden sich auch in der Per-Protocol-Gruppe wieder (Verum $p=0,512$; Placebo $p=0,033$; CI jeweils 95%). Zwischen den Therapiearmen ergibt sich daraus an einem von der Erkrankung nicht erfassten Hautbereich ein höchst signifikanter Unterschied (Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,001$; Per-Protocol-Gruppe $p=0,016$; CI jeweils 95%).

In einem von der Erkrankung erfassten Hautbereich sind die Entwicklungen prinzipiell gleich. Obwohl in der Intention-to-Treat-Gruppe nicht signifikant (Verum $p=0,860$; Placebo $p=0,116$; CI jeweils 95%), erreicht die Reduktion in der Per-Protocol-Gruppe im Placeboarm Signifikanzniveau (Verum $p=0,952$; Placebo $p=0,018$; CI jeweils 95%). Zwischen den Therapiearmen ist allerdings der Unterschied nicht signifikant (Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,358$; Per-Protocol-Gruppe $p=0,332$; CI jeweils 95%).

3.2.3 SF-36

Die Lebensqualität, gemessen durch Fragen bezüglich bestimmter körperlicher und psychischer Funktionen, verbessert sich im Studienverlauf in keinem der beiden Therapiearme signifikant.

Lediglich bezüglich der körperlichen Gesundheit zeigt sich tendenziell ein Vorteil auf Placeboseite (Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,078$; Per-Protocol-Gruppe $p=0,056$; CI jeweils 95%).

Bezüglich der psychischen Gesundheit zeigt sich ebenfalls eine knapp signifikante Verbesserung innerhalb des Placeboarms (Intention-to-Treat-Gruppe Verum $p=0,400$; Placebo $p=0,023$; CI jeweils 95%). Diese Entwicklung bestätigt sich allerdings in der Per-Protocol-Gruppe nicht (Verum $p=0,353$; Placebo $p=0,188$; CI jeweils 95%). Die Unterschiede zwischen den Therapiearmen sind nicht signifikant.

Tabellen 8 und 9 zeigen die Verläufe der Subskalen des SF-36 in der Intention-to-Treat-Gruppe sowie in der Per-Protocol-Gruppe.

Tabelle 8 und 9: Lebensqualität in der Intention-to-Treat-Gruppe und in der Per-Protocol-Gruppe vor und nach Medikation. Die Angabe erfolgt in Mittelwert und Standardabweichung (\bar{x} /SD).

SF-36 Dimension	n	Gruppe	vor Medikation		nach Medikation		Signifikanz in den Gruppen	Signifikanz zwischen den Gruppen
			\bar{x}	s	\bar{x}	s		
KFF (%)	27	Verum	94,1	6,1	95,6	6,7	-	-
	24	Placebo	91,3	12,1	94,4	6,5	p=0,043	
KRF (%)	27	Verum	83,3	29,4	80,6	34,2	-	-
	24	Placebo	85,4	29,4	95,8	12,0	-	
KSC (%)	27	Verum	77,5	25,2	69,0	25,6	p=0,046	-
	24	Placebo	82,7	27,3	81,0	22,5	-	
AGW (%)	27	Verum	59,67	19,66	61,79	17,52	-	-
	24	Placebo	60,54	17,34	65,58	13,37	-	
VIT (%)	27	Verum	51,9	15,3	53,0	16,7	-	p=0,023
	24	Placebo	49,8	15,9	60,6	19,1	p=0,003	
SFF (%)	27	Verum	82,4	17,1	85,2	18,0	-	-
	24	Placebo	83,9	20,7	88,5	19,8	-	
ERF (%)	27	Verum	82,72	37,41	86,42	29,61	-	-
	24	Placebo	81,94	31,05	87,50	30,79	-	
PWB (%)	27	Verum	65,8	16,0	69,3	16,9	-	-
	24	Placebo	68,3	19,1	72,8	17,9	-	
GEV (%)	27	Verum	3,0	0,9	2,7	1,1	-	-
	24	Placebo	2,5	0,9	2,5	1,0	-	
SKS (%)	27	Verum	51,61	6,87	50,07	7,32	-	-
	24	Placebo	51,82	5,79	53,14	4,26	-	
SPS (%)	27	Verum	45,54	9,42	47,73	8,44	-	-
	24	Placebo	46,06	10,31	49,12	11,54	p=0,023	

SF-36 Dimension	n	Gruppe	vor Medikation		nach Medikation		Signifikanz in den Gruppen	Signifikanz zwischen den Gruppen
			\bar{x}	s	\bar{x}	s		
KFF (%)	22	Verum	93,9	6,5	94,5	6,2	-	-
	15	Placebo	92,7	8,0	95,3	4,0	-	
KRF (%)	22	Verum	86,4	25,3	87,5	27,5	-	-
	15	Placebo	83,3	27,8	98,3	6,5	-	
KSC (%)	22	Verum	80,2	25,4	71,2	25,9	p=0,034	-
	15	Placebo	82,1	25,0	82,4	23,0	-	
AGW (%)	22	Verum	62,86	19,26	62,65	17,63	-	-
	15	Placebo	63,40	16,31	67,40	14,03	-	
VIT (%)	22	Verum	52,3	13,9	54,5	17,2	-	p=0,041
	15	Placebo	46,7	16,1	58,0	19,2	p=0,018	
SFF (%)	22	Verum	81,8	16,2	85,2	18,8	-	-
	15	Placebo	83,3	23,5	85,0	23,7	-	
ERF (%)	22	Verum	83,33	36,73	89,39	26,00	-	-
	15	Placebo	80,00	30,34	80,00	37,37	-	
PWB (%)	22	Verum	65,1	15,8	68,7	18,4	-	-
	15	Placebo	64,3	22,0	70,1	20,2	-	
GEV (%)	22	Verum	3,1	0,9	3,0	1,0	-	-
	15	Placebo	2,3	0,8	2,5	1,0	-	
SKS (%)	22	Verum	52,71	6,93	50,94	7,31	-	-
	15	Placebo	52,70	5,76	54,72	4,19	-	
SPS (%)	22	Verum	45,18	9,30	47,89	8,98	-	-
	15	Placebo	44,22	11,71	46,42	13,63	-	

Legende: KFF - Körperliche Funktionsfähigkeit, KRF - Körperliche Rollenfunktion, KSC - Körperliche Schmerzen, AGW - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VIT - Vitalität, SFF - Soziale Funktionsfähigkeit, ERF - Emotionale Rollenfunktion, PWB - Psychisches Wohlbefinden, GEV - Gesundheitsveränderung, SKS - Standardisierte körperliche Summenskala, SPS - Standardisierte psychische Summenskala

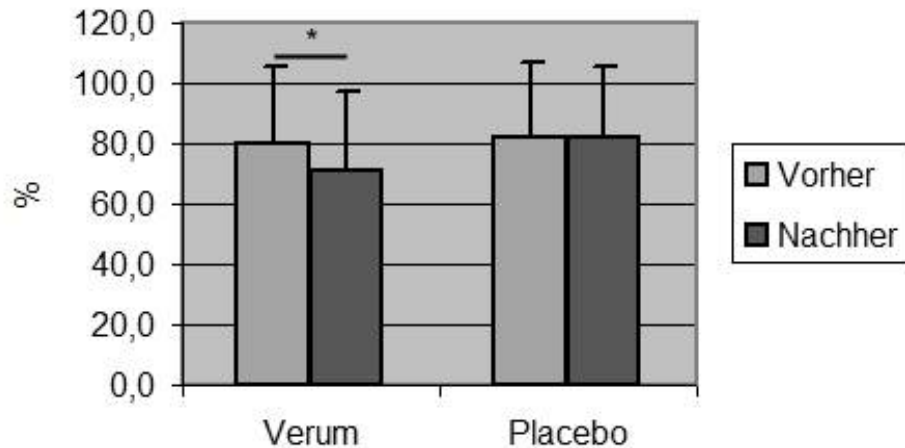
In den Subskalen des Fragebogens sind signifikante Veränderungen sehr ausgewogen auf die beiden Therapiearme verteilt.

Die körperliche Funktionsfähigkeit zeigt im Studienverlauf eine Verbesserung sowohl im Verum- als auch im Placeboarm. In der Intention-to-Treat-Gruppe ist die Verbesserung unter Placebo knapp signifikant (Verum p=0,153; Placebo p=0,043; CI jeweils 95%). In der Per-Protocol-Gruppe (Verum p=0,628; Placebo p=0,172; CI jeweils 95%) und zwischen den Therapiegruppen sind keine signifikanten oder tendenziellen Unterschiede erkennbar.

Es zeigt sich sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe eine Schmerzabnahme. In der Verumgruppe ist diese Abnahme im Unterschied zur Placebogruppe signifikant (Intention-to-Treat-Gruppe Verum p=0,046; Placebo p=0,770; Per-Protocol-Gruppe Verum p=0,034; Placebo p=0,867; CI jeweils 95%). Einen signifikanten Unterschied zwischen den

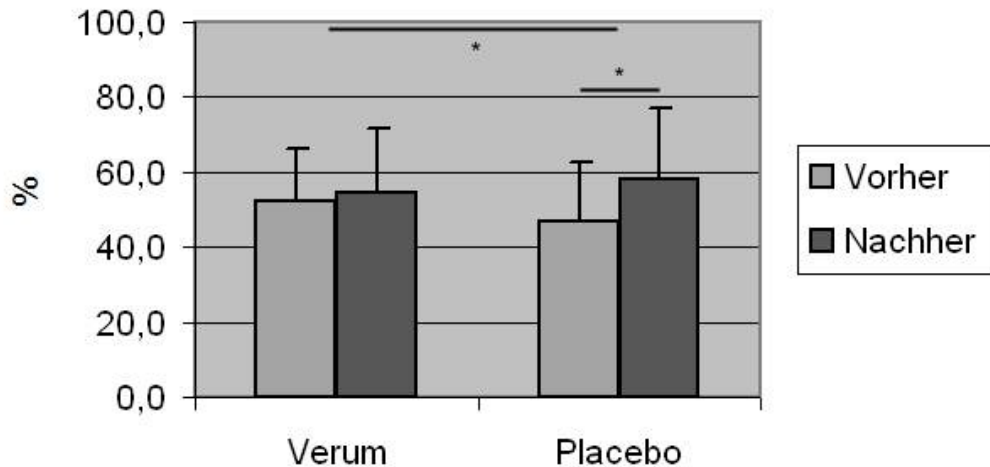
Therapiearmen gibt es allerdings nicht. Abbildung 15 zeigt die Veränderung der körperlichen Schmerzen im Studienverlauf.

Abbildung 15: Körperliche Schmerzen in der Per-Protocol-Gruppe vor und nach Medikation (n Verum=22, n Placebo=15, * signifikant). Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung (\bar{x} /SD).



Die Vitalität ist in beiden Therapiearmen zunehmend. Allerdings ist diese Zunahme sowohl in der Intention-to-Treat-Gruppe als auch in der Per-Protocol-Gruppe in Verum- und Placebogruppe signifikant unterschiedlich stark ausgeprägt ($p=0,023$ bzw. $p=0,041$; CI jeweils 95%). Im Wesentlichen ist dies auf den stärkeren Punktanstieg in der Placebogruppe zurückzuführen, der sowohl in der Intention-to-Treat-Gruppe als auch in der Per-Protocol-Gruppe Signifikanzniveau erreicht ($p=0,003$ bzw. $p=0,018$; CI jeweils 95%). Unter Verum zeigen sich dagegen weder tendenzielle noch signifikante Veränderungen (Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,835$; Per-Protocol-Gruppe $p=0,993$; CI jeweils 95%). Abbildung 16 zeigt die Veränderung der Vitalität im Studienverlauf.

Abbildung 16: Vitalität in der Per-Protocol-Gruppe vor und nach Medikation (n Verum=22, n Placebo=15, * signifikant). Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung (\bar{x}/SD).



Bezüglich der Dimensionen allgemeine Gesundheitswahrnehmung und Gesundheitsveränderung, körperliche und emotionale Rollenfunktion sowie psychisches Wohlbefinden und soziale Funktionsfähigkeit zeigen sich keine signifikanten Veränderungen. Letztere steht jedoch tendenziell in einem schwachen umgekehrt proportionalen Zusammenhang mit den SCORAD-Werten (Intention-to-Treat-Gruppe Spearman's $\rho=-0,266$; $p=0,059$; Per-Protocol-Gruppe Spearman's $\rho=-0,276$; $p=0,098$; CI jeweils 95%).

3.2.4 Patiententagebuch

Alle Probanden, welche die Studie beendeten, haben ihr Patiententagebuch zurückgegeben (27 Probanden in der Verumgruppe, 24 Probanden in der Placebogruppe). Insgesamt haben 39 Probanden eine Bewertung des Hautzustandes über den gesamten 14-tägigen Beobachtungszeitraum vorgenommen.

Bezüglich der vier VAS Juckreiz, Erythem, Hauttrockenheit und Gesamteindruck zeigt der Therapievergleich weder in der Intention-to-Treat- noch in der Per-Protocol-Gruppe einen signifikanten Unterschied. Lediglich bezüglich der Stärke des Erythems zeigt sich ein knapp nicht signifikanter Trend zugunsten des Verumpräparates (Per-Protocol-Gruppe $p=0,054$; CI 95%).

Tabellen 10 und 11 zeigen die Einschätzungen mittels VAS in der Intention-to-Treat-Gruppe sowie in der Per-Protocol-Gruppe, Abbildungen 17 und 18 stellen den Verlauf exemplarisch für die Parameter Juckreiz und Erythem graphisch dar.

Tabelle 10 und 11: VAS des Patiententagebuchs in der Intention-to-Treat-Gruppe und in der Per-Protocol-Gruppe vor und nach Medikation. Die Angabe erfolgt in Mittelwert und Standardabweichung (\bar{x}/SD).

Parameter	n	Gruppe	vor Medikation		nach Medikation		Signifikanz in den Gruppen	Signifikanz zwischen den Gruppen
			\bar{x}	s	\bar{x}	s		
Juckreiz (0-10)	23	Verum	4,2	2,5	3,5	2,3	-	-
	16	Placebo	5,1	2,2	3,1	2,3	0,018	
Erythem (0-10)	23	Verum	4,6	2,7	3,6	2,1	0,022	-
	16	Placebo	4,1	2,3	3,0	2,4	-	
Trockenheit (0-10)	23	Verum	4,9	2,9	4,1	2,0	0,005	-
	16	Placebo	5,7	1,9	3,6	2,2	0,009	
Gesamteindruck (0-10)	23	Verum	4,6	2,3	3,9	2,0	0,015	-
	16	Placebo	5,3	1,9	3,5	2,3	0,024	

Parameter	n	Gruppe	vor Medikation		nach Medikation		Signifikanz in den Gruppen	Signifikanz zwischen den Gruppen
			\bar{x}	s	\bar{x}	s		
Juckreiz (0-10)	19	Verum	5,0	2,1	4,0	2,2	-	-
	10	Placebo	3,7	1,5	3,4	2,6	-	
Erythem (0-10)	19	Verum	5,3	2,4	2,3	2,0	0,025	-
	10	Placebo	3,2	1,7	3,4	2,6	-	
Trockenheit (0-10)	19	Verum	5,6	2,6	4,4	1,9	0,000	-
	10	Placebo	4,7	1,3	3,9	2,3	-	
Gesamteindruck (0-10)	19	Verum	5,2	2,1	4,2	2,0	0,009	-
	10	Placebo	4,6	1,7	3,9	2,4	-	

Abbildung 17: Juckreizstärke nach VAS in der Per-Protocol-Gruppe während der Medikation (n Verum=19, n Placebo=10, ° Trend). Angegeben sind jeweils der Median, oberes und unteres Quartil und die Extremwerte.

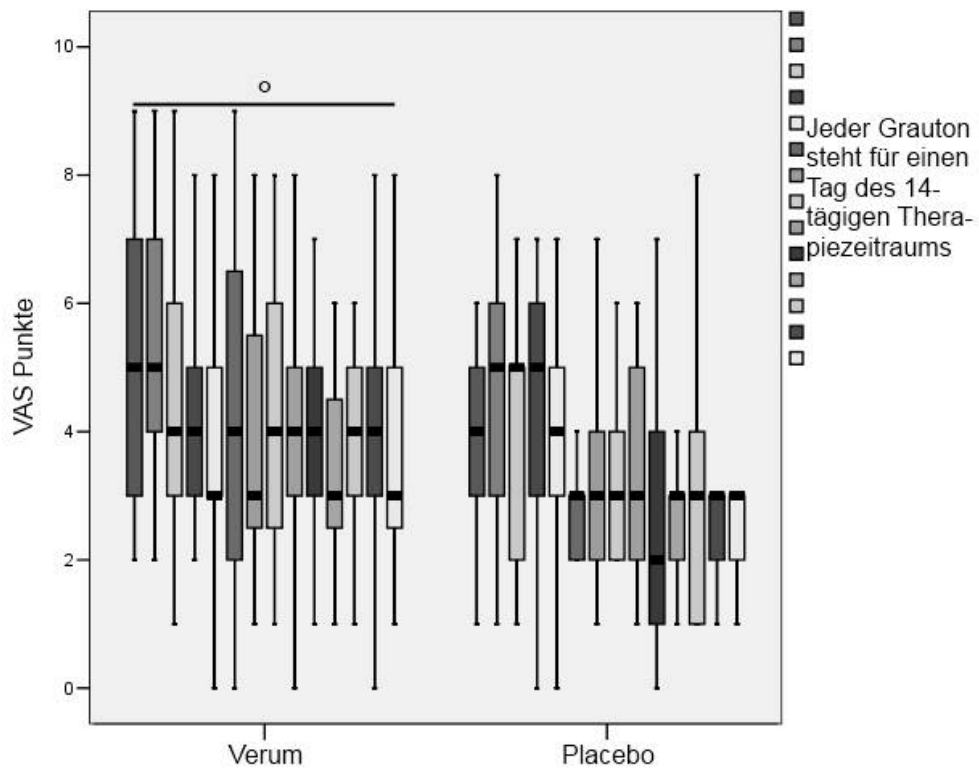
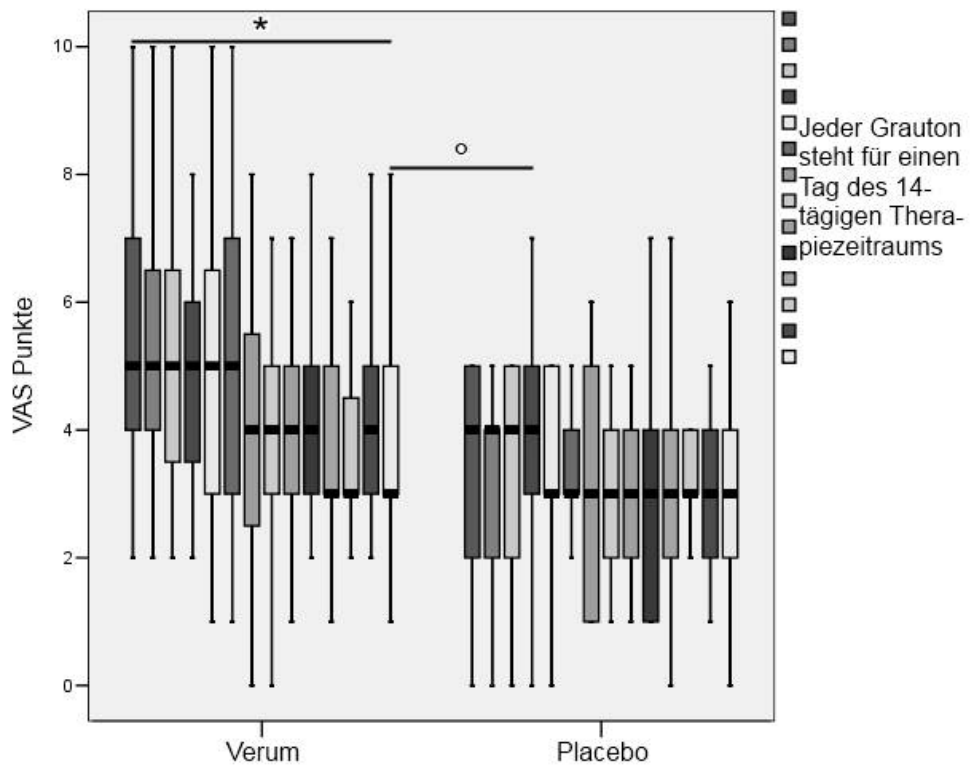


Abbildung 18: Erythemstärke nach VAS in der Per-Protocol-Gruppe während der Medikation (n Verum=19, n Placebo=10, * signifikant, ° Trend). Angegeben sind jeweils der Median, oberes und unteres Quartil und die Extremwerte.



Insgesamt sind deutliche Verbesserungen in der Einschätzung des Hautzustandes durch die Probanden zu erkennen, sowohl unter Verum als auch unter Placebo, und obwohl im Therapievergleich kein signifikanter Unterschied feststellbar ist, gibt es signifikante Verläufe innerhalb der Therapiearme.

In der Intention-to-Treat-Gruppe sind die signifikanten Entwicklungen relativ ausgewogen auf die Verum- und Placebogruppe verteilt. In der Per-Protocol-Gruppe sind sie dagegen für die VAS Erythem, Hauttrockenheit und Gesamteindruck nur beim Verumpräparat zu finden. Die Verminderung der Punktzahl der VAS Juckreiz erreicht in der Placebogruppe Signifikanzniveau, in der Verumgruppe zeigt sie einen schwachen Trend (Intention-to-Treat-Gruppe Verum $p=0,091$; Placebo $p=0,018$; CI jeweils 95%). In der Per-Protocol-Gruppe ist kein signifikanter Verlauf bezüglich dieses Parameters feststellbar, die Verumgruppe zeigt jedoch weiterhin eine tendenzielle Verminderung (Verum $p=0,073$; Placebo $p=0,609$; CI jeweils 95%).

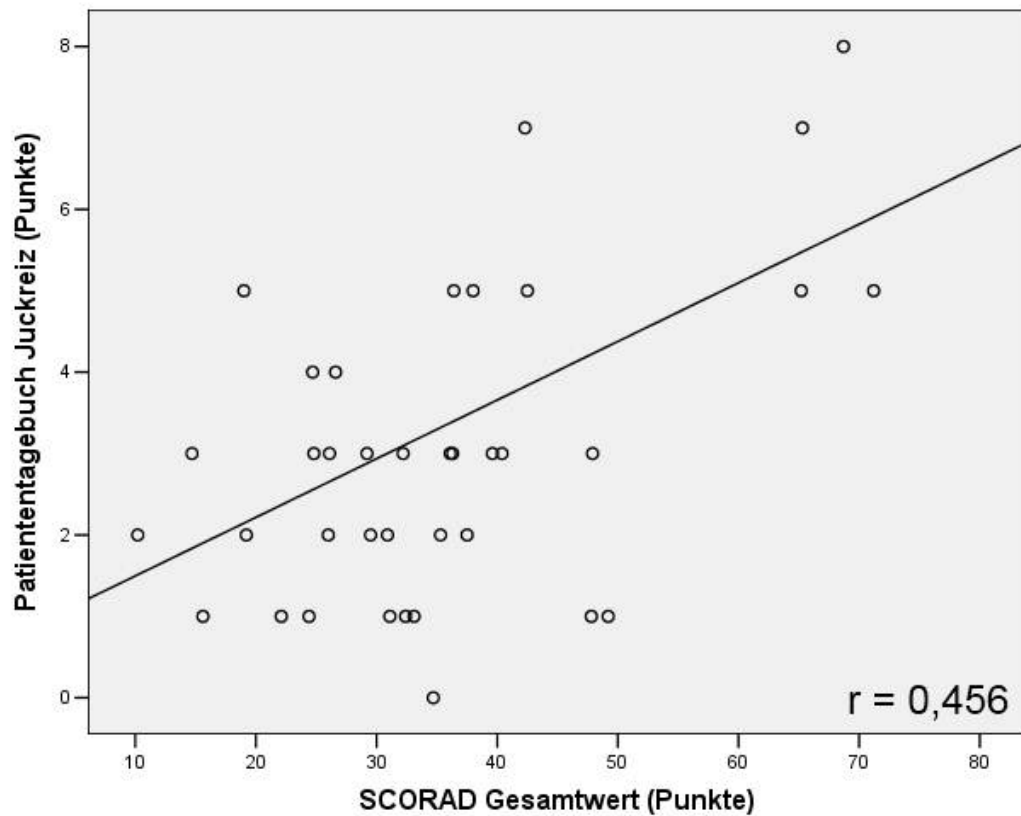
Die VAS Erythem zeigt sowohl in der Intention-to-Treat- als auch in der Per-Protocol-Gruppe eine signifikante Entwicklung innerhalb des Verumarms ($p=0,022$ bzw. $p=0,025$; CI jeweils 95%). In der Placebogruppe lässt sich diesbezüglich weder in der Intention-to-Treat- noch in der Per-Protocol-Gruppe eine Entwicklung auf Signifikanzniveau erkennen ($p=0,328$ bzw. $p=0,834$; CI jeweils 95%). Auffällig ist hier ein leichter Anstieg des Mittelwerts in der Placebogruppe. Insgesamt ist ein tendenzieller Vorteil durch die Verumgabe zu erkennen (Per-Protocol-Gruppe $p=0,054$; CI 95%).

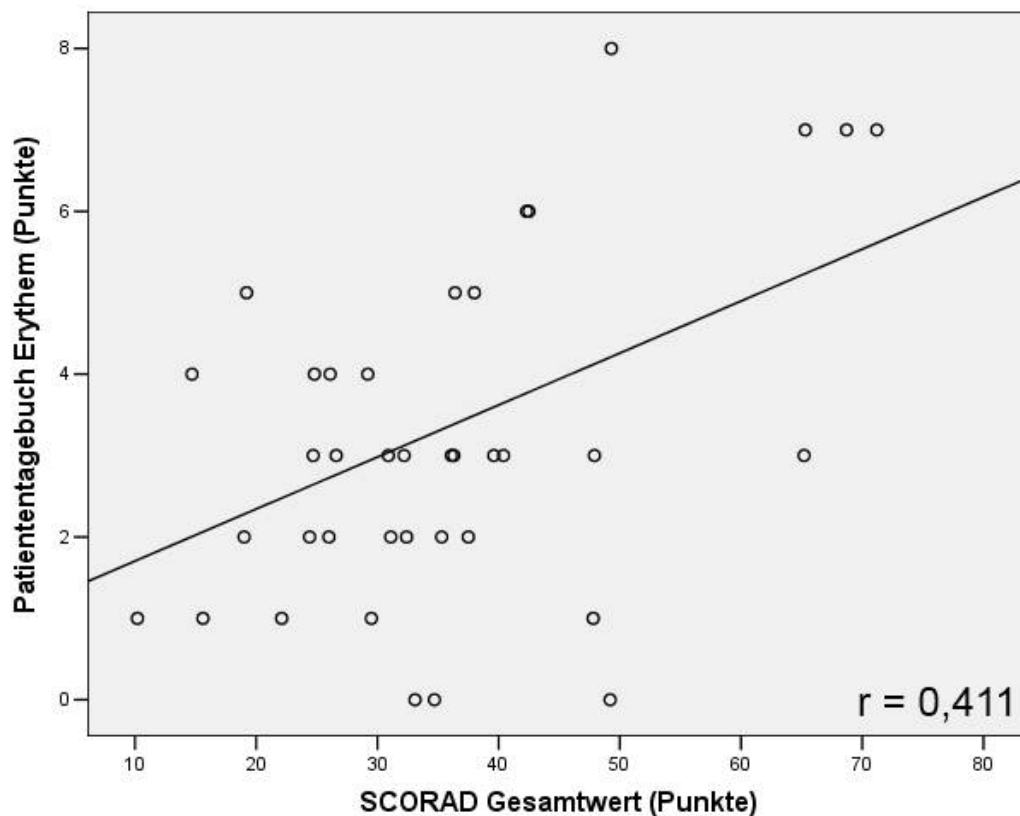
Während sich in der Intention-to-Treat-Gruppe in beiden Therapiearmen eine hoch signifikante Abnahme der Hauttrockenheit zeigt (Verum $p=0,005$; Placebo $p=0,009$; CI jeweils 95%), ist diese in der Per-Protocol-Gruppe nur noch unter Verum höchst signifikant ($p=0,000$; CI 95%). Unter Placebo zeigt sich in dieser Analyse keine signifikante Veränderung ($p=0,234$; CI 95%).

Der Gesamteindruck der Haut wird ähnlich wie die Hauttrockenheit bewertet. Auch hier zeigt sich in der Intention-to-Treat-Gruppe in beiden Therapiearmen eine signifikante Abnahme (Verum $p=0,015$; Placebo $p=0,024$; CI jeweils 95%). In der Per-Protocol-Gruppe verliert die Placebogruppe die Signifikanz. Hier ist nur in der Verumgruppe eine hoch signifikante Abnahme zu verzeichnen (Verum $p=0,009$; Placebo $p=0,438$; CI jeweils 95%). Es besteht eine Korrelation zwischen den VAS im Patiententagebuch und den Werten im SCORAD. Bezüglich des Juckreizes ist dieser Zusammenhang schwach ausgeprägt (Intention-to-Treat-Gruppe Spearman's $\rho=0,372$; $p=0,020$; Per-Protocol-Gruppe Spearman's $\rho=0,371$; $p=0,048$; CI jeweils 95%). Ähnliches gilt für die Erythemstärke (Intention-to-Treat-

Gruppe Spearman's $\rho=0,317$; $p=0,049$; CI 95%). Abbildungen 19 und 20 zeigen diese Korrelationen anschaulich.

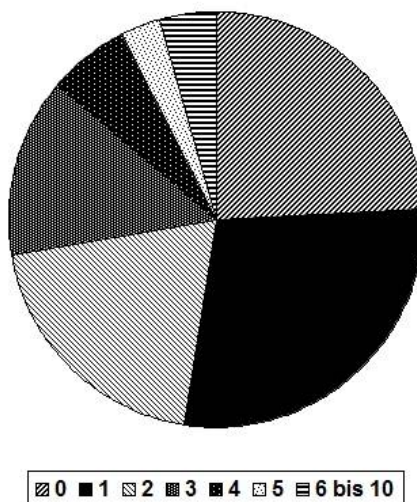
Abbildung 19 und 20: Die Punktwolken zeigen die Korrelationen zwischen dem SCORAD und den VAS Juckreiz und Erythem des Patiententagebuchs. Jeder Kreis symbolisiert einen Patienten. Die x-Achse bezeichnet den Gesamtwert des SCORAD, die y-Achse die jeweilige VAS des Patiententagebuchs (n Verum=23, n Placebo=16).





Die mittlere Standardabweichung für alle VAS erreichte im gesamten Beobachtungszeitraum lediglich 2,03 Punkte. Bei über 90% aller Probanden betrug die Punktdifferenz zum Ausgangswert an jedem der 14 Beobachtungstage maximal 5. Abbildung 21 zeigt dies anschaulich.

Abbildung 21: Durchschnittliche Punktdifferenz aller 4 VAS im Patiententagebuch zum Ausgangswert innerhalb des 14-tägigen Beobachtungszeitraums (n Verum=23, n Placebo=16). Dargestellt ist der prozentuale Anteil bezogen auf alle Differenzen.



3.2.5 Histamin-Patch-Test

In der Testkammer mit einprozentigem Histamin zeigte sich weder unter Verumtherapie noch unter Therapie mit Placebo ein signifikanter Unterschied in der Stärke der Hautreaktion zwischen Studienbeginn und Studienende. Insbesondere ist zwischen den Therapiearmen kein signifikanter Unterschied festzustellen ($p=0,878$; CI 95%).

Ähnliches gilt für die Applikation des fünfprozentigen Histamins. Der p-Wert für den Vergleich der beiden Therapiearme beträgt hier $0,382$ (CI 95%).

3.3 Laborparameter

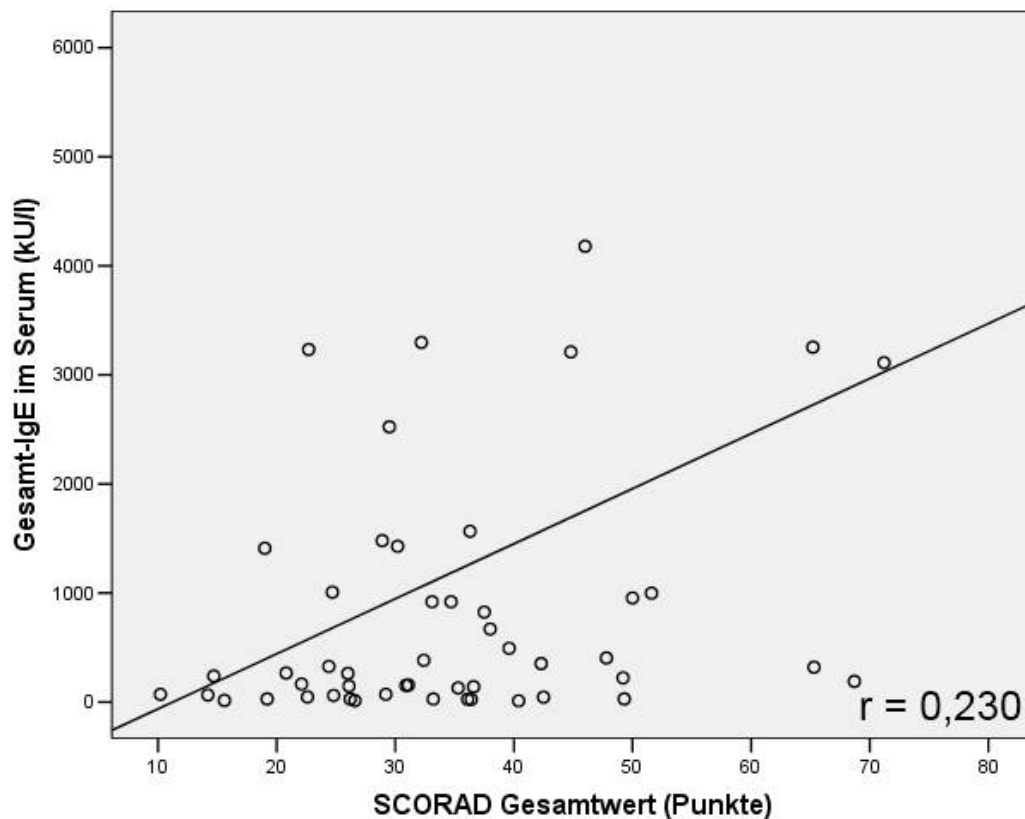
3.3.1 Gesamt-IgE und spontanes IgE

Das Gesamt-IgE im Serum zeigt bei großen Schwankungsbreiten nahezu gleichbleibende Werte unter Therapie. Eine signifikante Veränderung ist weder auf Verum- noch auf Placeboseite zu bemerken (Intention-to-Treat-Gruppe Verum $p=0,876$; Placebo $p=0,942$; CI jeweils 95%). Ein Trend lässt sich auch in der Per-Protocol-Gruppe nicht erkennen (Verum $p=0,500$; Placebo $p=0,207$; CI jeweils 95%). Der Vergleich der Therapiearme erbringt keinen signifikanten Unterschied (Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,565$; CI 95%).

Es ist eine schwache Korrelation zu den SCORAD-Werten vorhanden (Intention-to-Treat-Gruppe Spearman's $\rho=0,279$; $p=0,047$; CI 95%). Abbildung 22 stellt diesen Zusammenhang graphisch dar.

Interessanterweise waren die Ausgangswerte in der Placebogruppe wesentlich höher als jene in der Verumgruppe. Auf den Verlauf hatte dies allerdings keinen Einfluss.

Abbildung 22: Die Punktwolke zeigt die Korrelation zwischen dem SCORAD und dem Gesamt-IgE-Spiegel im Serum. Jeder Kreis symbolisiert einen Patienten. Die x-Achse bezeichnet den Gesamtwert des SCORAD, die y-Achse den IgE-Spiegel (n Verum=27, n Placebo=24).



Die IgE-Antwort zeigte unter Stimulation mit Anti-CD40 und rhIL-4 keine signifikanten Veränderungen, weder unter Verum- noch unter Placebothherapie (Intention-to-Treat-Gruppe Verum $p=0,468$; Placebo $p=0,517$; CI jeweils 95%). In der Analyse der Per-Protocol-Gruppe wird dies bestätigt (Verum $p=0,433$; Placebo $p=0,893$; CI jeweils 95%). Zwischen den Therapiearmen beträgt der p-Wert 0,223 (Intention-to-Treat-Gruppe; CI 95%), eine Tendenz ist nicht zu erkennen.

Auffällig sind die großen interindividuellen Schwankungen. Vergleiche hierzu Tabellen 12 und 13.

3.3.2 Basophilenaktivierung

Die Aktivierung der basophilen Granulozyten zeigt gleichläufige Entwicklungen unter Verum- und Placebothherapie. In beiden Therapiearmen fällt die Aktivität der Zellen im Studienverlauf ab. In der Intention-to-Treat-Gruppe ist die Veränderung innerhalb der

Therapiearme noch nicht signifikant (Verum p=0,568; Placebo p=0,252; CI jeweils 95%). In der Per-Protocol-Gruppe zeigt sich eine signifikante Abnahme innerhalb der Placebogruppe (Verum p=0,528; Placebo p=0,039; CI jeweils 95%). Dies führt jedoch nicht zu einer signifikanten Überlegenheit eines der beiden Therapiearme. Der p-Wert für den Gruppenvergleich beträgt für die Intention-to-Treat-Gruppe 0,560 und für die Per-Protocol-Gruppe 0,264 (CI jeweils 95%). Zu beachten ist die geringe n-Zahl in der Per-Protocol-Gruppe. Vergleiche hierzu Tabellen 12 und 13.

Tabelle 12 und 13: Immunologische Parameter in der Intention-to-Treat-Gruppe und in der Per-Protocol-Gruppe vor und nach Medikation. Die Angabe erfolgt in Mittelwert und Standardabweichung (\bar{x} /SD).

Parameter	n	Gruppe	vor Medikation		nach Medikation		Signifikanz in den Gruppen	Signifikanz zwischen den Gruppen
			\bar{x}	s	\bar{x}	s		
IgE (kU/l)	27	Verum	799,3	1417,7	622,6	986,3	-	-
	24	Placebo	1655,3	3424,2	1846,3	4290,5	-	
spontanes IgE (kU/l)	18	Verum	3,926	4,504	3,312	3,688	-	-
	21	Placebo	3,085	1,946	3,893	2,834	-	
Basophilenakt. (SGF)	19	Verum	55,76	27,76	50,18	30,71	-	-
	15	Placebo	48,88	29,66	43,52	25,34	-	

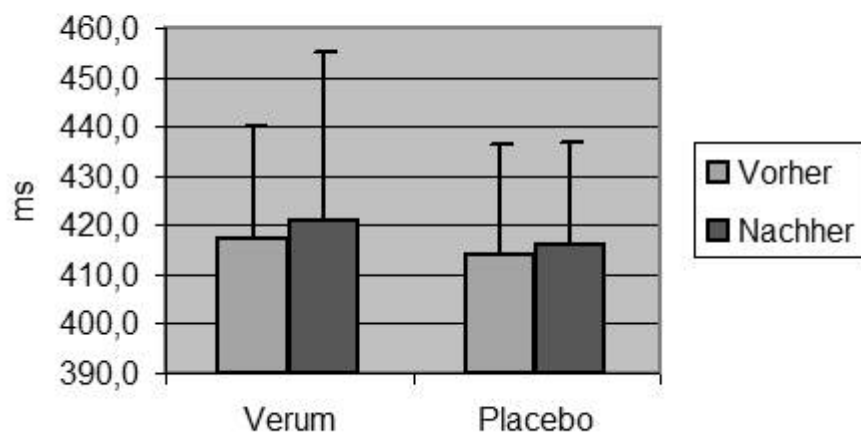
Parameter	n	Gruppe	vor Medikation		nach Medikation		Signifikanz in den Gruppen	Signifikanz zwischen den Gruppen
			\bar{x}	s	\bar{x}	s		
IgE (kU/l)	22	Verum	927,5	1545,4	694,5	1075,5	-	-
	15	Placebo	2428,9	4176,9	2301,9	5356,1	-	
spontanes IgE (kU/l)	16	Verum	4,051	4,766	3,316	3,850	-	-
	13	Placebo	3,226	1,945	3,681	2,481	-	
Basophilenakt. (SGF)	16	Verum	60,85	26,91	53,48	31,03	-	-
	8	Placebo	57,58	26,89	39,68	30,04	p=0,039	

Legende: IgE - Gesamt-IgE im Serum, spontanes IgE - spontanes IgE im Serum, Basophilenakt. - Basophilenaktivierung, SGF - Scatter-gated Fluorescence

3.4 Vital- und Sicherheitsparameter

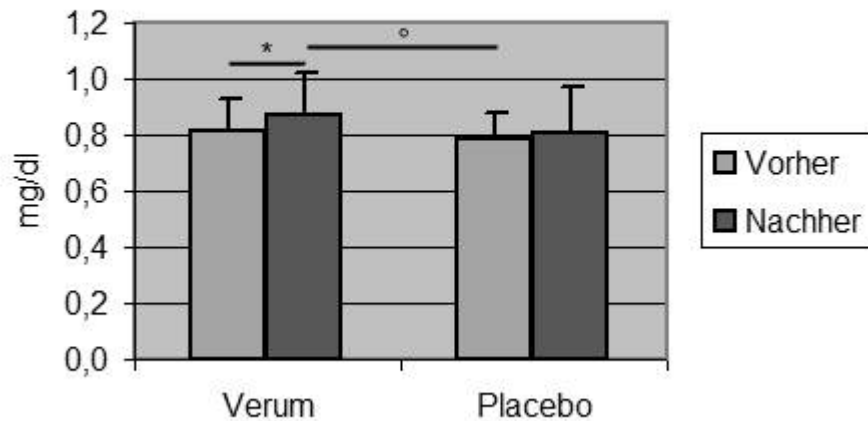
Blutdruck, Herzfrequenz, das Differentialblutbild und die Zeitwerte aus den elektrokardiographischen Messungen blieben bei allen Probanden im Verlauf der Studie stabil. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen, weder zu Beginn noch am Ende der Therapie. Insbesondere das frequenzadaptierte QT-Intervall zeigte keine signifikanten therapieabhängigen Entwicklungen im Studienverlauf (Therapievergleich Intention-to-Treat-Gruppe $p=0,112$; Per-Protocol-Gruppe $p=0,378$; CI jeweils 95%). Abbildung 23 zeigt dies anschaulich.

Abbildung 23: QTc-Intervall in der Per-Protocol-Gruppe vor und nach Medikation (n Verum=22, n Placebo=15). Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung (\bar{x}/SD).



Auffällig ist ein Anstieg des Serum-Kreatinins als Retentionsparameter unter Levocetirizin. Dieser ist in der Intention-to-Treat-Gruppe noch nicht signifikant (Verum $p=0,135$; Placebo $p=0,648$; Therapievergleich $p=0,400$; CI jeweils 95%). In der Per-Protocol-Gruppe wird die Differenz deutlich signifikant (Verum $p=0,033$; Placebo $p=1,000$; CI jeweils 95%). Das führt im Therapievergleich zu einem tendenziell stärkeren Parameteranstieg unter Verum ($p=0,096$; CI 95%). Abbildung 24 zeigt dies anschaulich.

Abbildung 24: Kreatinin als Retentionsparameter in der Per-Protocol-Gruppe vor und nach Medikation (n Verum=22, n Placebo=15, * signifikant, ° Trend). Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung (\bar{x}/SD).



3.5 Verträglichkeit

Beide Therapien wurden von den Probanden gut toleriert, obwohl einige geringfügige Nebenwirkungen in beiden Gruppen beobachtet wurden. Tabelle 14 gibt einen Überblick über die unerwünschten Ereignisse, die von mehr als einem Patienten berichtet wurden.

Im Vergleich der Therapiearme ist allerdings keine signifikante Häufung dieser Symptome in einem der beiden Therapiearme ersichtlich (Therapievergleich $p=0,351$; CI 95%).

Tabelle 14: Potentielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in der Intention-to-Treat-Gruppe berichtet wurden (n Verum=27, n Placebo=24). Die Angabe erfolgt als absoluter Wert und prozentual, wobei alle Individuen eines Therapiearms 100% darstellen.

Symptom	Verum	Placebo
Müdigkeit	7% (2)	8% (2)
Mundtrockenheit	4% (1)	4% (1)
Sodbrennen	19% (5)	13% (3)
Meteorismus	4% (1)	8% (2)

4 Diskussion

4.1 Einfluss von Levocetirizin auf klinische Parameter

In dieser prospektiven placebokontrollierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit von Levocetirizin bei Patienten mit AD beurteilt. Obwohl es zu teils signifikanten, teils tendenziellen Verbesserungen einiger Symptome der AD innerhalb der Levocetirizin-Gruppe gekommen ist, konnte das Hauptkriterium für ein positives Endergebnis der Studie nicht erreicht werden, da der SCORAD keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe nach Therapie zeigt.

H₁-Rezeptorantagonisten werden als zentrale Therapieoption in der Therapie des AD-assoziierten Juckreizes angesehen und sind in der Therapie der AD weitverbreitet, obwohl die Studienlage zu diesem Thema begrenzt ist. Randomisierte doppelblinde Studien zum Einfluss von Levocetirizin auf das Hautbild bei erwachsenen Patienten mit AD über einen längeren Zeitraum sind nach unserem Wissen nicht vorhanden.

In vielen der bereits zu Levocetirizin publizierten Studien wurde versucht, die Wirkstärke des Antihistaminikums durch einen Histamin-Provokationstest zu ermitteln. Überwiegend wurden hier gesunde Probanden getestet, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit dieser Studie stark einschränkt. Es wurden sieben größere Studien mit diesem Setting publiziert [1-5, 64, 65]. Alle Studien zeigen eine Überlegenheit von Levocetirizin gegenüber Placebo und anderen Antihistaminika bezüglich der Unterdrückung von Quaddel- und Erythembildung, sowohl durch eine Einmalgabe als auch durch ein tägliches Therapieregime über einen längeren Zeitraum.

Frossard et al. haben sich mit ihrem Setting stärker am klinischen Alltag orientiert und als Probanden ausschließlich Allergiker in die Studie eingeschlossen. Die Wirksamkeit wurde über einen Allergen-Prick-Test quantifiziert [66]. Levocetirizin hat hier eine höchst signifikante Verminderung der Bildung von Erythemen und Quaddeln gegenüber Placebo bewirken können ($p < 0,001$). Allerdings weist die Studie Schwächen auf: die Power der Studie ist bei nur 18 Teilnehmern sehr gering.

Die Wirksamkeit bei Patienten mit Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis beschränkt sich darüber hinaus fast ausschließlich auf Patienten mit allergischer Rhinitis und chronischer Urtikaria. Kapp konnte bei Patienten, die an einer Urtikaria leiden, durch eine einwöchige Therapiezeit mit Levocetirizin 5 mg pro Tag eine höchst signifikante

Verminderung der Juckreizstärke ($p < 0,001$) und des Ausprägungsgrads von Quaddeln und Erythem ($p = 0,001$) bewirken. Zusätzlich sei es zu einer tendenziellen Verbesserung in einigen Bereichen der Lebensqualität gekommen [67]. In einer großen Studie von Canonica et al. (XPERT Trial) mit 551 Teilnehmern wurde die Wirksamkeit von Levocetirizin bei Patienten mit allergischer Rhinitis untersucht. Durch eine Langzeittherapie mit Levocetirizin in Standarddosierung über 6 Monate wurden hier höchst signifikante Verbesserungen in der Lebensqualität ($p < 0,001$) und eine signifikante Verbesserung im allgemeinen Gesundheitszustand (SF-36 $p < 0,05$) erzielt [68]. In weiteren Studien konnten diese positiven Erkenntnisse bestätigt werden: Die Metaanalyse von Dubuske zeigte für Levocetirizin bei Patienten mit chronischer Urtikaria und allergischer Rhinitis eine deutliche Effektivität bei zugleich sehr guter Verträglichkeit [69]. Die Anwendung von Levocetirizin in der Therapie von allergischer Rhinitis und chronischer Urtikaria ist daher etabliert und auch zugelassen. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund der unterschiedlichen Pathogenese nicht vollends auf das Erkrankungsbild der AD übertragbar.

4.1.1 SCORAD

Insgesamt vier Studien befassen sich mit dem Einfluss von Antihistaminika auf den SCORAD, zwei davon wurden ausschließlich bei Kindern durchgeführt [70-73]. Zu Levocetirizin ist uns diesbezüglich keine Publikation bekannt.

Kawakami et al. untersuchten in einer Studie den Einfluss von Fexofenadin in einer Kombinationstherapie bei 20 Probanden mit AD in einem Therapiezeitraum von einer Woche. 10 Probanden erhielten Fexofenadin in Verbindung mit feuchtigkeitsspendenden topischen Präparaten, 10 Probanden eine Kombination aus Fexofenadin und einem topischen Steroid. Dabei wurde eine signifikante Verbesserung sowohl des SCORAD als auch in der VAS Juckreiz in beiden Gruppen gefunden. Für Gruppe 1 beträgt der p-Wert 0,01 für den SCORAD und 0,006 für die VAS Juckreiz, für Gruppe 2 betragen die entsprechenden p-Werte $< 0,001$ und 0,001 [70]. Die Ergebnisse dieser Studie sind allerdings aufgrund methodischer Schwächen in ihrer Aussagekraft beschränkt: Es erfolgte kein Vergleich gegen Placebo, ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen wurde nicht gefunden und die Power der Studie ist mit 20 Probanden nicht ausreichend.

Hosokawa verabreichte bei an AD erkrankten Probanden zusätzlich zur topischen Standardtherapie das Antihistaminikum Olopatadin in oraler Applikationsform über vier Wochen. Die Effektivität der Therapie wurde u.a. mittels SCORAD und VAS bemessen. Es

wurde ein additiver Effekt durch die Antihistaminikumgabe angenommen [71]. Bei nicht signifikanten Ergebnissen und fehlender Kontrollgruppe kann ein Placeboeffekt allerdings nicht ausgeschlossen werden.

Relativ valide Aussagen wurden durch die beiden Studien von Diepgen und Chunharas et al. erzielt, welche die Wirksamkeit einer Antihistaminika-Langzeittherapie bei an AD erkrankten Kindern untersuchten.

Diepgen testete in einer großen placebokontrollierten Multi-Center-Studie bei 817 erkrankten Kindern im Alter von 12 bis 24 Monaten u.a. den Einfluss einer Langzeittherapie mit Cetirizin (ETAC Trial) auf die Schwere der AD [72]. Das Präparat (gewichtsadaptiert, 0,25mg/kg) oder Placebo wurden zweimal täglich über 18 Monate verabreicht. Das Ziel der Studie war zunächst die Reduktion von Asthmaanfällen, in zweiter Linie erst die Reduktion von AD-assoziierten Symptomen, gemessen anhand des SCORAD. Die Ergebnisse zeigen eine höchst signifikante Reduktion des SCORAD-Wertes ($p < 0,001$) sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe, gemessen über den gesamten Studienzeitraum von 18 Monaten. Es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen beobachtet. Trotz des längeren Therapiezeitraums sind diese Ergebnisse mit unseren Daten vergleichbar.

Auch wir fanden eine signifikante Reduktion des Gesamtwertes des SCORAD innerhalb des Therapiezeitraums von zwei Wochen, jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearmen (Intention-to-Treat-Gruppe Verum $p = 0,002$; Placebo $p = 0,003$; Gruppenunterschied Intention-to-Treat-Gruppe $p = 0,705$; CI jeweils 95%).

Interessanterweise gab es in der Studie von Diepgen des Weiteren keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Menge der erlaubten zusätzlichen Applikation von topischen Kortikosteroiden im Bedarfsfall zwischen Verum- und Placebogruppe. Erst ab einem SCORAD-Wert von ≥ 25 Punkten trat ein signifikanter Kortikosteroid-sparender Effekt auf Seiten der Levocetirizin-Gruppe ein ($p = 0,014$). Mit diesen überraschenden Ergebnissen wurde die Durchführung zusätzlicher Studien, in denen die AD als primärer Endpunkt bei der Gabe von Antihistaminika definiert wird, vorgeschlagen, um den tatsächlichen Stellenwert einer Antihistaminikatherapie zu bestimmen.

Chunharas et al. haben in ihrer doppelblinden placebokontrollierten Studie den Einfluss von Loratadin-Sirup bei 48 an AD erkrankten Kindern untersucht [73]. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug knapp 74 Monate. Zusätzlich zum Antihistaminikum wurde das topische Kortikosteroid Mometasonfuroat in einer Dosierung von 0,1% einmal täglich appliziert. Als Maß für den Hautzustand verwendeten die Untersucher den SCORAD. Es

wurde eine höchst signifikante Reduktion des SCORAD-Wertes sowohl unter Verum- als auch unter Placebothherapie beobachtet ($p < 0,001$). Es gab auch hier keinen Unterschied zwischen den Therapiearmen ($p = 0,99$). Daraus wurde abgeleitet, dass Loratadin keinen Vorteil in der Therapie der AD erbringt, wenn bereits ein gut wirksames topisches Kortikosteroid angewandt wird. Trotz der Einschränkung des zusätzlichen Kortikosteroids bestätigen diese Erkenntnisse unsere Ergebnisse eindeutig.

Antihistaminika werden bei AD eingesetzt, um den Juckreiz-Kratz-Zyklus zu unterbrechen. Dieser zerstört bekanntermaßen die natürliche Hautbarriere, erhöht den transepidermalen Wasserverlust, steigert die negativen Effekte einiger Umweltfaktoren und führt schließlich zu einem Aufflammen und zur Verstärkung der Krankheitssymptome. Eines der Hauptprinzipien der AD-Therapie ist daher das Juckreizmanagement.

Levocetirizin zeigte in unserer Studie eine signifikante Reduktion des Juckreizes in der Verumgruppe (Intention-to-Treat-Gruppe $p = 0,016$; CI 95%). Unter Therapie mit Placebo kam es zu einer tendenziellen, aber nicht signifikanten Juckreizreduktion (Intention-to-Treat-Gruppe $p = 0,093$; CI 95%). Es ergab sich hieraus jedoch kein Vorteil des Verumpräparates, da im Therapievergleich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Juckreizreduktion erkennbar ist (Gruppenunterschied Intention-to-Treat-Gruppe $p = 0,943$; CI 95%). Diese Ergebnisse werfen die grundsätzliche Frage der Effektivität des Antihistaminikums in der Therapie des AD-assoziierten Juckreizes auf. Ähnliche Erkenntnisse fand Wahlgren bereits 1990 [74]. In dieser doppelblinden Studie wurde eine Drei-Tages-Therapie aus Terfenadin bzw. Clemastin mit Placebo verglichen und kein signifikanter Unterschied in der Reduktion der Juckreizstärke gefunden. Als Messinstrument wurden VAS verwendet.

Klein hat in seiner Literaturstudie alle relevanten Studien zum Thema Antihistaminika bei AD im Zeitraum 1966 bis 1999 auf deren Ergebnis untersucht [75]. 16 Studien wurden in die Betrachtungen mit eingeschlossen. Große, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien zu diesem Thema (Grad-A-Studien) wurden bis dato nicht publiziert. Drei Grad-B-Studien mit einer kleinen Studienpopulation und einem unsicheren Studienergebnis aufgrund hoher Alpha- oder Betafehler wurden eingeschlossen. Ein Großteil der untersuchten Studien wies erhebliche Mängel in Bezug auf die Größe der Studienpopulation oder das Studiendesign auf. Aufgrund der Studienlage wurde gefolgert, dass trotz der häufigen Anwendung von Antihistaminika bei AD kein objektiver Anhaltspunkt besteht, dass der Juckreiz der Patienten durch Antihistaminika verringert werden kann.

Diese Schlussfolgerung wird durch unsere Daten unterstützt. Es ist davon auszugehen, dass das AD-assoziierte Symptom Juckreiz neben pruritogenen Botenstoffen in hohem Maße

durch eine psychomotorische Komponente beeinflusst wird. In unserer Untersuchung konnte ein ausgeprägter Placeboeffekt in der Juckreiztherapie beobachtet werden. Ziel künftiger Arbeiten ist es, herauszufinden, wie ein solcher Placeboeffekt therapeutisch nutzbar gemacht werden kann.

4.1.2 Hautphysiologie

Nach Studienlage gibt es Hinweise für einen Zusammenhang zwischen pH-Wert und Ausprägungsgrad der AD [18, 76]. In vielen Studien wird jedoch kein Zusammenhang gefunden [77, 78]. Die Ergebnisse aus letzteren Publikationen spiegeln sich in unserer Studie wider. Weder an unbefallenen noch an befallenen Hautbereichen zeigte sich eine Korrelation des pH-Wertes mit der Schwere der Erkrankung (SCORAD). Die Wahl der Therapie hatte darüber hinaus keinen Einfluss auf den pH-Wert, die gemessenen Werte zeigten nur geringe, nicht signifikante Schwankungen.

Sowohl auf trockener und schuppiger als auch auf klinisch normaler Haut von AD-Patienten konnte in publizierten Studien eine verminderte Hautfeuchtigkeit beobachtet werden [76, 78]. In einer großen doppelblinden klinischen Studie von Heinrich et al. wurden bei 349 Teilnehmern Hautfeuchtheitsmessungen durchgeführt. Dabei wurden mit den gemessenen Hautfeuchtheitswerten 3 Hauttypen unterschieden. Sehr trockene Haut wurde durch Corneometerwerte unter 30, trockene Haut durch Werte zwischen 30 und 40 und normale Haut durch Werte über 40 charakterisiert (arbitrarische Einheiten) [79]. Wird diese Einteilung zugrundegelegt, zeigen sich bei den Probanden unserer Studie an den klinisch normal erscheinenden Hautbereichen im Gegensatz zu den Daten aus o.g. Studien normale Hautfeuchtheitswerte. Die Messungen an den von der Erkrankung betroffenen Hautbereichen zeigen dagegen einen verminderten Feuchtheitsgehalt. Dieser ist gemessen an der Einteilung nach Heinrich et al. allerdings weniger stark ausgeprägt, als aufgrund der Erkrankung erwartet werden müsste. Ein Einfluss von Levocetirizin wie in einer Studie von Sator konnte darüber hinaus in unserer Studie nicht gefunden werden [17].

Der Hautfettgehalt ist bei Patienten mit AD geringer als bei gesunden Individuen. Dies betrifft sowohl unbefallene als auch befallene Hautbereiche [17, 78]. In dieser Studie wurden keine Korrelationen zwischen den Hautfettwerten und klinischen Merkmalen (SCORAD) gefunden. Die Wahl der Therapie hatte auf den Hautfettgehalt, wenn überhaupt, nur einen sehr geringen Einfluss.

Der transepidermale Wasserverlust (TEWL) ist ein Maß für die Funktionsfähigkeit der natürlichen Hautbarriere. Ebenso wie Sugarman fanden wir an Hautbereichen, die stark vom Erkrankungsgeschehen betroffen sind, einen erhöhten TEWL-Wert [80].

Einige Studien zeigen zudem eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausprägungsgrad von klinischen Merkmalen und dem transepidermalen Wasserverlust [76, 77, 81]. Diesen Zusammenhang konnten wir nicht darstellen. Zwischen transepidermalem Wasserverlust und dem SCORAD bestand in unserer Studienpopulation keine signifikante Korrelation, weder an unbefallenen noch an befallenen Hautbereichen.

Erstaunlicherweise veränderte sich der TEWL-Wert unter Placebothherapie höchst signifikant besser als unter Verumgabe, allerdings nur an einem klinisch normalen Hautbereich. Wurde an einem betroffenen Hautbereich gemessen, zeigt sich dieser Unterschied im Therapievergleich nicht. Diesbezüglich sind als Störfaktoren allerdings bereits relevante Unterschiede in den Ausgangswerten zwischen den Therapiegruppen erkennbar. Diesen Parameter betreffend waren die Therapiegruppen nicht gut vergleichbar. Es lässt sich daher auch keine valide Aussage über einen Therapievorteil treffen.

4.2 Einfluss von Levocetirizin auf die Lebensqualität

Die Lebensqualität der Probanden wurde durch den SF-36-Fragebogen und durch das Patiententagebuch evaluiert. Hier konnte kein eindeutiger Vorteil durch die Gabe von Levocetirizin beobachtet werden. Es zeigten sich allerdings Korrelationen zwischen der Lebensqualität der Probanden und dem klinischen Ausprägungsgrad der Erkrankung (SCORAD).

4.2.1 SF-36

Der SF-36 wurde in verschiedenen Studien angewandt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei AD-Patienten zu quantifizieren [82-86].

Die meisten Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen der Erkrankungsschwere der AD und der Lebensqualität, was die starke Krankheitsbelastung erkennen lässt.

Bei Coghi et al. ist der Zusammenhang am ehesten im psychischen Bereich erkennbar [82].

Kiebert et al. postulieren ebenfalls einen besonders starken Zusammenhang mit der psychischen Komponente des SF-36. Patienten mit AD hatten in ihrer Studie diesbezüglich

niedrigere Werte als beispielsweise Patienten mit einem Typ-2-Diabetes oder einer arteriellen Hypertonie [85].

Insbesondere in Bezug auf die Subskala der sozialen Funktionsfähigkeit sei oftmals ein signifikanter Einfluss zu bemerken [83, 85].

Die Ergebnisse der vorgenannten Studien können in unserer Untersuchung bestätigt werden. Bei der psychischen Komponente des SF-36 war der Zusammenhang mit der Erkrankungsschwere besonders groß. So fanden wir wie alle anderen Studien auch eine, wenn auch knapp nicht signifikante, negative Korrelation mit der sozialen Funktionsfähigkeit.

Den größten Einfluss zeigte Levocetirizin im SF-36 auf die körperlichen Schmerzen. Hier zeigte sich eine signifikante Reduktion unter Verum. Im Therapievergleich zeigt sich allerdings keine eindeutige Überlegenheit gegenüber Placebo.

Bislang wurden erst zwei Studien über den Einfluss von Levocetirizin auf die Werte des SF-36 publiziert. In der doppelblinden placebokontrollierten Studie von Pasquali et al. wurden ausschließlich Probanden mit allergischer Rhinitis untersucht [87]. Es sind hier auch nach einer Therapiedauer von vier Wochen nur sporadische Unterschiede in den Skalen des SF-36 zwischen den Therapiearmen zu finden. Weitaus besser waren die Ergebnisse, wenn zur Messung der Lebensqualität die spezielle Rhinasthma-Lebensqualitätsskala verwendet wurde. Hier wurde nach vier Wochen Therapie eine Überlegenheit des Verums gegenüber Placebo beobachtet ($p < 0,05$).

Auch Canonica et al. haben Levocetirizin und Lebensqualität bei Patienten mit allergischer Rhinitis untersucht. Nach einer Therapiedauer von sechs Monaten fanden sie für Levocetirizin eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo. Die p-Werte für die körperliche und psychische Summenskala des SF-36 waren hier $\leq 0,004$. Für alle SF-36-Skalen zusammen fanden sie eine Signifikanz mit einem p-Wert $< 0,05$ [68].

Die Ergebnisse legen nahe, dass für die Einschätzung des Einflusses von Levocetirizin auf die Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36-Fragebogen, möglicherweise längere Therapiezeiträume notwendig sind.

4.2.2 Patiententagebuch

Die Einträge des Patiententagebuchs zeigen keine statistisch signifikanten Entwicklungen im Vergleich der Therapiearme. Das kann darin begründet sein, dass die VAS nicht voll genutzt wurde. Dies ist ein aus der Psychologie bekanntes Phänomen und wird Fehler der zentralen Tendenz genannt. Obwohl zuvor eine gründliche Unterweisung stattfand, tendierten die Probanden dazu, nicht die volle Spannweite der VAS auszunutzen und vermieden Extremwerte. Des Weiteren werden wahrscheinlich durch die täglich wiederkehrenden Evaluierungen Verbesserungen im Hautstatus unterschätzt.

Innerhalb der Therapiearme zeigten sich signifikante Verbesserungen, besonders unter Verum. Für eine Aussage über einen Therapievorteil ist dies jedoch nicht ausreichend.

Holm et al. haben in ihrer Studie bei Patienten mit AD die Erkrankungsschwere und die Juckreizstärke anhand von VAS quantifiziert. Sie fanden hier neben einem signifikanten Unterschied im Vergleich zur Normalbevölkerung eine positive Korrelation der VAS mit den Werten des SCORAD [83]. Letzteres konnte in unserer Studie bestätigt werden. Für die Parameter Juckreiz- und Erythemstärke fanden wir eine, wenn auch schwache, Korrelation zum Gesamtwert des SCORAD.

4.3 Einfluss von Levocetirizin auf die immunologische Aktivität

4.3.1 Histamin-Patch-Test

Die Ergebnisse des Histamin-Patch-Tests zeigen keine Vorteile in Bezug auf die Stärke der Hautreaktion unter der Therapie mit Levocetirizin. Allerdings ist bedingt durch die geringe Anzahl an Probanden keine valide Aussage möglich. Zudem sollte, um eine Aussage über die Wirksamkeit der Medikation auf die allergische Spätreaktion treffen zu können, die Beobachtungsdauer von 24 auf 48 bis 72 Stunden erhöht werden.

Studien von anderen Autoren zu diesem Thema sind nach unserem Wissen bislang nicht veröffentlicht worden.

4.3.2 Gesamt-IgE

Erhöhte Gesamt-IgE-Werte finden sich häufig bei AD-Patienten [88].

Bereits im Kindesalter können bei AD-Patienten erhöhte IgE-Spiegel im Serum nachgewiesen werden. Wie Ahmed nachweisen konnte, korrelieren diese mit der Schwere der Erkrankung bei Kindern [89]. Metwally et al. zeigten diese Korrelation bei Erwachsenen [90].

In unserer Studie konnten wir diese Beobachtungen bestätigen. Wir fanden eine Korrelation der IgE-Spiegel im Serum mit der Schwere der Erkrankung, gemessen anhand des SCORAD. Wir fanden keinen Zusammenhang der Gesamt-IgE-Werte mit der Wahl der Therapie. Ein direkter Zusammenhang ist nach unserem Wissen bisher auch noch nicht beschrieben worden.

4.3.3 Spontanes IgE

Furukawa et al. zeigten für das Antihistaminikum Olopatadin eine Reduktion der Synthese diverser Zytokine durch PBMCs nach einer Therapiezeit von vier Wochen [91]. Holen konnte in einer in vitro Studie eine Reduktion der PBMCs sowie der spontanen IgE-Produktion durch Dexchlorpheniramin, Terfenadin und Loratadin nachweisen [92]. Vergleichbare Studien mit Levocetirizin als Antihistaminikum sind bisher nicht publiziert worden.

Ein Einfluss von Levocetirizin auf die spontane IgE-Produktion durch PBMCs ließ sich in unserer Studie nicht erkennen. Auffällig sind große interindividuelle Schwankungen in der IgE-Produktion, welche konsekutiv eine tendenzielle Entwicklung im Studienverlauf nicht erkennen ließen. In nachfolgenden Studien zu diesem Thema sollten genaue Cut-off-Bereiche definiert werden, um die Streubreite zu reduzieren.

4.3.4 Basophilenaktivierung

Die Basophilenaktivierung wird durch Levocetirizin in unserer Studie nicht signifikant beeinflusst. Interessanterweise war in beiden Therapiearmen eine Abnahme der Aktivität im Studienverlauf zu verzeichnen. Deutlicher wird dies sogar innerhalb der Placebogruppe.

Vergleichbare Ergebnisse publizierten Cyr et al., die in ihrer doppelblinden placebokontrollierten Studie in einem 14-tägigen Therapiezeitraum das Antihistaminikum

Desloratadin bei Probanden mit allergischer Rhinitis untersuchten [93]. Es wurde auch hier kein signifikanter Therapieunterschied in Bezug auf die Basophilenaktivierung gefunden. Dagegen wurde wie in unserer Studie eine stärkere Aktivitätsabnahme innerhalb der Placebogruppe beobachtet.

Aus diesen Ergebnissen kann abgeleitet werden, dass die Basophilenaktivierung durch die beiden Antihistaminika höchstwahrscheinlich nicht beeinflusst wird. Weitere Studien mit anderen Antihistaminika sind notwendig, um eine generelle Aussage über deren Stellenwert bei der Regulation der Basophilenaktivität treffen zu können.

4.4 Einfluss von Levocetirizin auf Vital- und Sicherheitsparameter

Die gute Verträglichkeit von Levocetirizin in der Standarddosierung wurde bereits in zahlreichen Studien beschrieben [94-97].

In unserer Studie wurden mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch die Patiententagebücher erfasst. Es trat keine signifikante Häufung bestimmter Symptome unter Levocetirizin im Vergleich zu Placebo auf.

In der Vergangenheit wurden insbesondere Untersuchungen zu einem möglichen unerwünschten Einfluss von Levocetirizin auf kognitive und psychomotorische Funktionen, wie es bei Antihistaminika älterer Generationen häufig zu beobachten ist, durchgeführt.

Verster et al. haben in ihrer doppelblinden placebokontrollierten Studie die Fahrtauglichkeit mittels eines standardisierten Tests 1,5 Stunden nach der Einnahme von Levocetirizin in der Standarddosierung überprüft. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Fahrtauglichkeit durch das Präparat nicht signifikant beeinflusst wird [95].

Auch Gandon wies nach, dass weder die einmalige noch die wiederholte Gabe von Levocetirizin in der Standarddosierung einen Einfluss auf die Vigilanz der Patienten hat. Obwohl die Studie methodische Schwächen aufweist - eine geringe Fallzahl und eine Studienpopulation, die lediglich gesunde männliche Probanden einschließt - macht sie doch deutlich, dass ein negativer Einfluss auf kognitive Funktionen durch das Präparat höchstwahrscheinlich nicht zu erwarten ist [96].

Hindmarch et al. verglichen in ihrer doppelblinden placebokontrollierten Studie die Präparate Levocetirizin und Loratadin miteinander. Bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil ohne psychomotorische Nebenwirkungen erkannten sie einen klaren Vorteil für Levocetirizin

bezüglich der Unterdrückung von Hautquaddeln und Erythemen, sowohl bei der Einzel- als auch bei wiederholter Gabe [97].

Die Ergebnisse der vorgenannten Studien konnten wir in unseren Untersuchungen bestätigen. Einschränkungen der kognitiven und psychomotorischen Funktionen sind in dieser Studie nicht vermehrt aufgetreten.

Bei einigen Antihistaminika wird eine Beeinflussung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm beschrieben. Dies ist besonders für Patienten mit der seltenen Erkrankung des Long-QT-Syndroms relevant. Fälle von Torsades de pointes und Todesfälle wurden unter anderem im Zusammenhang mit den Antihistaminika Terfenadin und Astemizol beschrieben [98].

Hulhoven et al. konnten nachweisen, dass Levocetirizin das QT-Intervall im Elektrokardiogramm nicht signifikant beeinflusst. Bei 52 gesunden Probanden testeten sie den Einfluss auf Merkmale der Herzaktion unter einer Einzeldosis von Levocetirizin 5 mg und 30 mg gegen Placebo [63]. Auch in unserer Studie wurde keine signifikante Beeinflussung der Herzaktion durch Levocetirizin festgestellt. Die Parameter der Erregungsbildung, -leitung und -rückbildung blieben unverändert. Gleiches gilt für den systolischen und diastolischen Blutdruck, die Herzfrequenz sowie die laborchemischen Sicherheitsparameter. Obwohl ein tendenzieller Kreatininanstieg unter Levocetirizin zu verzeichnen ist, ist ein Zusammenhang mit dem Präparat fraglich. Bisher wurde eine derartige Nebenwirkung noch nicht publiziert. Es bleibt daher Aufgabe von weiteren Studien, diesen Punkt näher zu beleuchten.

Über wenige der verfügbaren Antihistaminika existieren Studien zur Gabe bei Kindern. Simons untersuchte in einer großen doppelblinden placebokontrollierten Studie die Verträglichkeit der Applikation von 0,125 mg/kg Levocetirizin zweimal täglich bei 12 bis 24 Monate alten Kindern mit einer atopischen Erkrankung [94]. Der Therapiezeitraum war mit 18 Monaten verhältnismäßig lang. Als Parameter für die Sicherheit werden zum einen die dokumentierten Nebenwirkungen und die Anzahl der ausgeschiedenen Kinder, zum anderen Größen- und Gewichtsmessungen, die Einschätzung der Kindesentwicklung sowie laborchemische Untersuchungen herangezogen. Insgesamt 510 Kinder nahmen an der Studie teil. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen in Bezug auf die Nebenwirkungsfrequenz festgestellt.

Zusammenfassend ist die Gabe von Levocetirizin in der Standarddosierung sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern als nebenwirkungsarm zu bezeichnen.

4.5 Schlussfolgerung

Levocetirizin, ein Antihistaminikum der dritten Generation, zeigt in zahlreichen Studien bei gesunden Probanden und solchen mit allergischer Rhinitis oder chronischer Urtikaria eine ausgeprägte Reduktion der Parameter Juckreiz, Erythem, Quaddelbildung und nasaler Symptome [1-6].

In der vorliegenden Untersuchung sollte der Einfluss von Levocetirizin auf den Juckreiz und Hautzustand bei Patienten mit atopischer Dermatitis in einem randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studiendesign untersucht werden.

Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren wurden doppelblind randomisiert: die eine Gruppe erhielt 5 mg Levocetirizin pro Tag, die andere 5 mg Placebo pro Tag, bestehend aus Laktose. Während einer Beobachtungsdauer von vier Wochen fanden drei Untersuchungstermine statt: eine Eingangsuntersuchung (Screening), eine Folgeuntersuchung nach zwei Wochen und eine Abschlussuntersuchung nach zwei Wochen unter Therapie. An jedem Untersuchungstag wurde der Hautstatus der Probanden mittels SCORAD erhoben. Zusätzlich wurden die Hautphysiologie (pH-Wert, Hautfeuchtigkeit, Fettgehalt und Hautdurchlässigkeit), laborchemische Parameter (IgE, Basophilenaktivierung) und die Lebensqualität (SF-36) erfasst. Die Patienten wurden instruiert, ein schematisiertes Patiententagebuch zu führen.

Die Studie zeigt, dass Levocetirizin ein gut verträglicher Wirkstoff ist, der einzelne positive Effekte auf den klinischen Status der Patienten hat. Levocetirizin zeigte zwar in der Standarddosierung über 14 Tage eingenommen im Therapievergleich weder eine signifikante Reduktion des Juckreizes noch eine signifikante Verbesserung des Hautzustandes der Probanden, jedoch sind tendenzielle Verbesserungen in einzelnen klinischen und paraklinischen Parametern nachweisbar. Es sind weitere Studien mit einer längeren Therapiedauer und in höheren Dosierungen notwendig, um weitere Aussagen über einen möglichen Therapieerfolg machen zu können.

Letztlich ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der AD um eine multifaktorielle Erkrankung handelt und auch der Juckreiz durch zahlreiche Mediatoren vermittelt wird. Somit bedarf es eines komplexen kontrollierten Studiendesigns, um Effekte einer Substanz bei multimodal behandelten Patienten sicher herauszuarbeiten oder auch auszuschließen.

5 Literaturverzeichnis

1. Grant, J.A., et al., *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, 2002. **88**(2): p. 190-7.
2. Purohit, A., et al., *Twenty-four-hour activity and consistency of activity of levocetirizine and desloratadine in the skin*. Br J Clin Pharmacol, 2003. **56**(4): p. 388-94.
3. Denham, K.J., et al., *Comparison of the effects of desloratadine and levocetirizine on histamine-induced wheal, flare and itch in human skin*. Inflamm Res, 2003. **52**(10): p. 424-7.
4. Kruszewski, J., K. Klos, and K. Sulek, *Inhibition of histamine-induced wheal after a recommended single dose administration of 10 mg cetirizine, 5 mg desloratadine, 120 i 180 mg fexofenadine, 5 mg levocetirizine and 10 mg loratadine--a randomized, double-blind, placebo controlled trial*. Pol Merkur Lekarski, 2006. **21**(125): p. 443-8.
5. Popov, T.A., et al., *A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo*. Inflamm Res, 2006. **55**(6): p. 241-4.
6. Singh-Franco, D., et al., *Levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria in adults and children*. Clin Ther, 2009. **31**(8): p. 1664-87.
7. Sterry, W. and R. Paus, *Checkliste Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Phlebologie, Andrologie*. 5. Auflage ed. 2004, Stuttgart. 744.
8. Ong, P.Y. and D.Y. Leung, *Immune dysregulation in atopic dermatitis*. Curr Allergy Asthma Rep, 2006. **6**(5): p. 384-9.
9. Guillet, G., *Atopic dermatitis:epidemiologic, clinical features, the role of allergy (review)*. Allerg Immunol (Paris), 2000. **32**(10): p. 393-6.
10. Kay, J., et al., *The prevalence of childhood atopic eczema in a general population*. J Am Acad Dermatol, 1994. **30**(1): p. 35-9.
11. Novak, N., T. Bieber, and D.Y. Leung, *Immune mechanisms leading to atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **112**(6 Suppl): p. S128-39.
12. Chan, L.S., N. Robinson, and L. Xu, *Expression of interleukin-4 in the epidermis of transgenic mice results in a pruritic inflammatory skin disease: an experimental animal model to study atopic dermatitis*. J Invest Dermatol, 2001. **117**(4): p. 977-83.
13. Lin, W., et al., *Allergic dysregulation and hyperimmunoglobulinemia E in Foxp3 mutant mice*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **116**(5): p. 1106-15.
14. Akdis, C.A., K. Blaser, and M. Akdis, *Apoptosis in tissue inflammation and allergic disease*. Curr Opin Immunol, 2004. **16**(6): p. 717-23.
15. Akdis, M., et al., *T helper (Th) 2 predominance in atopic diseases is due to preferential apoptosis of circulating memory/effector Th1 cells*. Faseb J, 2003. **17**(9): p. 1026-35.
16. Arikawa, J., et al., *Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by Staphylococcus aureus*. J Invest Dermatol, 2002. **119**(2): p. 433-9.
17. Sator, P.G., J.B. Schmidt, and H. Honigsmann, *Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol, 2003. **48**(3): p. 352-8.
18. Rippeke, F., et al., *Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with Staphylococcus Aureus*. Am J Clin Dermatol, 2004. **5**(4): p. 217-23.

19. Novak, N., et al., *Evidence for a differential expression of the FcepsilonRIgamma chain in dendritic cells of atopic and nonatopic donors*. J Clin Invest, 2003. **111**(7): p. 1047-56.
20. Novak, N. and T. Bieber, *Allergic and nonallergic forms of atopic diseases*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **112**(2): p. 252-62.
21. Schmid-Grendelmeier, P., et al., *Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis)*. Allergy, 2001. **56**(9): p. 841-9.
22. Akdis, C.A., et al., *Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report*. Allergy, 2006. **61**(8): p. 969-87.
23. Darsow, U., et al., *Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2005. **19**(3): p. 286-95.
24. Hanifin, J.M., et al., *Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association "Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines"*. J Am Acad Dermatol, 2004. **50**(3): p. 391-404.
25. Aylett, S.E., D.J. Atherton, and M.A. Preece, *The treatment of difficult atopic dermatitis in childhood with oral beclomethasone dipropionate*. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 1992. **176**: p. 123-5.
26. Hultsch, T., A. Kapp, and J. Spergel, *Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis*. Dermatology, 2005. **211**(2): p. 174-87.
27. Scheinfeld, N.S., et al., *Phototherapy of atopic dermatitis*. Clin Dermatol, 2003. **21**(3): p. 241-8.
28. Brandt, C., et al., *Low-dose cyclosporine A therapy increases the regulatory T cell population in patients with atopic dermatitis*. Allergy, 2009. **64**(11): p. 1588-96.
29. Cordero Miranda, M.A., et al., *Cyclosporin A in atopic dermatitis*. Rev Alerg Mex, 2002. **49**(4): p. 129-34.
30. Ricci, G., et al., *Systemic therapy of atopic dermatitis in children*. Drugs, 2009. **69**(3): p. 297-306.
31. Gelbard, C.M. and A.A. Hebert, *New and emerging trends in the treatment of atopic dermatitis*. Patient Prefer Adherence, 2008. **2**: p. 387-92.
32. Zoller, L., M. Ramon, and R. Bergman, *Low dose methotrexate therapy is effective in late-onset atopic dermatitis and idiopathic eczema*. Isr Med Assoc J, 2008. **10**(6): p. 413-4.
33. Hughes, R., P. Collins, and S. Rogers, *Further experience of using azathioprine in the treatment of severe atopic dermatitis*. Clin Exp Dermatol, 2008. **33**(6): p. 710-1.
34. Belloni, B., et al., *Novel immunological approaches in the treatment of atopic eczema*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2008. **8**(5): p. 423-7.
35. Hill, S.J., et al., *International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors*. Pharmacol Rev, 1997. **49**(3): p. 253-78.
36. Copyright Sanders, C., *Initiation of a Signaling Pathway by Ligand Activation of a GPCR*. 2007, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee: Vanderbilt.
37. Yamashita, M., et al., *Expression cloning of a cDNA encoding the bovine histamine H1 receptor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. **88**(24): p. 11515-9.
38. Gantz, I., et al., *Molecular cloning of the human histamine H2 receptor*. Biochem Biophys Res Commun, 1991. **178**(3): p. 1386-92.
39. Lovenberg, T.W., et al., *Cloning and functional expression of the human histamine H3 receptor*. Mol Pharmacol, 1999. **55**(6): p. 1101-7.

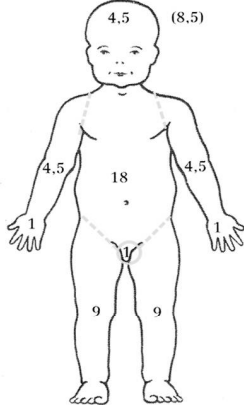
40. Li, M.K., X.X. Luo, and J.J. Xie, *A new member of histamine receptor family: H4 receptor*. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan, 2003. **34**(1): p. 53-4.
41. Zampeli, E. and E. Tiligada, *The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders*. Br J Pharmacol, 2009. **157**(1): p. 24-33.
42. Engelhardt, H., et al., *A new generation of anti-histamines: Histamine H4 receptor antagonists on their way to the clinic*. Curr Opin Drug Discov Devel, 2009. **12**(5): p. 628-43.
43. Lim, H.D., et al., *The emerging role of the histamine H4 receptor in anti-inflammatory therapy*. Curr Top Med Chem, 2006. **6**(13): p. 1365-73.
44. Fung-Leung, W.P., et al., *Histamine H4 receptor antagonists: the new antihistamines?* Curr Opin Investig Drugs, 2004. **5**(11): p. 1174-83.
45. Kiss, R. and G.M. Keseru, *Histamine H4 receptor ligands and their potential therapeutic applications*. Expert Opin Ther Pat, 2009. **19**(2): p. 119-35.
46. Dunford, P.J., et al., *Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **119**(1): p. 176-83.
47. Bovet, D. and A. Staub, *Action protectrice des éthers phenoliques au cours l'intoxication histaminique*. Cr. Soc. Biol., 1937. **124**: p. 547-549.
48. Wieland, K., et al., *Mutational analysis of the antagonist-binding site of the histamine H(1) receptor*. J Biol Chem, 1999. **274**(42): p. 29994-30000.
49. Gillard, M., et al., *Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine to human H(1) histamine receptors: contribution of Lys(191) and Thr(194)*. Mol Pharmacol, 2002. **61**(2): p. 391-9.
50. Gillard, M., et al., *Histamine H1 receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H1-antihistamines*. Inflamm Res, 2005. **54**(9): p. 367-9.
51. Copyright Ruthard, N., *Levocetirizin*. 2007, GOVI-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn: Eschborn.
52. Baltes, E., et al., *Absorption and disposition of levocetirizine, the eutomer of cetirizine, administered alone or as cetirizine to healthy volunteers*. Fundam Clin Pharmacol, 2001. **15**(4): p. 269-77.
53. Lippert, U., et al., *Human skin mast cells express H2 and H4, but not H3 receptors*. J Invest Dermatol, 2004. **123**(1): p. 116-23.
54. Thurmond, R.L., et al., *A potent and selective histamine H4 receptor antagonist with anti-inflammatory properties*. J Pharmacol Exp Ther, 2004. **309**(1): p. 404-13.
55. Rajka, J.M.H.a.G., *Diagnostic features of atopic dermatitis*. Acta Dermatol Venerol, 1980: p. 44-47.
56. *Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis*. Dermatology, 1993. **186**(1): p. 23-31.
57. Diepgen, T.L., M. Fartasch, and O.P. Hornstein, *Evaluation and relevance of atopic basic and minor features in patients with atopic dermatitis and in the general population*. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 1989. **144**: p. 50-4.
58. Werner, Y., *The water content of the stratum corneum in patients with atopic dermatitis. Measurement with the Corneometer CM 420*. Acta Derm Venereol, 1986. **66**(4): p. 281-4.
59. Karpman, V.L., *The theoretical analysis of Fick's equation. On the centennial of the use of Fick's principle in physiology*. Z Kardiol, 1975. **64**(9): p. 801-8.
60. Brazier, J.E., et al., *Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care*. Bmj, 1992. **305**(6846): p. 160-4.
61. Bullinger, M. and K. I., eds. *SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand (Handanweisung)*. ed. Hogrefe-Verlag. 1998: Göttingen.

62. Ellert, U. and B.M. Bellach, *The SF-36 in the Federal Health Survey--description of a current normal sample*. Gesundheitswesen, 1999. **61 Spec No**: p. S184-90.
63. Hulhoven, R., et al., *Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study*. Eur J Clin Pharmacol, 2007. **63**(11): p. 1011-7.
64. Dhanya, N.B., et al., *Comparative efficacy of levocetirizine, desloratidine and fexofenadine by histamine wheal suppression test*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2008. **74**(4): p. 361-3.
65. Clough, G.F., P. Boutsouki, and M.K. Church, *Comparison of the effects of levocetirizine and loratadine on histamine-induced wheal, flare, and itch in human skin*. Allergy, 2001. **56**(10): p. 985-8.
66. Frossard, N., et al., *Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratidine*. Br J Clin Pharmacol, 2008. **65**(2): p. 172-9.
67. Kapp, A. and W.J. Pichler, *Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study*. Int J Dermatol, 2006. **45**(4): p. 469-74.
68. Walter Canonica, G., et al., *Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis*. Respir Med, 2006. **100**(10): p. 1706-15.
69. Dubuske, L.M., *Levocetirizine: The latest treatment option for allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria*. Allergy Asthma Proc, 2007. **28**(6): p. 724-34.
70. Kawakami, T., et al., *Oral antihistamine therapy influences plasma tryptase levels in adult atopic dermatitis*. J Dermatol Sci, 2006. **43**(2): p. 127-34.
71. Hosokawa, C., S. Takeuchi, and M. Furue, *Severity scores, itch scores and plasma substance P levels in atopic dermatitis treated with standard topical therapy with oral olopatadine hydrochloride*. J Dermatol, 2009. **36**(4): p. 185-90.
72. Diepgen, T.L., *Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months*. Pediatr Allergy Immunol, 2002. **13**(4): p. 278-86.
73. Chunharas, A., et al., *Therapeutic efficacy and safety of loratadine syrup in childhood atopic dermatitis treated with mometasone furoate 0.1 per cent cream*. J Med Assoc Thai, 2002. **85**(4): p. 482-7.
74. Wahlgren, C.F., O. Hagermark, and R. Bergstrom, *The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis*. Br J Dermatol, 1990. **122**(4): p. 545-51.
75. Klein, P.A. and R.A. Clark, *An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis*. Arch Dermatol, 1999. **135**(12): p. 1522-5.
76. Seidenari, S. and G. Giusti, *Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin*. Acta Derm Venereol, 1995. **75**(6): p. 429-33.
77. Kim, D.W., et al., *Correlation of clinical features and skin barrier function in adolescent and adult patients with atopic dermatitis*. Int J Dermatol, 2006. **45**(6): p. 698-701.
78. Firooz, A., et al., *Comparison of hydration, sebum and pH values in clinically normal skin of patients with atopic dermatitis and healthy controls*. Clin Exp Dermatol, 2007. **32**(3): p. 321-2.
79. Heinrich, U., et al., *Multicentre comparison of skin hydration in terms of physical-, physiological- and product-dependent parameters by the capacitive method (Corneometer CM 825)*. Int J Cosmet Sci, 2003. **25**(1-2): p. 45-53.
80. Sugarman, J.L., *The epidermal barrier in atopic dermatitis*. Semin Cutan Med Surg, 2008. **27**(2): p. 108-14.

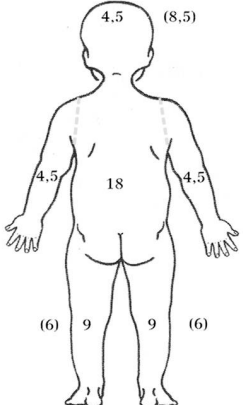
81. Gupta, J., et al., *Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity*. J Allergy Clin Immunol, 2008. **121**(3): p. 725-730 e2.
82. Coghi, S., et al., *Quality of life is severely compromised in adult patients with atopic dermatitis in Brazil, especially due to mental components*. Clinics (Sao Paulo), 2007. **62**(3): p. 235-42.
83. Holm, E.A., et al., *Life quality assessment among patients with atopic eczema*. Br J Dermatol, 2006. **154**(4): p. 719-25.
84. Fukuroku, K., T. Nagano, and S. Ogino, *Quality of life in patients with atopic dermatitis: using the Japanese version of the SF-36 health status questionnaire*. Arerugi, 2002. **51**(12): p. 1159-69.
85. Kiebert, G., et al., *Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life*. Int J Dermatol, 2002. **41**(3): p. 151-8.
86. Lundberg, L., et al., *Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity*. Acta Derm Venereol, 2000. **80**(6): p. 430-4.
87. Pasquali, M., et al., *Levocetirizine in persistent allergic rhinitis and asthma: effects on symptoms, quality of life and inflammatory parameters*. Clin Exp Allergy, 2006. **36**(9): p. 1161-7.
88. Fisher, D.A., *IgE level and the validation of the diagnostic criteria for atopic dermatitis*. Arch Dermatol, 1999. **135**(12): p. 1550-1.
89. Ahmed, I. and S. Nasreen, *Frequency of raised serum IgE level in childhood atopic dermatitis*. J Pak Med Assoc, 2007. **57**(9): p. 431-4.
90. Metwally, S.S., et al., *IL-13 gene expression in patients with atopic dermatitis: relation to IgE level and to disease severity*. Egypt J Immunol, 2004. **11**(2): p. 171-7.
91. Furukawa, H., et al., *Effect of an antiallergic drug (Olopatadine hydrochloride) on TARC/CCL17 and MDC/CCL22 production by PBMCs from patients with atopic dermatitis*. J Dermatol Sci, 2004. **36**(3): p. 165-72.
92. Holen, E., S. Elsayed, and A. Nyfors, *The effect of H1 receptor antagonists on peripheral blood mononuclear cells, adenoid cells and primary cell lines*. Apmis, 1995. **103**(2): p. 98-106.
93. Cyr, M.M., et al., *The effect of desloratadine on eosinophil/basophil progenitors and other inflammatory markers in seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled randomized study*. Int Arch Allergy Immunol, 2005. **138**(3): p. 209-16.
94. Simons, F.E., *Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study*. Pediatr Allergy Immunol, 2007. **18**(6): p. 535-42.
95. Verster, J.C., et al., *Driving ability after acute and sub-chronic administration of levocetirizine and diphenhydramine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Psychopharmacology (Berl), 2003. **169**(1): p. 84-90.
96. Gandon, J.M. and H. Allain, *Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers*. Br J Clin Pharmacol, 2002. **54**(1): p. 51-8.
97. Hindmarch, I., et al., *The acute and sub-chronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare*. Curr Med Res Opin, 2001. **17**(4): p. 241-55.
98. Moneret-Vautrin, D.A., C. de Chillou, and A. Codreanu, *Long QT syndrome in a patient with allergic rhinoconjunctivitis and auto-immune diabetes: focus on the choice of anti-H1 drugs*. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2006. **38**(10): p. 347-50.

6 Anhang

6.1 SCORAD



Die Zahlen in Klammern
gelten für Kinder
unter 2 Jahren



SCORAD

Punkte

A. Ausbreitung: Bitte markieren Sie die befallenen Partien

B. Intensität:

Bewertungsskala auf der Grundlage der Intensität
(Durchschnittswerte der befallenen Partie)

0 = ohne 2 = mäßig
1 = mild 3 = schwer

*Die Trockenheit der Haut wird an nicht befallenen Stellen bewertet.

KRITERIUM	INTENSITÄT
Erythem	
Ödem/Papeln	
Krusten	
Exkoration	
Lichenifizierung	
Trockenheit*	
SUMME	

Punkte

C. Subjektive Symptome: Juckreiz + Schlafstörungen

Visuelle Analogskala
(Durchschnittswerte der letzten
3 Tage oder Nächte)

Juckreiz (0 bis 10)

Schlafstörungen (0 bis 10)

0 10

Punkte

SCORAD Bewertung

1-25 Punkte:	leicht	A/5 = _____
25-50 Punkte:	mittelschwer	7B/2 = + _____
> 50 Punkte:	schwer	C = + _____

Punkte

Summe SCORAD

6.2 Erlanger Atopie-Score

Erlanger Atopie-Score	Max. Punktzahl
Atopische Familienanamnese	
Ekzeme	2
Rhinitis / Asthma	1
Atopische Eigenanamnese	
Beugeekzem	1
Rhinitis / Konjunktivitis	1
Allergisches Asthma	1
Milchschorf	3
Juckreiz	3
Textilunverträglichkeit	1
Metallunverträglichkeit	1
Atopische Minimalformen	
Xerosis (trockene Haut)	3
Ohrhagaden	2
Dyshidrose	2
Brustwarzenekzem	2
Perlèche	1
Pulpitis sicca (Winterfuß)	1
Atopische Stigmata	
Palmare Hyperlinearität	2
Hertoghe-Zeichen	2
Weißer Dermographismus	3
Sog. „Dirty Neck“ (trockene Haut am Hals)	2
Laborwerte	
IgE über 150 U/ml	1
IgE über 400 U/ml	2
Erlanger Atopie-Score Bewertung	
0-3 Punkte keine atopische Dermatitis	
4-9 Punkte atopische Dermatitis unklar	
10-13 Punkte atopische Dermatitis wahrscheinlich	
über 14 Punkte atopische Dermatitis	
Summe Erlanger Atopie-Score	

6.3 Patiententagebuch

Symptome	Symptomstärke (0 - nicht vorhanden; 10 - sehr stark vorhanden)										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Juckreiz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hautrötung	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hauttrockenheit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gesamteindruck	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Zeitliches Auftreten von Symptomen (möglichst genaue Angabe, z.B. nach dem Essen oder vor der Medikamenteneinnahme)											
Andere gesundheitliche Probleme (z.B. Kopfschmerzen)											
Festgestellte Nebenwirkungen (z.B. Aufstoßen)											
Bemerkungen											
Weitere Medikamente											

6.4 Materialliste

Geräte

- CO₂-Inkubator: Heraeus, BBD 6220
- Corneometer®: Courage & Khazaka, CM825
- Digitalkamera: Sony, DSC-F707
- Durchflusszytometer: Becton Dickinson, FACSCalibur
- Elektrokardiograph: GE Medical Systems, MAC 5000 ST
- Gesamt-IgE-Messung: Phadia, ImmunoCAP
- Magnetrührer: IKA Werk, Combimag RCO
- pH-Meter: Präcitronic Dresden, MV 870
- Pipette 0,5-10 µl: Eppendorf, Research
- Pipette 10-100 µl: Eppendorf, Research
- Pipette 100-1000 µl: Eppendorf, Research
- Pipette 1000 µl: Eppendorf, 38818
- Pipettierhilfe: Hirschmann Laborgeräte, 9012166
- Plattenphotometer: Dynex Technologies, MRX Revelation
- Präzisionswaage: Sartorius, MA AF 200
- Sebumeter®: Courage & Khazaka, SM815
- Skin-pH-Meter®: Courage & Khazaka, PH905
- Sterilbank (Klasse 2 Typ H): Heraeus, 40069301
- Sterilisator: Bandelin electronic, Sonorex Super RK
- Tewameter®: Courage & Khazaka, TM300
- Tischzentrifuge: Heraeus, Minifuge KF
- Wasserstrahlpumpe: Carl Roth, 272-9661.1
- Zellzähler: Casy Technology, Modell TTC
- Zentrifuge: Heraeus, Multifuge 4KR

Einwegmaterial

- 24-Well-Zellkulturplatte: Becton Dickinson, 353043
- 96-Well-Zellkulturplatte: Nalge Nunc, 445111
- Einmallanzette: Amefa, 30601
- Einmalspritze 20 ml: Becton Dickinson, 0602107
- Filter Porengröße 0,2 µm: Schleicher & Schuell, FP30/02CA-S
- Monovette® (K-EDTA) 2,7 ml: Sarstedt, 05.1167.001
- Monovette® (Plasma) 7,5 ml: Sarstedt, 01.1604.001
- Parafilm®: Brand, 701606
- Pasteurpipette (Glas): Brand, 747715
- Pasteurpipette (Plastik): Brand, 747755
- Pipettenspitze 0,1-10 µl: LAT, LW3162360
- Pipettenspitze 0,5-20 µl: epT.I.P.S., T1189780
- Pipettenspitze 20-300 µl: epT.I.P.S., 02110886
- Pipettenspitze 1000 µl: Sarstedt, 70762
- Safe-Lock® Reaktionsgefäß 0,5 ml: Eppendorf, V1263315O
- Safe-Lock® Reaktionsgefäß 1,5 ml: Eppendorf, T118266M
- Safe-Lock® Reaktionsgefäß 2 ml: Eppendorf, U122586N
- Urin-Teststreifen: Bayer, 5205326
- Venenpunktionskanüle: Sarstedt, 85.1638.035

Chemikalien

- Allergenextrakt Birke: Alk-Scherax, SQ 108
- Anti-CD40: R & D, MAB6321
- Anti-CD203c: Immunotech, IM3575
- Anti-IgE HP6029: Biozol, 9250-01
- Anti-IgE HP6029-b: Biozol, 9250-08
- Anti-IgE HP6061: Biozol, 9240-01
- Aqua destillata: B. Braun Melsungen, 1600469
- Beriglobin®: ZLB Behring, 15655B
- Bovines Serumalbumin (BSA): Serva, 11930
- Coating-Puffer: eBioscience, 00-0000
- Dimethylsulfoxid (DMSO): BioVeris, 210002
- EDTA-Lösung: Speiko, 0091882
- ELISA-Waschpuffer: Candor Biosciences, 140500
- Ethanol 70%: Kremer, 7529666

- FACS® Clean Solution: Hamilton, 340-18311-70
- FACS® Lysing Solution: Becton Dickinson, 349202
- FACS® Rinse Solution: B. Braun Melsungen, 340-354241005
- Fetales Kälberserum (FCS): Biochrom, 0314G
- Ficoll®: Biochrom, 0856K
- Histamin (Positivkontrolle): Alk-Scherax, PCK0000073801
- KCl: Omikron, 7447-40-7
- KHCO₃: Omikron, 298-14-6
- K₂HPO₄: Baack, APP4313A/5.0
- Levocetirizin Filmtablette: UCB, 12769
- Levocetirizin-Placebo Filmtablette: UCB, 12887
- L-Glutamin: Biochrom, K0283
- Na(CH₃COO): Omikron, 6131-90-4
- NaCl: Synopharm, PZN 3476648
- NaCl 0,9%: Berlin-Chemie, 154
- NaCl (Negativkontrolle): Alk-Scherax, PCK0000079239
- Na₂HPO₄: Omikron, 10028-24-7
- NaOH: Omikron, 1310-73-2
- NH₄Cl: Omikron, 12125-02-9
- Penicillin/Streptomycin: Biochrom, A2213
- Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS): Dulbecco's, H00206-1958
- p-Nitrophenylphosphat: Sigma, N2640
- rhIL-4: Immunotools, 11130043
- RPMI 1640 Zellkulturmedium: ATCC, 0500K
- Streptavidin-AP: Innova Biosciences, 861-0005
- Tris-Puffer (TBS): Baack, APP4987A/0.500
- Tween® 20: Sigma, P5927

EDV

- EDV-Hardware: AMD, Athlon XP2000+
- EDV-Software: Microsoft, Windows XP
- Diagrammgestaltung: SPSS, Version 13.0
- Literaturverwaltung: Endnote, Version 9
- Statistische Analysen: SPSS, Version 13.0
- Tabellenkalkulation: Microsoft, Excel Office 2003
- Textverarbeitung: Microsoft, Word Office 2003

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. med. Margitta Worm für die Überlassung des Themas sowie geduldigen wissenschaftlichen Beistand und Unterstützung in vielerlei Hinsicht.

Linda danke ich, dass sie mir auch in schwierigen Zeiten mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Des Weiteren möchte ich mich herzlichst bedanken bei Herrn Dr. med. Hae-Hyuk Lee für seine Betreuung und dafür, dass meine Arbeit durch seine Hilfe sehr erleichtert wurde.

Herrn Dennis Ernst danke ich für die Einarbeitung und seine Hilfe und Geduld im Labor.

Frau Dr. med. Martina Zuberbier danke ich für die Unterstützung bei der Interpretation der Elektrokardiogramme.

Frau Anne-Kathrin Illner und Frau Anne Morgenstern bin ich für die Unterstützung bei der Randomisierung sehr zu Dank verpflichtet.

Herrn Dipl.-Soz. Helmut Orawa bin ich für die Betreuung im Rahmen der statistischen Auswertung verbunden.

Meinen Mitdoktoranden danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Allen weiteren Mitarbeitern der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité, die mir bei der Durchführung dieser Studie zur Seite gestanden haben und die hier nicht näher aufgeführt sind, möchte ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen.

Besonders am Herzen liegt mir die Danksagung an alle Probanden und deren Familien für die Bereitschaft, an den Untersuchungen teilzunehmen. Nur durch sie konnte diese Studie realisiert werden.

8 Lebenslauf

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

9 Erklärung

„Ich, Hendrik Freund, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss von Levocetirizin auf den Juckreiz und Hautzustand bei Patienten mit atopischer Dermatitis“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift