

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

**DISSERTATION**

**Wirksamkeit und Sicherheit von Rilonacept in der Behandlung von Patientinnen und  
Patienten mit Kälteurtikaria**

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)  
vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Sebastian Spittler**

aus Worms

Datum der Promotion: 25. November 2022



## Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	6
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	7
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	9
<b>Zusammenfassung</b> .....	12
<b>Abstract</b> .....	14
<b>1. Einleitung</b> .....	16
<b>1.1. Urtikaria – eine Übersicht</b> .....	16
<b>1.2. Kälteurtikaria</b> .....	18
1.2.1. Epidemiologie .....	18
1.2.2. Symptomatik und Klinik .....	18
1.2.3. Pathogenese und Ätiologie .....	20
1.2.4. Diagnostik .....	22
1.2.5. Subformen .....	23
1.2.6. Therapie .....	24
1.2.7. Differentialdiagnosen .....	26
1.2.8. Riloncept .....	29
1.2.9. Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit .....	31
<b>2. Material und Methoden</b> .....	32
<b>2.1. Studienaufbau</b> .....	32
<b>2.2. Patient*innenkollektiv</b> .....	34
<b>2.3. Studienablauf</b> .....	36
<b>2.4. Studienmedikament</b> .....	39
<b>2.5. Geräte und Messverfahren</b> .....	40
2.5.1. TempTest3® .....	41
2.5.2. TempTest4® .....	42
2.5.3. Schwellentemperatur .....	43
2.5.4. Schwellenzeit .....	44
<b>2.6. Kaltwasserprovokationsbad und Mediatoren</b> .....	44

<b>2.7. Fragebögen</b> .....	46
2.7.1. ACUSI (Acquired Cold Urticaria Index) .....	46
2.7.2. DLQI (Dermatology Life Quality Index) .....	47
<b>2.8. Patient*innentagebuch</b> .....	48
<b>2.9. Sicherheit</b> .....	48
<b>2.10. Statistik</b> .....	49
<b>3. Ergebnisse</b> .....	50
<b>3.1. Patient*innenkollektiv</b> .....	50
<b>3.2. Ergebnisse der doppelblinden Studienphase</b> .....	52
3.2.1. Schwellentemperatur.....	53
3.2.2. Schwellenzeit.....	57
3.2.3. Auswirkung auf die Krankheitsschwere mittels ACUSI.....	58
3.2.4. Auswirkung auf die Lebensqualität mittels DLQI.....	59
<b>3.3. Ergebnisse der offenen Studienphase</b> .....	62
3.3.1. alle Patient*innen der offenen Studienphase.....	62
3.3.2. Responder der offenen Studienphase.....	64
<b>3.4. Mastzellmediatoren</b> .....	66
<b>3.5. Unerwünschte Ereignisse (AE)</b> .....	70
<b>3.6. Überprüfung der Sicherheit</b> .....	72
<b>4. Diskussion</b> .....	73
<b>4.1. Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse</b> .....	73
4.1.1. Auswirkung auf die Schwellentemperatur und Schwellenzeit.....	73
4.1.2. Auswirkung auf die Lebensqualität und Krankheitsintensität.....	75
4.1.3. Auswirkungen auf die Mastzellmediatoren.....	76
4.1.4. Sicherheit von Riloncept.....	78
<b>4.2. Limitationen</b> .....	79
<b>4.3. Schlussfolgerung und Ausblick</b> .....	80
<b>5. Anhang</b> .....	82
<b>5.1. Literaturverzeichnis</b> .....	82
<b>5.2. Fragebögen</b> .....	92

5.2.1. ACUSI..... 92  
5.2.2. DLQI.....93

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Formen der Urtikaria (nach EAACI/GA <sup>2</sup> LEN/EDF/WAO-Leitlinie).....	17
<b>Tabelle 2:</b> Übersicht der erworbenen atypischen Kälteurtikaria .....	24
<b>Tabelle 3:</b> nicht zulässige Co-Medikation während der Studie mit Angabe zur Auswaschphase vor V2.....	35
<b>Tabelle 4:</b> V2 Informationen der “intention-to-treat” Population. Angaben sind n (%) für Geschlecht, Alter mit Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD) und Range, oder Mittelwert (Standardabweichung) für BMI, CTT V2 und Dauer der KU. Abkürzungen: CTT = critical temperature threshold, Schwellenwert für die Provokation mit TempTest3®; KU = Kälteurtikaria; BMI = Body Mass Index .....	50
<b>Tabelle 5:</b> Ende der doppelblinden Studienphase: Angaben sind n (%) für Geschlecht, Alter mit Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD) und Range, oder Mittelwert (Standardabweichung) für BMI, CTT V2 und Dauer der KU. Abkürzungen: CTT = critical temperature threshold, Schwellenwert für die Provokation mit TempTest3®; KU = Kälteurtikaria; BMI = Body Mass Index .....	52
<b>Tabelle 6:</b> Ende der offenen Studienphase: deskriptive Statistik der demographischen Daten offenen Studienphase: Angaben sind n (%) für Geschlecht, Alter mit Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD) und Range, oder Mittelwert (Standardabweichung) für BMI, CTT V2 und Dauer der KU. Abkürzungen: CTT = critical temperature threshold, Schwellenwert für die Provokation mit TempTest3®; KU = Kälteurtikaria; BMI = Body Mass Index .....	62
<b>Tabelle 7:</b> Ergebnisse der offenen Studienphase (n=12).....	63
<b>Tabelle 8:</b> deskriptive Statistik der demographischen Daten der partiellen Responder: Angaben sind n (%) für Geschlecht, Alter mit Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD) und Range, oder Mittelwert (Standardabweichung) für BMI, CTT V2 und Dauer der KU. Abkürzungen: CTT = critical temperature threshold, Schwellenwert für die Provokation mit TempTest3®; KU = Kälteurtikaria; BMI = Body Mass Index .....	64
<b>Tabelle 9:</b> Ergebnisse der Respondern während der offenen Studienphase (n=3).....	65
<b>Tabelle 10:</b> Darstellung der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (AE- adverse event) in der Studie .....	71

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Klinisches Bild einer Urtikaria am volaren Unterarm .....	16
<b>Abbildung 2:</b> Quaddel durch Eiswürfel-Test .....	22
<b>Abbildung 3:</b> Therapieempfehlung.....	25
<b>Abbildung 4:</b> Rilonacept (aus dem Studienprotokoll der Firma Regeneron®).....	29
<b>Abbildung 5:</b> Studienablauf (V = Visite) .....	33
<b>Abbildung 6:</b> TempTest3®: Programmierung Schwellentemperatur in °C.....	41
<b>Abbildung 7:</b> TempTest3® Programmierung Schwellenzeit in min = Minuten.....	41
<b>Abbildung 8:</b> TempTest3® (eigene Fotografie) A: Provokationszeit von 5 min am volaren Unterarm. B: 12 Temperaturknöpfe des TempTest3® C: positive Reaktion mit Bildung konfluierender Quaddeln. ....	42
<b>Abbildung 9:</b> TempTest4® (eigene Fotografie): A: Temperaturspirale mit Ablese­schablone B: Provokationszeit von 5 min am volaren Unterarm C: positive Reaktion mit Bildung von Quaddeln .....	43
<b>Abbildung 10:</b> 5 min nach Kaltwasserprovokationsbad. Sichtbares Angioödem der linken Hand mit refraktären Stellen des zuvor durchgeführten TempTest3®.....	45
<b>Abbildung 11:</b> Patient*innenfluss .....	51
<b>Abbildung 12:</b> Verlauf der mittleren CTT in °C mit Standardabweichung im Studienverlauf unter 160 mg Rilonacept und Placebo im Vergleich .....	54
<b>Abbildung 13:</b> Mittelwerte und Standardabweichungen der CTT in °C und Signifikanzen für den Vergleich von V2 und V5.....	54
<b>Abbildung 14:</b> Verlauf der Schwellentemperatur beider Studienarme im Vergleich mit Standard-Abweichungen gemäß TempTest4®.....	55
<b>Abbildung 15:</b> Änderung der Schwellentemperatur im Vergleich bei TempTest4®.....	56
<b>Abbildung 16:</b> Korrelation der Schwellentemperaturmessung beider TempTest®-Geräte bei V2 .....	56
<b>Abbildung 17:</b> Verlauf der Schwellenzeit im Vergleich beider Studienarme .....	57
<b>Abbildung 18:</b> Mittelwerte und Standardabweichungen der CSTT in Sekunden und Signifikanzen für den Vergleich zur V2 mit TempTest3®.....	58
<b>Abbildung 19:</b> ACUSI im Vergleich V5 zu V2 .....	59

**Abbildung 20:** Mittelwert der DLQI-Summenscores der jeweiligen Studienarme über die Studienzeit..... 60

**Abbildung 21:** DLQI im Vergleich V2 zu V5..... 60

**Abbildung 22:** Kaltwasserbad bei V5: Verlauf der mittleren IL-6 Konzentration in pg/ml von Baseline (vor Kaltwasserprovokation), 5 min, 10 min und 20 min nach Kaltwasserprovokation im Vergleich der beiden Studienarme unter 160 mg Rilonacept und Placebo ..... 67

**Abbildung 23:** Kaltwasserbad bei V5: Verlauf der mittleren IL-18 Konzentration in pg/ml von Baseline (vor Kaltwasserprovokation), 5 min, 10 min und 20 min nach Kaltwasserprovokation im Vergleich der beiden Studienarme unter 160 mg Rilonacept und Placebo. .... 68

**Abbildung 24:** Kaltwasserbad bei V5: Verlauf der mittleren HSP70 Konzentration in pg/ml von Baseline (vor Kaltwasserprovokation), 5 min, 10 min und 20 min nach Kaltwasserprovokation im Vergleich der beiden Studienarme unter 160 mg Rilonacept und Placebo ..... 69

**Abbildung 25:** Exemplarische Aufnahme einer Einstichstelle 7 Tage nach Injektion von Rilonacept (Bildautorschaft AG Dermatologische Allergologie) ..... 70

**Abbildung 26:** ACUSI Fragebogen nach Siebenhaar et al. .... 92

**Abbildung 27:** DLQI adaptiert nach Khan et al. .... 93

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACUSI	Acquired Cold Urticaria Severity Index
AE	unerwünschtes Ereignis
AH	Antihistaminikum
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
Aqua dest.	Steriles destilliertes Wasser
AST	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CAPS	Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom
CD	CD+-Stammzellen
Cl	Chlorid
CIAS1	Cold-induced Autoinflammatory Syndrome 1-Gen
CMV	Cytomegalievirus
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
CST	Cold Stimulation Test
CSTT	Critical Stimulation Time Threshold / Schwellenzeit
CTT	Critical Temperature Threshold / Schwellentemperatur
CYP450	Cytochrom P450
Diff.-BB.	Differentialblutbild
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FACAS	Faktor-XII-assoziiertes kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom

FCAS	Familial Cold Autoinflammatory Syndrome
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FXII	Faktor-XII
GCP	Good Clinical Practice
Gew.	Gewicht
gGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
h	Stunde(n)
H1	Histaminrezeptor-1
HAE	hereditäres Angioödem
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HSP	Heat shock protein (Hitzeschockprotein)
HSV	Herpes Simplex Virus
HWI	Harnwegsinfektion
IgE	Immunglobulin E
IL-1	Interleukin-1
ITT-Population	Intent-to-Treat-Population
K	Kalium
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
Krea	Kreatinin
KU	Kälteurtikaria
lat.	Lateinisch
LDL	Low Density Lipoprotein
mg	Milligramm
min	Minute(n)
ml	Milliliter
mM	millimol
MTX	Methotrexat
MWS	Muckle-Wells-Syndrom
n.b.	nicht berechenbar

Na	Natrium
NLRP3	Family pyrin domain containing 3
NSAR	nicht sterodiale Antirheumatika
PAF	Plättchen aktivierender Faktor
Pkt	Punkt
PLAID	PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation
PVK	Periphere Venenverweilkanüle
s.c.	subkutan
SAE	schwerwiegendes Ereignis
sek	Sekunde(n)
TBC	Tuberkulose
Tab.	Tabelle
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
U.S.	United States
USB	Universal Serial Bus
V	Visit
V.	Vene
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
Vol.	Volumen
w	Woche
WBC	white blood cells = Leukozyten
Z.n.	Zustand nach

## **Zusammenfassung**

### Hintergrund und Zielsetzung

Die Kälteurtikaria (KU) charakterisiert sich durch kälteinduzierte, juckende Quaddeln und wird gemäß der aktuellen Leitlinie mit nichtsedierenden Antihistaminika behandelt. Auch bei 4-facher Standarddosierung zeigen manche Patient\*innen eine Beschwerdepersistenz. Basierend auf der hohen Wirksamkeit von Interleukin-1-Antagonisten (IL-1) bei autoinflammatorischen Erkrankungen mit kälteinduzierten urtikariellen Exanthenen war das Ziel der Arbeit die Auswirkung der IL-1-Blockade durch Rilonacept bei Patient\*innen mit KU zu untersuchen.

### Material und Methoden

Es wurde eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie mit 20 erwachsenen KU-Patient\*innen in zwei Studienzentren durchgeführt. Im ersten Studienteil erhielten die Patient\*innen, nach einer Aufsättigungsdosis von 320 mg wöchentlich 160 mg des IL-1-Antagonisten Rilonacept oder Placebo für 6 Wochen. Im zweiten Studienteil erhielten alle Patient\*innen 6 Wochen lang wöchentlich Rilonacept 160 mg oder 320 mg, abhängig vom Therapieansprechen im ersten Teil der Studie. Der primäre Endpunkt war die Änderung der kritischen Temperaturschwelle (CTT), die mittels TempTest3® bestimmt wurde. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Änderungen der Schwellenwerte für die kritische Stimulationszeit (CSTT), Änderungen der Beeinträchtigung der Lebensqualität (DLQI), Unterschiede bei der Freisetzung von Serumentzündungsmediatoren bei Provokation durch Handkaltwasserbäder und Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse während des Untersuchungszeitraums.

## Ergebnisse

Die mittlere Schwellentemperatur (CTT) zu Studienbeginn betrug in der Rilonacept-Gruppe 17,3 °C und 20,2 °C in der Placebo-Gruppe. Die Schwellentemperatur änderte sich während der 6-wöchigen Doppelblindbehandlung weder unter Placebo (Reduktion um -0,45 ° C;  $p = 0,711$ ) noch unter Rilonacept signifikant (Anstieg um +0,89 ° C;  $p = 0,578$ ). Die mittlere Schwellenzeit (CSTT) zu Studienbeginn betrug 96,6 sek in der Rilonacept-Gruppe gegenüber 73,3 sek in der Placebo-Gruppe. Ein geringer Anstieg in beiden Gruppen war jeweils nicht signifikant (Placebo +37,5 sek,  $p = 0,225$ ; Rilonacept +16,66 sek,  $p = 0,302$ ). Die Spiegel der Entzündungsmediatoren Interleukin-6, Interleukin-18 und Hitzeschockprotein-70 zeigten in beiden Gruppen eine hohe interindividuelle Variabilität. Serum-IL-1ra-Spiegel waren nicht nachweisbar. Bei Handkaltwasserbädern zeigten weder die Rilonacept- noch die Placebo-behandelten Patient\*innen eine signifikante Änderung der Mediatorkonzentrationen. Im Gegensatz dazu verbesserte sich die von Patient\*innen berichtete Lebensqualität in der Rilonacept-Gruppe signifikant (mittlere DLQI-Reduktion um 3,8 Punkte;  $p = 0,002$ ), nicht jedoch in der Placebo-Gruppe (mittlere DLQI-Reduktion 0 Punkte;  $p = 1,0$ ). Beim Vergleich der Basislinie mit dem Ende der offenen Rilonacept-Behandlung fanden sich keine signifikanten Änderungen der CTT ( $p = 0,453$ ) und der CSTT ( $p = 1,0$ ) für die gesamte Studienpopulation. Auch die DLQI-Werte verbesserten sich mit der Open-Label-Behandlung im Vergleich zur V2 nicht ( $p = 0,807$ ).

## Schlussfolgerung

Rilonacept hatte keinen Einfluss auf die Temperaturschwellen bei Patient\*innen mit KU.

## **Abstract**

### Background

Cold urticaria (ColdU) is characterized by cold-induced pruritic wheals and is treated with non-sedating antihistamines. Even with 4-fold standard dosing, some patients show persistence of symptoms. Based on the high efficacy of interleukin-1 antagonists (IL-1 antagonists) in autoinflammatory diseases with cold-induced urticarial exanthema, the aim of this work was to investigate the effect of IL-1 blockade by Riloncept in patients with ColdU.

### Methods

A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, two center study was conducted in 20 adult KU patients. In the first part of the study patients received 160mg of the IL-1 antagonist Riloncept or placebo weekly for 6 weeks after a saturation dose of 320mg. In the second part all patients received Riloncept 160mg or 320mg weekly for 6 weeks, depending on the treatment response in the first part of the study. The primary endpoint was the change in critical temperature threshold (CTT) as determined by TempTest3®. Secondary endpoints included changes in the critical stimulation time threshold (CSTT), the quality of life (DLQI), differences in serum inflammatory mediator release upon provocation by hand cold water baths, and safety assessment during the study period.

## Results

The mean CTT at V2 was 17.3°C in the Rilnacept group and 20.2°C in the placebo group. Threshold temperature did not change significantly during the 6-week double-blind treatment period under either placebo (-0.45°C;  $p = 0.711$ ) or Rilnacept (+0.89°C;  $p = 0.578$ ). The mean CSTT at V2 was 96.6 seconds in the Rilnacept group versus 73.3 seconds in the placebo group. A small increase in each of the two groups was not significant (placebo +37.5sec,  $p = 0.225$ ; Rilnacept +16.66sec,  $p = 0.302$ ). Levels of the inflammatory mediators Interleukin-6, Interleukin-18, and heat-shock-protein-70 showed high interindividual variability in both groups. Serum IL-1ra levels were not detectable. For hand cold water baths, neither Rilnacept- nor placebo-treated patients showed a significant change in mediator concentrations. In contrast, patient-reported quality of life improved significantly in the Rilnacept group (mean DLQI reduction of 3.8 points;  $p = 0.002$ ), but not in the placebo group (mean DLQI reduction 0 points;  $p = 1.0$ ). When comparing V2 to the end of open-label Rilnacept treatment, there were no significant changes in CTT ( $p = 0.453$ ) and CSTT ( $p = 1.0$ ) for the entire study population. DLQI scores also did not improve with open-label treatment compared to V2 ( $p = 0.807$ ).

## Conclusion

Rilnacept had no effect on temperature thresholds in patients with KU.

## 1. Einleitung

### 1.1. Urtikaria – eine Übersicht

An plötzlich auftretenden Quaddeln und Rötungen, häufig in Verbindung mit Juckreiz, erkranken 20% der Bevölkerung mindestens einmal in ihrem Leben.(1, 2) Diese Symptome werden als Urtikaria (lat. urtica, Nessel) bezeichnet. Im deutschsprachigen Raum heißt das Krankheitsbild wegen der Ähnlichkeit zur Reaktion auf Brennnessel auch umgangssprachlich Nesselsucht. Die Primäreffloreszenz der Urtikaria stellt die Quaddel (Urtika) dar. (**Abb. 1**) Sie ist eine erhabene Veränderung der oberflächlichen Dermis unterschiedlicher Größe und charakterisiert sich durch ein scharf begrenztes Erythem. Sie geht meist mit Pruritus einher und heilt spontan innerhalb von spätestens 24 Stunden ab.



**Abbildung 1:** Klinisches Bild einer Urtikaria am volaren Unterarm

Die Hautveränderungen im Rahmen einer Urtikaria werden insbesondere durch Histamin aus kutanen Mastzellen vermittelt und können am ganzen Integument auftreten.(3) Die symptomatische Therapie der Urtikaria gestaltet sich stufenweise. Grundsätzlich werden nichtsedierende H1-Antihistaminika (AH) der zweiten Generation als Erstlinientherapeutika eingesetzt. Deren Dosis kann bei Nichtansprechen auf das bis zu 4-fache der Standarddosis erhöht werden. Bei Symptompersistenz und Leidensdruck kann der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab als Behandlungsoption in Betracht gezogen werden. Für die Chronisch Spontane Urtikaria (CSU) ist Omalizumab zugelassen. Für alle anderen Urtikariaformen muss ein off-label-use aufgeklärt werden. (4)

## Klassifikation der Urtikaria

Nach den aktuellen EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO-Leitlinien aus dem Jahr 2018 wird die Urtikaria wie in **Tab. 1** folgend eingeteilt.(4)

Formen der Urtikaria		
spontane Urtikaria	akut	
	chronisch	kontinuierlich
		rezidivierend
induzierbare Urtikaria	systemischer Dermographismus	
	Kälteurtikaria	
	Druckurtikaria	
	Urtikaria solaris	
	Wärmeurtikaria	
	Vibrationsurtikaria	
	cholinerge Urtikaria	
	Kontakturtikaria	
	Aquagene Urtikaria	

**Tabelle 1:** Formen der Urtikaria (nach EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO-Leitlinie)

Die spontane Urtikaria wird in eine akute und bei Persistenz über 6 Wochen in eine chronische Verlaufsform unterteilt.(4, 5) Eine Metaanalyse zur Prävalenz der chronischen Urtikaria zeigte die höchste Prävalenz mit 1,5% in Lateinamerika und Asien. Die niedrigste ist dagegen mit 0,1% in Nordamerika beschrieben. Die durchschnittliche Prävalenz beläuft sich auf bis zu 2.250/100.000 Einwohner\*innen.(6, 7) Die chronische Form kann dabei kontinuierlich, mit täglich auftretender Quaddelbildung, oder rezidivierend, mit unterschiedlich langen symptomfreien Intervallen, verlaufen.(5, 8) Neben der spontanen Urtikaria gibt es Formen, die durch reproduzierbare exogene Einflussfaktoren ausgelöst werden.(9) Diese induzierbare Urtikaria, an der etwa 15–25% aller Urtikariapatient\*innen leiden, entsteht nach Einwirkung von Kälte, Wärme, Druck, Scherkräften, Licht oder Vibration.(10)

## **1.2. Kälteurtikaria**

### **1.2.1. Epidemiologie**

Unter den induzierbaren Urtikariaformen stellt die Kälteurtikaria (KU) nach der Urticaria factitia die zweithäufigste Form dar.(11) Genaue Zahlen existieren jedoch nicht; es wird vermutet, dass zwischen 5,7% und 33,8% der physikalischen Urtikarien der KU zugehören.(12, 13) Die Inzidenz wird auf 50 pro 100.000 Einwohner (0,05%) geschätzt.(4, 14) Eine genaue Aussage zur Prävalenz kann aufgrund der sehr schwankenden Angaben in unterschiedlichen Klimazonen nicht getroffen werden. In den Tropen wurde zuletzt eine Prävalenz von 2,5%, in Ländern der gemäßigter Klimazone jedoch von 2,3 bis 7,5% ermittelt.(11, 14, 15) Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag mit 34,8 Jahren in den tropischen Klimazonen etwas höher als in den gemäßigten Zonen, wo dies mit 17,8 - 32,5 Jahren angegeben wurde.(15) In diesen warmen Teilen der Erde konnte ebenfalls eine höhere Schwellentemperatur bei Patient\*innen gezeigt werden.(4, 15) Frauen erkranken unabhängig der Klimazonen ungefähr doppelt so häufig wie Männer.(6, 16-18) Es hat sich gezeigt, dass ein frühes Erkrankungsalter mit einer schweren Verlaufsform assoziiert ist.(12) Bei etwa der Hälfte der Patient\*innen kommt es nach durchschnittlich 5 Jahren zu einer Spontanremission der KU.(11) Die durchschnittliche Erkrankungsdauer liegt bei 4,8 bis 9,3 Jahren.(19)

### **1.2.2. Symptomatik und Klinik**

KU-Patient\*innen reagieren spezifisch auf physikalisch einwirkende Kälte. Die Reaktion kann durch direkten Kontakt mit der Haut, kalte Umgebungstemperatur oder Flüssigkeiten ausgelöst werden.(12, 14, 20, 21) Auch größere Temperaturschwankungen können eine Reaktion hervorrufen.(22, 23) Patient\*innen mit KU besitzen eine gewisse Schwellentemperatur und Schwellenzeit, bei der die Symptome nach Kälteeinwirkung auftreten. Die klinischen Beschwerden der KU sind vielseitig und hängen von der Intensivität und Dauer der Kälteexposition im Zusammenspiel mit der Provokationsschwelle ab. Beschränkt sich der Kältekontakt auf ein begrenztes Hautareal reagiert der Patient mit einem

auf dem Einwirkungsareal begrenztem Erythem, Quaddeln und Juckreiz.(11, 16, 24, 25) Ebenfalls kann es zum Ausbilden eines Angioödems im Bereich der tieferen Dermis und Subcutis kommen. Dies weist meist einen schmerzhaften Charakter auf und ist häufig durch eine Beteiligung von Schleimhäuten verbunden. Die Zeit bis zur Spontanremission liegt hierbei bei bis zu 72 Stunden.(4, 26) Nach Sistieren des Kältestimulus und durch Wiedererwärmung von extern oder durch Körperwärme, bilden sich die Quaddeln aus. Diese bilden sich immer innerhalb weniger Stunden zurück.(27, 28) Als Hauptproblem der Reaktion auf Kälte wird von den Patient\*innen quälender Juckreiz genannt, der ebenso wie die Urticae eine generalisierte Ausbreitung annehmen kann.(22) Kälteinduziert können weitere Symptome wie Atemnot, Hypotonie mit Schwindel, Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen, Orientierungslosigkeit und Schock auftreten.(29) Zwischen 35 und 72% aller Patient\*innen mit KU berichten von mindestens einer systemischen Begleitreaktion.(12, 16, 19, 30) Schwimmen im kalten Wasser stellt demnach ein hohes anaphylaktisches Risiko für Patient\*innen dar.(30) Auch der Verzehr von kalten Speisen oder Getränken kann zu einer lebensbedrohlichen Situation führen. Einige Patient\*innen können dadurch ein laryngopharyngeales Angioödem entwickeln, welches zur Beeinträchtigung der Atmung führt. Dies stellt neben dem anaphylaktischen Schock, der v.a. bei Aktivitäten im Wasser entstehen kann, einen sofortigen notfallmedizinischen Handlungsbedarf mit Ziel der Kreislaufstabilisation dar.(23, 28, 31, 32) Eine niedrige Schwellenzeit (< 3 Minuten) wurde mit der höheren Wahrscheinlichkeit vom Auftreten einer systemischen Mitreaktion in Verbindung gebracht.(16, 23) Bei den meisten Patient\*innen schwankt die Krankheitsintensität. Es konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen Temperaturschwelle und Krankheitsaktivität besteht: Je niedriger die Temperaturschwelle, desto höher die Krankheitsaktivität.(33) In einigen seltenen Fällen liegt gleichzeitig zur KU eine andere Urtikariaform vor. Hier wurde insbesondere das gemeinsame Auftreten der KU mit einer Urticaria factitia oder einer cholinergischen Urtikaria beschrieben.(19)

### 1.2.3. Pathogenese und Ätiologie

Bis heute kann nicht sicher gesagt werden, welcher zugrundeliegende Mechanismus kälteinduzierte Quaddelbildung bei KU-Patient\*innen verursacht.(29) Vieles deutet aktuell darauf hin, dass die Entwicklung einer KU immunologisch bedingt ist. Die Exposition von Kälte führt möglicherweise zu einer Neubildung von Autoantigenen, welche eine IgE-Antwort auslösen und eine Degranulation kutaner Mastzellen und damit verbundenen Quaddelbildung erzeugen können.(11, 34, 35) Zudem wurden bei einigen Patient\*innen Autoantikörper gegen IgE nachgewiesen und eine Behandlung mit Anti-IgE-Antikörper erwies sich als effektiv.(36) Es konnte gezeigt werden, dass bei ca. 20 –30% der KU-Patient\*innen durch passiven Transfer von Serum die im Blut zirkulierenden Faktoren auf gesunde Haut übertragen werden konnten.(28, 37) Man vermutet somit, dass die Pathogenese der KU auf einem Zusammenspiel von Anti-IgE-Autoantikörpern und Hautantigenen beruht, die kälteabhängig reagieren, auch wenn bis heute ein kälteabhängiges Hautantigen nicht identifiziert werden konnte.(38-40)

Histologisch beobachtet man innerhalb von 24 Stunden nach einer Kälteprovokation degranulierte kutane Mastzellen und Endothelzellschwellungen ohne infiltrierende Leukozyten.(41) Eine höhere Dichte von Mastzellen in der Haut scheint nicht ursächlich zu sein.(42) Während der Mastzelldegranulation bei KU-Patient\*innen kommt es zur konsekutiven Freisetzung von Histamin, Leukotrienen und proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor-alpha ( $TNF\alpha$ ), Prostaglandin D<sub>2</sub>, Kininen, Plättchen aktivierendem Faktor (PAF) und Leukotrien E<sub>4</sub>.(3, 43-51) Die Vorläufer der Mastzellen stammen von pluripotenten CD34<sup>+</sup>-Stammzellen des hämatopoetischen Systems ab. Vor allem das Histamin ist für die charakteristische Ausbildung von Quaddeln verantwortlich.(52) Der zeitliche Verlauf der Histaminausschüttung bei KU-Patient\*innen zeigt die höchste Konzentration innerhalb von wenigen Minuten nach der Kälteprovokation. Dies fällt zeitlich zusammen mit dem Auftreten der Symptomatik.(38, 39) Histamin wirkt auf G-gekoppelte Histaminrezeptoren und führt vor allem zu Juckreiz, Schmerz und Kontraktion der glatten Muskelzellen. Die Erhöhung der Gefäßpermeabilität verursacht ein Kapillarleck der kleinen Gefäße, das durch Wasserausstrom zur Bildung von Quaddeln/Urtikaria führt. Durch Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B kommt es zu einer positiven Rückkopplung auf

andere Entzündungsmediatoren. Durch seine chemotaktische Wirkung auf eosinophile Granulozyten und T-Zellen leistet Histamin einen wichtigen Beitrag zur Bekämpfung körperfremder Stoffe. Die dermalen Blutgefäße bei KU-Patient\*innen reagieren im gleichen Maße auf Histamin wie die einer gesunden Referenzgruppe.(53) Kurze Zeit nach der Kälteprovokation lässt sich eine Hochregulation der endothelialen TNF $\alpha$ - und IL-3-Expression zeigen.(54) Es gibt Hinweise für die Beteiligung der transienten Rezeptorpotential-Kanäle (TRP-Kanäle) bei der Pathogenese der KU. Zwei der Kanäle dienen bei Nervenfasern zur Thermozeption, so spielen der TRP-M8 (Melastanin-8) und der TRPA1 (Ankyrin-1) dabei eine entscheidende Rolle.(55) Ihr Temperaturaktivierungsbereich ist nicht kongruent mit den klinisch relevanten Temperaturen bei den meisten KU-Patient\*innen. Agonisten dieser Kanäle führen jedoch nicht zu Degranulation kutaner Mastzellen.(56) Interessanterweise kann die topische Anwendung von Capsaicin bei KU-Patient\*innen die kälteinduzierte urtikarielle Reaktionen beeinflussen, was auf eine Rolle der Nervenfasern bei KU hinweist.(57) Es konnte gezeigt werden, dass der Substanz-P-Spiegel bei KU-Patient\*innen höher war als bei gesunden Personen, allerdings niedriger als bei Patient\*innen mit chronischer spontaner Urtikaria.(58) Substanz P moduliert die dermalen Mastzellen durch Verringerung der Aktivierungsschwelle.(59, 60) Eine Beteiligung von basophilen Granulozyten und deren Histaminausschüttung ist nur unzureichend geklärt.(29)

In seltenen Fällen kann es auch zu einer assoziierten, sekundärer KU kommen, bei den kälteinduzierten Quaddeln infolge einer anderen Erkrankung entstehen. Diese atypischen Formen, deren Ätiologie unklar ist, können mit verschiedenen Grunderkrankungen assoziiert sein. Der größte Teil ist dabei vermutlich infektiös getriggert. Hepatitis, HIV, Herpesviren, infektiöse Mononukleose, Toxoplasmose, Masernvirus, Cytomegalievirus (CMV), Herpes Simplex Virus (HSV), Helicobacter pylori, Mycoplasma pneumoniae und Borreliose sind dabei in der Literatur zu finden.(61-65) In der Literatur beschrieben ist zudem das Auftreten während einer akuten Tonsillitis, nach Pneumonien, Sinusitiden, Diarrhöen, Harnwegsinfekten oder anderen bakteriellen Infektionen.(28) Diese Berichte könnten das Ansprechen bei 20–50 % der Patient\*innen auf die Gabe von Antibiotika erklären.(66-68) Auch Insektenstiche werden als ein nicht infektiöser Auslöser einer KU beschrieben.(69) Ebenso kann eine Unverträglichkeit von Arzneimitteln wie ACE-Hemmer, Kontrazeptiva oder

nicht-steroidalen Antirheumatika bei Patient\*innen eine KU induzieren.(70-72) Eine Hypothyreose oder Autoimmunthyreoiditis sind bei einem kleinen Anteil der Patient\*innen mit KU nebenbefundlich beschrieben.(19) Andere assoziierte Erkrankungen autoimmuner Genese konnten bisher nicht detektiert werden.

#### 1.2.4. Diagnostik

Anamnestisch sollte die Reaktion auf Kältekontakt im Vordergrund stehen. Neben der äußerlichen Reaktion bietet es sich an, auch Reaktionen auf orale Aufnahme von kalten Speisen, Temperaturwechsel und Schwitzen zu erfragen. Zeigen sich Hinweise auf kälteinduzierte urtikarielle Beschwerden stellt der Kälteprovokationstest (Cold Stimulation Test, CST) das diagnostische Mittel der Wahl dar. Dabei sollte beachtet werden, dass die Therapie mit Antihistamika und systemischen Glucocorticoiden vorher mindestens 3 bzw. 7 Tage pausiert werden muss. (4) Es gibt verschiedene Testverfahren, um die Symptomatik zuverlässig zu provozieren. Allen gemein ist die lokale Applikation von Kälte, wobei Quaddel- oder Angioödembildung als positives Testergebnis zu bewerten ist.(73) Typischer Provokationsort ist dabei der gut zugängliche volare Unterarm. Beim Eiswürfeltest wird auf den volaren Unterarm der zu diagnostizierenden Person ein in einer Plastiktüte eingepackter Eiswürfel für 5 min platziert. Das Testergebnis kann 10 min nach der Kälteexposition ablesen werden. (**Abb. 2**) Dieses einfache Testverfahren besitzt eine Sensitivität von 53-83% und eine Spezifität von 97-100%. (24, 74)



**Abbildung 2:** Quaddel durch Eiswürfel-Test

Ein Kälteprovokationstest kann auch durch Kaltwasserprovokationsbäder und Ganzkörperexposition erfolgen.(75) Dabei ist die Applikationsfläche jedoch größer und es besteht die erhöhte Gefahr einer systemischen Reaktion. Daher sollte dieses Verfahren nur mit spezifischer Fragestellung und entsprechender Vorsicht in notfallmedizinischer Bereitschaft durchgeführt werden.(20) Beim partiellen Kaltwasserprovokationsbad wird meist eine Hand für 5 min in ca. 4 °C kaltes Wasser eingetaucht. Dabei wird ein ausreichend großes Gefäß mit kaltem Wasser befüllt. Die Temperatur des Wassers wird mit einem Thermometer gemessen und durch die Zugabe von Eiswürfeln gesenkt. Sobald keine Eiswürfel mehr vorhanden sind und das Wasser eine konstante Temperatur von 4 °C aufweist wird die Hand bis maximal einem Teil des dazugehörigen Unterarmes in das Becken gehalten. Wird beim Kälteprovokationstest ein positives Testergebnis erzielt, kann mittels weiterer diagnostischer Mittel die Schwellentemperatur und Schwellenzeit bestimmt werden. Die Schwellentemperatur (CTT) ist definiert als die höchste Temperatur, bei der es gerade noch zur Quaddelbildung im Provokationsareal kommt. Die Schwellenzeit (CSTT) ist definiert als die kürzeste Stimulationszeit, bei der es binnen 10 min nach der Testung mit 4 °C zur Quaddelbildung kommt. Beide Werte stellen wichtige Referenzparameter dar und geben Rückschluss auf die Krankheitsaktivität und -schwere.(75) Zusammenfassend kann die Diagnose der typischen erworbenen KU demnach aus der Zusammenschau von Anamnese und einem positiven Kälteprovokationstest gestellt werden.(4, 28)

### **1.2.5. Subformen**

Neben der idiopathischen, typischen KU gibt es eine Reihe von Erkrankungen, die ebenfalls durch kälteinduzierte Quaddeln imponieren. Diese charakterisieren sich jedoch nicht durch die Soforttypreaktion und bilden eine Gruppe von sehr seltenen Erkrankungen bei denen, wie bei der verzögerten Kälteurtikaria, erst 24-72 Stunden nach einer Kälteprovokation Quaddeln entstehen.(76) Die erworbenen atypischen Kälteurtikariaformen lassen sich aufgelistet klassifizieren. (**Tab. 2**) Es gibt auch Patient\*innen, bei denen sich das Erscheinungsbild der atypischen Kälteurtikaria im Laufe der Zeit wandelt.(27, 76-79)

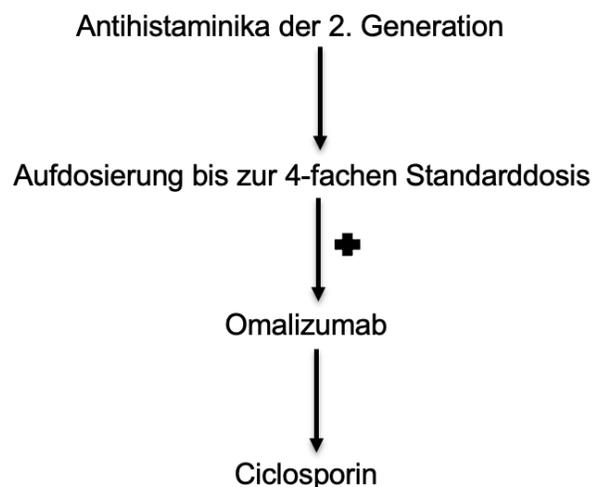
	Quaddeln	Auslöser
systemische Kälteurtikaria	lokalisiert/generalisiert	kalte feuchte Luft
kälteabhängiger Dermographismus	lokalisiert	mechanische Manipulation nach Kühlung
kälteinduzierte cholinergische Urtikaria	generalisiert	Anstrengung
verzögerte Kälteurtikaria	lokalisiert	verzögert nach Kälte
lokalisierte Kältereflexurtikaria	lokalisiert in Nähe des Applikationsortes, nicht direkt dort	Kälte

**Tabelle 2:** Übersicht der erworbenen atypischen Kälteurtikaria

### 1.2.6. Therapie

In der Therapie der KU steht die klinische Symptomkontrolle im Mittelpunkt.(4) Wie bei allen allergischen Erkrankungen steht bei der KU das Meiden des Agens an erster Stelle. Dazu zählen der Verzicht auf den Verzehr kalter Speisen und Getränke, Kälteschutz durch Textilien, insbesondere in der kalten Jahreszeit, sowie das Meiden von Schwimmen im Sommer. Die Kenntnis der individuellen Schwellenzeit und -temperatur ermöglicht es Patient\*innen auslösende Situationen und Umstände besser einzuschätzen und zu vermeiden. Trotzdem ist ein komplettes Vermeidungsverhalten, vor allem bei hoher Schwellentemperatur, nicht möglich. Die symptomatische, medikamentöse Therapie der Urtikaria gestaltet sich stufenweise.(4) (**Abb. 3**) Als gut bewährt haben sich nicht-sedierende H1-Antihistaminika der 2. Generation, welche nach aktueller Leitlinie als First-Line-Medikation eingesetzt werden.(4, 80-87) Die Einnahmehäufigkeit nichtsedierender H1-Antihistaminika der 2. Generation richtet sich nach dem Schweregrad der Symptome. Sie können sowohl bedarfsgerecht eingenommen werden als auch als fest angesetzte Prophylaxetherapie. Die Behandlung der KU ist in vielen Fällen schwierig, da es unter der empfohlenen Standardtherapie mit AH häufig zu keiner ausreichenden Symptomreduktion

bei den Patient\*innen kommt.(14) Bei besonderer Schwere kann die Dosis auf das bis zu 4-fache der empfohlenen Tagesdosis angehoben werden.(3, 4, 84-86, 88-91) Neben Antihistaminika wird Omalizumab, ein monoklonaler Anti-IgE-Antikörper, als off-label-use bei therapierefraktärer KU zur Behandlung eingesetzt. Omalizumab zeichnet sich in der Dosierung von 300 mg durch ein sehr gutes Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil in der Behandlung der KU aus.(86, 92-94) Es konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Omalizumab die Lebensqualität von KU-Patient\*innen positiv beeinflusst.(87, 95) Die monatliche subkutane Injektion wirkt sich im Gegensatz zu der täglichen oralen Medikamenteneinnahme positiv auf die Compliance der Patient\*innen aus.(96) Es gibt nur wenige Daten zur Behandlung mit Ciclosporin. Dessen Einsatz kann ebenfalls Anstelle von Omalizumab erwogen werden.(97)



**Abbildung 3:** Therapieempfehlung

Da die KU zu den Soforttypreaktionen gezählt wird, besteht stets die Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion. Durch begleitende laryngopharyngeale Ödeme kann es bei Patient\*innen zu lebensbedrohlichen Situationen kommen. Daher empfiehlt sich, Patient\*innen darüber gründlich aufzuklären und ein Notfall-Kit bestehend aus Steroid, Antihistaminikum und Adrenalin-Autoinjektor zu verordnen.(30) Neben der symptomatischen Therapie deuten Einzelfallberichte darauf hin, dass es unter einer 2- bis 4- wöchigen Antibiotikatherapie mit Penicillin oder Tetrazyklin zu einer Remission der KU kommen kann.(8, 14, 98) Der Wirkmechanismus einer Behandlung mit Doxycyclin könnte einerseits

auf die Sanierung einer subklinisch verlaufenden bakteriellen Infektion zurückgeführt werden, die begleitend mit kälteinduzierten Quaddeln einhergeht.(65) Andererseits besitzt Doxycyclin auch immunregulatorische Eigenschaften und kann die Zytokinausschüttung von Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Interleukin-1 $\beta$  und Interleukin-6 unterdrücken.(99) Darüber hinaus hemmt Doxycyclin die IgE-vermittelte Degranulation von Mastzellen und Histamin-induzierte Gefäßpermeabilität.(100) Eine nicht-medikamentöse Therapieform stellt die Toleranzinduktion dar. Dabei wird die an KU erkrankte Person in einer Einleitungsphase unter ärztlicher Betreuung wegen des Anaphylaxie-Risikos zu Kaltwasserprovokationsbädern und -duschen angeleitet.(75) Die Kältekontaktfläche wird stufenweise vergrößert und die Wassertemperatur herabgesetzt, bis optimaler Weise keine Reaktionen auf die Exposition mit kaltem Wasser mehr auftreten. Allerdings fordert diese Art der Behandlung eine hohe Compliance und Motivation, im Verlauf die tägliche Kälteexpositionen fortzuführen, was sich oft als unüberwindliches Hindernis erweist.(101) Diese Therapie kann nicht nur bei der typischen KU zu Erfolgen führen. Auch bei anderen induzierbaren Urtikariaformen konnte eine Toleranzinduktion erfolgreich durchgeführt werden. (102)

### **1.2.7. Differentialdiagnosen**

Es gibt eine Reihe autoinflammatorischer Erkrankungen mit urtikariellen Hauterscheinungen, die differentialdiagnostisch neben der KU in Betracht kommen. Sind Kälteprovokationstestungen bei der Diagnostik negativ, so sind atypische Kälteurtikariaformen in Betracht zu ziehen. Hinweise dafür sind eine familiäre Häufung und ein früher Symptombeginn, teilweise bereits in der Kindheit. Begleitet Fieber und Gelenkbeschwerden die kälteinduzierten Quaddeln, kann ebenfalls eine hereditäre autoinflammatorische Erkrankung zugrunde liegen.(103) Nach aktuellem Forschungsstand kommen 5 autosomal-dominant vererbte Formen differentialdiagnostisch in Betracht.

### Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS)

Das CAPS ist durch eine Gain-of-function-Mutation des CIAS1-NLRP3-Gens auf Chromosom 1q44, welches für Cryopyrin kodiert. Cryopyrin stellt eine wichtige Komponente des Inflammasoms dar und reguliert die Protease Caspase-1, durch die die Aktivierung von Interleukin-1 $\beta$  gesteuert wird. Mutationen im NLRP3 verursachen ein überaktives Inflammasom, das zu einer übermäßigen Freisetzung von aktiviertem IL-1 $\beta$  führt, welches wiederum die Entzündung antreibt.(104-106) Besonders Zytokine der IL-1 $\alpha$  / IL-1 $\beta$ -Familie und deren agonistische Verwandte (IL-18, IL-33, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ ) aus Mastzellen spielen dabei eine entscheidende Rolle.(107) Das CAPS ist dadurch charakterisiert, dass 1–2 Stunden nach Kälteexposition ein generalisiertes urtikarielles bis erythematopapulöses Exanthem auftritt. Außerdem kann es von Schüttelfrost und Fieber sowie Kopfschmerz, Arthralgien und Konjunktivitis begleitet sein. Die Symptomatik bildet sich für gewöhnlich innerhalb von 12 Stunden zurück. Jedoch zeigen einige Patient\*innen auch ohne Kälteeinwirkung leichte Beschwerden.(108) Es resultieren Verlaufsformen wie die Multisystemische entzündliche Erkrankung, die bei Neugeborenen auftritt (neonatal onset multisystem inflammatory disease; NOMID) oder das Muckle-Wells-Syndrom (MWS). Schwerwiegende Verläufe mit fortschreitender Innenohrschwerhörigkeit und Entwicklung einer sekundären Amyloidose bestimmen die schlechte Prognose des MWS.(109) Eine gute Symptomkontrolle kann durch die Behandlung mit Canakinumab, einem humanen monoklonalen Antikörper gegen IL-1, erreicht werden.(110) Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Indikator für entzündliche Krankheitsaktivität, das auch beim CAPS erhöht ist. (111)

### Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 2 (FCAS-2)

Das FCAS-2 ist durch eine Mutation im NLRP12-Gen gekennzeichnet. Die Mutation führt zu verschiedenen klinischen Manifestationen einschließlich Autoimmunität und wird mit Immundefekten in Verbindung gebracht. Die Exposition gegenüber kalter Luft führt zu einer generalisierten Bildung von Quaddeln, die nach Stunden abklingen und nur mit Juckreiz einhergehen. (112)

### Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 3 (FCAS3)

Das FCAS3 ist eine der zu den NLRC4-Inflammasomopathien gehörende autoinflammatorische Erkrankung. Eine Mutation im NLRC4-Gen führt zu einer Dysfunktion des Inflammasoms mit erhöhter IL-1 und IL-18 Produktion. Das Autoinflammationssyndrom kann zu einer infantilen Enterokolitis (autoinflammation with infantile enterocolitis; AIFEC) mit Makrophagenaktivierungssyndrom und einer gastrointestinalen Beteiligung führen. Daneben führt kalte Luft zu einer Ausbildung von schwach juckenden Quaddeln.(113)

### PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation Syndrome (PLAID)

Beim PLAID kommt es durch eine Mutation im PLCG2-Gen. PLCG2 wird auch in Lymphozyten exprimiert und ist für die Auslösung einer Reihe von Signalwegen verantwortlich.(114) Die Patient\*innen leiden, meist bereits direkt nach der Geburt, an durch Verdunstungskälte hervorgerufene urtikariellen Beschwerden. Die Hauterscheinungen sind im Gegensatz zur typischen Urtikaria nicht immer erhaben. Der Eiswürfel-Test fällt negativ aus, wohingegen die Exposition gegenüber Klimaanlage während des Schwitzens als häufiger Auslöser beschrieben wird.(115) Betroffene Personen können zusätzliche immunologische Defekte aufweisen. Sie betrifft vermehrt die B-Lymphozyten und geht mit einer erhöhten Infektanfälligkeit mit Fieberschüben und erhöhtem Risiko für Autoimmunerkrankungen und Entzündungssymptomen einher.(116, 117) Wie auch bei CAPS-Erkrankten sprechen PLAID-Patient\*innen gut auf eine IL-1-Blockade an.(118)

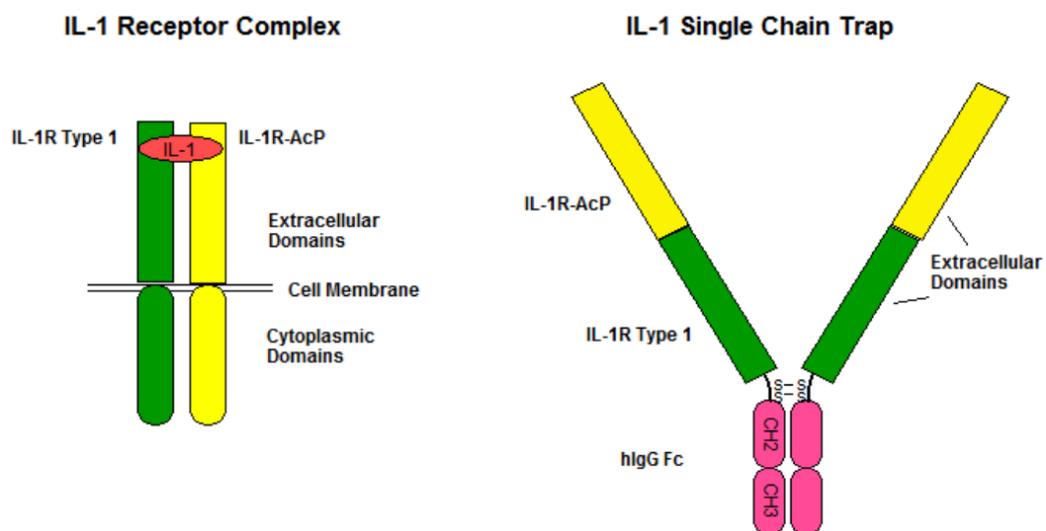
### Faktor-XII-assoziiertes Kälte-induziertes autoinflammatorisches Syndrom (FACAS)

Auch das neu beschriebene FACAS sollte differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. (119, 120) Es beruht auf einer Punktmutation (c.T859A-Mutation) im F12-Gen, die eine erhöhte autokatalytische Spaltung des Gerinnungsfaktors Faktor XIIa bewirkt und kaskadenvermittelt zu einer erhöhten Freisetzung von IL-1 führt. Faktor XII übt vielfältige Funktionen bei der Blutgerinnung, Fibrinolyse, Komplementaktivierung und im Kallikrein-Kinin-System aus. Die Anzeichen einer systemischen Entzündung einschließlich Schüttelfrost, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Müdigkeit und subfebrilen Temperaturen charakterisieren die Erkrankung. Diese Symptome können sich im Verlauf verschlimmern und führen zu einem schweren Phänotyp.(120) Eine Therapie mit AH zeigt keine, die mit

einem IL-1-Antagonisten nur eine geringe Besserung der Symptomatik. Die Behandlung mit Icatibant scheint zu einem vollständigen Sistieren der Hauterscheinungen und systemischen Symptomen zu führen. (120)

### 1.2.8. Rilonacept

Rilonacept ist ein Interleukin-1-Rezeptorantagonist, der von der Firma Regeneron® unter dem Handelsnamen Arcalyst® hergestellt wird und in den USA seit Februar 2008 zur Behandlung von CAPS einschließlich der FCAS-Syndrome bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahren zugelassen ist.(104) Rilonacept besitzt keine Zulassung in Deutschland und der Europäischen Union. Rilonacept ist ein dimeres Fusionsprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 251kDa. Es besteht aus den Ligandenbindungsdomänen der extrazellulären Abschnitte der humanen Interleukin-1-Rezeptorkomponente (IL-1R1) und des IL-1-Rezeptor-Hilfsproteins (IL-1RAcP), die in Reihe mit dem Fragment verbunden sind. Die Fc-Region des kristallisierbaren Anteils stammt von dem humanem IgG-1, der IL-1 bindet und neutralisiert.(104) (**Abb. 4**) Rilonacept bindet an den IL-1 $\beta$ -Rezeptor und blockiert damit dessen Signalweg. Rilonacept bindet auch IL-1 $\alpha$  und IL-1-Rezeptorantagonisten (IL-1ra) mit verringerter Affinität.



**Abbildung 4:** Rilonacept (aus dem Studienprotokoll der Firma Regeneron®)

Die zugelassene Dosierung für erwachsene Patient\*innen beträgt 160 mg wöchentlich. Zu Beginn der Therapie wird eine Loading-Dosis von 320 mg s.c. am selben Tag an zwei verschiedenen Körperstellen empfohlen. Für Kinder ab 12 Jahren wird eine initiale Behandlungsdosis von 4,4 mg/kg bis zu einem Maximum von 320 mg empfohlen. Diese Dosis soll in ein bis zwei s.c. Injektionen mit je maximal 2ml verabreicht werden. Bei der Erhaltungsdosis bei Kindern sollen 2,2 mg/kg (maximal 160 mg s.c.) nicht überschritten werden. Eine einmalige wöchentliche Injektion genügt; diese Frequenz sollte nicht überschritten werden.(104) Rilonacept wird in 20 ml-Einweg-Ampullen zu je 160 mg produziert. Neben dem Wirkstoff enthält jede Ampulle 46 mM Histidin, 50 mM Arginin, 3,0% (Gew./Vol.) Polyethylenglycol 3350, 2,0% (Gew./Vol.) Saccharose und 1,0% (Gew./Vol.) Glycin bei einem pH von  $6,5 \pm 0,3$ . Die Ampullen sollen gekühlt (2 °C bis 8 °C) und lichtgeschützt gelagert werden. Das Medikament wird als ein helles, konservierungsmittelfreies lyophilisiertes Pulver hergestellt, welches mit 2,3 ml sterilem Wasser direkt vor der Injektion gelöst werden muss. Es resultiert eine visköse, klare, schwach gelbe bis farblose, partikelfreie Lösung mit 80 mg/ml Rilonacept. Rekonstituiertes Rilonacept sollte innerhalb von 3 Stunden verbraucht oder danach verworfen werden.(104) Als häufigste Nebenwirkungen werden Reaktionen an der Einstichstelle beschrieben. Außerdem wurde ein häufigeres Auftreten von Infektionen, vor allem Infekten der oberen Atemwege, beobachtet.(104) Ebenfalls kann Rilonacept zu bakteriellen Entzündungen, Neutropenie, Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie führen. Eine Co-Medikation mit TNF-Inhibitoren sollte kritisch geprüft werden, da dies zu einer erhöhten Inzidenz von schweren Infektionen führen kann. Es wurde ein erhöhtes Reaktivierungsrisiko für latente Tuberkulose oder andere atypische opportunistische Infektionen gezeigt.(104)

### **1.2.9. Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit**

Im Gegensatz zur KU sind die Pathogenesen des CAPS und anderer autoinflammatorischen Erkrankungen mit kälteinduzierten Quaddeln größtenteils beschrieben. Bei Ihnen liegt eine konsekutiv erhöhte Interleukin-1 $\beta$ -Ausschüttung aus Immunzellen vor. Viele Studien haben eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit auf die Symptomatik dieser Erkrankungen bewiesen. Bei diesen seltenen Erkrankungen stellen Interleukin-1-Antagonisten wie Rilonacept, Canakinumab und Anakinra Mittel der 1. Wahl dar.(110, 121-126) Rilonacept führt zu einer raschen Besserung der Symptome und zeigt im Vergleich zu Placebo eine Reduktion des mittleren CRP-Spiegels vom Ausgangswert in den Referenzbereich.(104) Vor diesem Hintergrund soll in der vorliegenden Arbeit geprüft werden, ob Rilonacept auch bei der typischen idiopathischen KU wirksam ist und zu einer Besserung der Symptomatik führt.

#### Endpunkte

Das Hauptziel der Arbeit war es, die Wirksamkeit von Rilonacept in Dosierungen von 160 mg im Vergleich zu Placebo auf die Symptome der KU am Menschen zu testen. Der Wirksamkeitsnachweis erfolgt mit Bestimmung der Schwellentemperatur und Schwellenzeit unter Verwendung eines modernen Diagnosegerätes für die KU (TempTest3®).

Als sekundäre Ziele wurden die Verträglichkeit und Sicherheit von Rilonacept in der Anwendung bei KU in o.g. Dosierung und 320 mg untersucht. Ebenfalls sollte die Auswirkung der Therapie mit Rilonacept auf die Lebensqualität, gemessen mittels validierter Fragebogeninstrumente, untersucht werden. Während der Kaltwasserprovokation untersucht diese Arbeit die Wirkung von Rilonacept auf die Mastzellaktivierung und Mediatorfreisetzung im Serum.

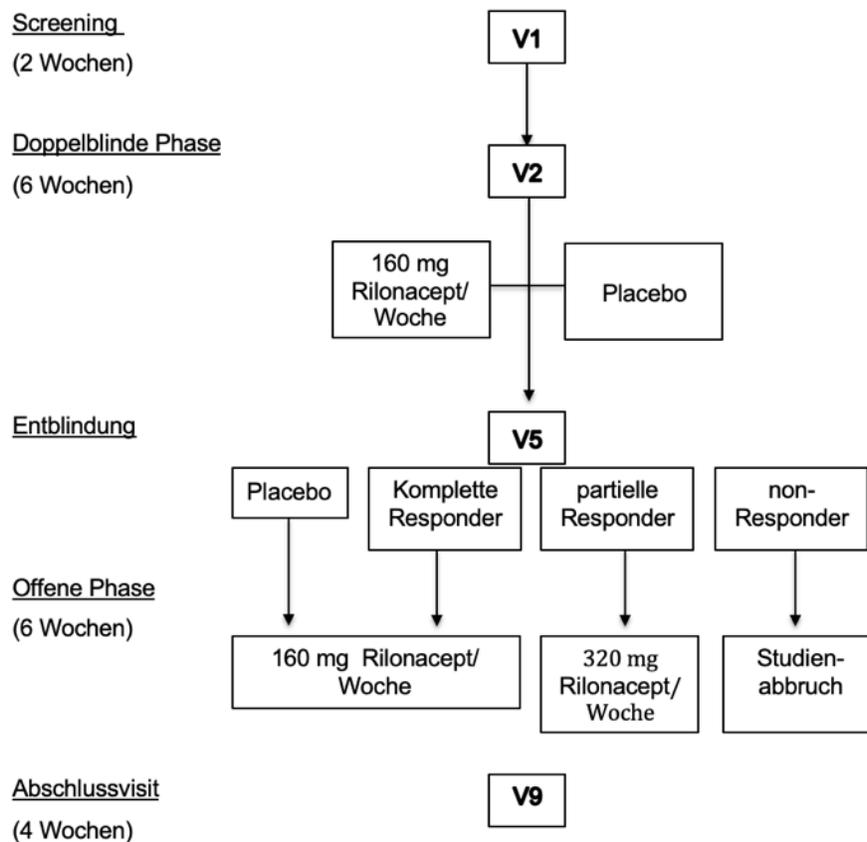
## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studienaufbau

Die Studie wurde vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und von der Ethik-Kommission des Landesamtes für Gesundheit und Soziales Berlin durch ein positives Votum genehmigt. Von der Europäischen Datenbank für Klinische Studien wurde die EudraCT Nummer 2012-005726-30 und unter ClinicalTrials.gov die Identifikationsziffer: NCT0217141 vergeben. Die Studie wurde anfangs monozentrisch an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Deutschland) begonnen. Sponsor der Studie war Prof. Dr. med. Marcus Maurer. Principal Investigator und Hauptprüfer des Studienzentrums Berlin war Prof. Dr. med. Karoline Krause.

Im Studienverlauf zeigte sich, dass die ursprünglich geplante Anzahl an Patient\*innen an einem Studienzentrum trotz starker Rekrutierungsanstrengungen nicht erreicht werden konnte. Daraufhin wurde die Studienlaufzeit verlängert und die Dermatologische Klinik der Universitätsmedizin Mainz konnte als zweites Studienzentrum hinzugewonnen werden. Hauptprüfärztin des Studienzentrums Mainz war Prof. Dr. med. Petra Staubach-Renz. Die Studie erfolgte in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP) und der Deklaration von Helsinki. Für die doppelte Verblindung der Studienmedikation war die Apotheke der Charité zuständig. Die regelrechte Durchführung der Studie wurde durch regelmäßige, unabhängige Monitoring-Besuche in beiden Studienzentren überprüft. Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-2-Studie, in der die Wirkung von Riloncept erstmalig bei Patient\*innen mit KU multizentrisch geprüft wurde. Sie teilte sich grob in zwei hintereinander ablaufende Abschnitte, 1) die placebokontrollierte doppelblinde Studienphase und 2) die offene Studienphase. (**Abb. 5**) Die erste Studienphase bestand aus zwei parallellaufenden Studienarmen, in der eine Gruppe, die Interventionsgruppe, mit dem Verum Riloncept behandelt wurde. Die andere Gruppe, die Kontrollgruppe, erhielt ein gleichwertiges Placebopräparat ohne aktiven Wirkstoff. Es erfolgte eine zufällige Zuteilung der Teilnehmer in einen der beiden Studienarme im Verhältnis 1:1 mit anschließender 6-wöchiger parallellaufender doppelblinder Studienphase. Der erste Studienabschnitt wurde mit der Entblindung an V5 abgeschlossen. Die Patient\*innen,

welche Placebo erhielten, wurden in der darauffolgenden, offenen Studienphase nach einer Loadingdose mit der Standarddosierung Rilonacept behandelt. Daneben schieden jene Patient\*innen, welche in der ersten Studienphase mit Rilonacept behandelt wurden und kein Ansprechen im Sinne einer Minderung der Krankheitsaktivität zeigten, als Non-Responder aus der Studie aus. Zeigte der Patient oder die Patientin durch komplettes Ausbleiben einer Quaddelbildung nach Kälteapplikation eine komplette Remission der Symptome, wurde er oder sie als sogenannter Responder weitere 6 Wochen mit Rilonacept in einfacher Dosierung behandelt. Wurde jedoch nur ein partielles Ansprechen erzielt (Senkung der Schwellentemperatur um mehr als 4 °C), wurde der Patient mit doppelter Dosis in der offenen Studienphase weiter therapiert und als partieller Responder bezeichnet. Dabei sollte mit höherer Dosierung eine stärkere Medikamentenwirkung, und damit Symptomremission, erzielt werden.



**Abbildung 5:** Studienablauf (V = Visite)

## **2.2. Patient\*innenkollektiv**

Insgesamt wurden 20 Patient\*innen nach der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen, welche dann zufällig in einer 1:1-Randomisierung beiden Studienarmen zugeteilt wurden.

### Einschlusskriterien

Voraussetzend für eine Studienteilnahme war eine seit über 6 Wochen diagnostizierte KU, deren Effloreszenzen mittels TempTest® reproduzierbar auslösend waren. Die Patient\*innen mussten volljährig sein und nach der Aufklärung über Nutzen und Risiken freiwillig an der Studie teilnehmen. Nach Aushändigen der Patient\*inneninformation mussten die Studienteilnehmer\*innen die Fähigkeit haben, sich nach Anleitung selbstständig s.c. Injektionen zu verabreichen und dies sowie etwaige unerwünschte Ereignisse (adverse events, AE) im Patient\*innentagebuch zu dokumentieren. Ebenfalls voraussetzend war ein negativer QuantiFERON®-Test zum Ausschluss einer Tuberkulose. Daneben musste ein negativer Schwangerschaftstest mittels quantitativer  $\beta$ -hCG-Bestimmung sowie die Bereitschaft einer Kontrazeption während der Studienteilnahme für alle Patientinnen im gebärfähigen Alter vorliegen.

### Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden alle Patient\*innen, die an schwerwiegenden chronischen Erkrankungen, wie auch HIV oder Hepatitiden, litten oder innerhalb der letzten 5 Jahre aktiv an Krebs erkrankt waren. Auch ein Alkoholabusus sowie der Konsum anderer Drogen ließen eine Studienteilnahme nicht zu. Ebenfalls führte eine Abweichung bestimmter Laborwerte beim Screening zum Ausschluss aus der Studie. Dabei durften das Serumkreatinin nicht über das 1,5-fache und die Lebertransferasen ALT und AST nicht über das 3-fache der Referenzwerte liegen. Eine Leukozytopenie ( $< 3.000/\mu\text{l}$ ) sowie eine erniedrigte Thrombozytenzahl ( $< 100.000/\mu\text{l}$ ) im Blutbild stellten ebenfalls ein Ausschlusskriterium dar. Nach der Vakzinierung mittels aktiver Immunisierung musste ein Abstand von 3 Monaten zum Studienbeginn gewährleistet werden. Auch eine bereits ineffektive Therapie mittels eines anderen IL-1-Antagonisten, sowie Allergien gegen

Riloncept oder Bestandteile des Prüfpräparates ließen eine Studienteilnahme nicht zu. Eine Reihe von Medikamenten, die den IL-1-Haushalt und das Immunsystem modulieren können, durften während der Studie nicht eingenommen werden. (**Tab. 3**) Die Studienteilnahme nach Einnahme dieser war nach einer definierten Auswaschphase jedoch möglich.

<b>Medikament</b>	<b>Auswaschphase</b>
TNF $\alpha$ -Blocker	> 5 HWZ
Anakinra	> 1 Monat
Canakinumab	> 5 Monate
Ciclosporine A, Dapsone, MTX, Mycophenolate, Chloroquine	>1 Monat
Glucocorticoide	
oral	> 2 Wochen
Depotform	> 3 Wochen
topisch	ab Screeningvisite
Antihistaminika (H1, H2), Leukotrienantagonisten	> 3 Tage
Ketotifen, Doxepin und andere Tricyclische Antidepressiva mit Antihisaminergen Potential	> 2 Wochen
PUVA	> 4 Wochen

**Tabelle 3:** nicht zulässige Co-Medikation während der Studie mit Angabe zur Auswaschphase vor V2

Kriterien für den sofortigen Ausschluss aus der Studie war der Widerruf der Einverständniserklärung durch den Probanden sowie mangelnde Compliance durch unregelmäßige und nicht vorschriftsmäßige Verabreichung der Prüfmedikation. Sollte innerhalb des Studienzeitraums eine Schwangerschaft eintreten, beendet dies ebenfalls die Teilnahme der Patientin an der Studie. Auch das Auftreten von allergischen Reaktionen in Zusammenhang mit dem Prüfpräparat führte zum vorzeitigen Beenden der Studie. Traten unerwünschte Ereignisse (adverse events; AE) auf, welche aufgrund ihrer Schwere aus sicherheits- und ethischen Gründen eine Fortsetzung der Studie unmöglich machten, führte dies wie auch die Einnahme der in **Tab. 3** aufgelisteten verbotenen Co-Medikamente zum Studienausschluss.

### **2.3. Studienablauf**

Alle Studieninteressierte und Studienteilnehmer\*innen fanden sich zu den Visiten (V) im Studienzentrum der Allergologie der Charité-Universitätsmedizin oder in der Klinik für Dermatologie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz ein. Die Studie begann mit dem ersten Besuch im Studienzentrum, der Screening-Visite und endete mit der Abschluss-Visite. Je nach Studienarmzuteilung in der ersten Studienphase und dem hier gezeigten Ansprechen auf die Studienmedikation waren minimal 5 und maximal 9 Besuche im Studienzentrum vorgesehen, welche im Abstand von 2 Wochen  $\pm$  2 Tagen geplant wurden. Während der Visits fand immer die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, laborchemische Blutkontrollen und körperliche Untersuchungen mit Erfassung von Vitalparametern statt. Es wurde nach Änderungen der Begleitmedikation und neu auftretenden Erkrankungen sowie anderen AE gefragt. Sämtliche erhobenen patientenbezogenen Daten und Messungen wurden entsprechend des Prüfplans pseudonymisiert und im Case Report Form (CRF) der Studie dokumentiert. Laborbefunde wurden stets beim folgenden Visit mit den Patient\*innen besprochen.

#### Screening-Visit (V1)

Zum Screening-Visit (V1) fanden sich die Patient\*innen zum ersten Mal im Studienzentrum ein. Dort wurde die aktuelle Patient\*inneninformation ausführlich mit dem Studieninteressierten besprochen und der Studienablauf detailliert und verständlich dargelegt. Jegliche Fragen zur Medikation und Studie wurden beantwortet und die Versicherungspolice ausgehändigt. Die Einwilligung zur freiwilligen Studienteilnahme wurde in doppelter Ausführung von den Patient\*innen und einem Prüfarzt oder einer Prüfarztin unterzeichnet, wobei eine Version dem Patienten oder der Patientin ausgehändigt wurde. Nach der Aufnahme von patientenbezogenen Daten erfolgte eine detaillierte Allgemein- und Urtikaria spezifische Anamnese mit dem Dokumentieren von Begleiterkrankungen und der Dauermedikation des Studieninteressierten. Zentrale Bedeutung während V1 hatte die Testung der Schwellentemperatur und Schwellenzeit mittels der TempTest®-Geräte. Nach durchgeführter körperlicher Untersuchung und dem Anfertigen eines Elektrokardiogrammes (EKG) erfolgte eine Blutentnahme zum Detektieren von laborchemischen

Ausschlusskriterien. Bestimmt wurden Laborparameter wie Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte und Differentialblutbild, sowie Antikörper gegen HIV, Hepatitis B/C, Quantiferon®, außerdem  $\beta$ -hCG bei Frauen im gebärfähigen Alter. Lagen keine Ausschlusskriterien vor und zeigte der/die Patient\*in ein positives TempTest®-Ergebnis, fand eine Terminierung 2 Wochen später zur Randomisierung an V2 statt.

### Randomisierungsvisit (V2)

Bei den laborchemischen Analysen wurden den Patient\*innen bei V2 zusätzlich die Fettwerte im Blut bestimmt. Erstmals füllten die Studienteilnehmer\*innen eigenständig Fragebögen aus. Der Dermatology Life Quality Index – Fragebogen (DLQI) wurde ab V2 zu jedem Folgevisit im Studienzentrum ausgehändigt. Zu dem Randomisierungsvisit erhielten die Patient\*innen, ebenfalls den Acquired Cold Urticaria Severity Index – Fragebogen (ACUSI) zum Beantworten. Nach der Testung von Schwellentemperatur und -zeit wurde den Patient\*innen die nächste freie Randomisierungsnummer zugeteilt und das zugehörige Medikamenten-Kit geöffnet. Nach Anweisung wurden die ersten beiden Dosen (Loadingdose) aufgezogen und dem Patienten oder der Patientin s.c. verabreicht. Für die eine Woche später in der Häuslichkeit folgende Medikamentengabe bekamen die Patient\*innen das gekühlte Prüfpräparat inklusive der für die häusliche Injektion nötigen Materialien mit.

### Doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studienphase (V3–V4)

Die beiden Visiten 3 und 4 liefen identisch ab. Es wurden die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Anamnese reevaluiert gefolgt von Blut- und Urinalysen. Nach der körperlichen Untersuchung wurde die Schwellentemperatur und Schwellenzeit mittels TempTest3® und TempTest4® bestimmt. Der DLQI wurde eigenständig ausgefüllt, das Studienmedikament verabreicht und für die häusliche Injektion mitgegeben.

### Entblindung (V5)

V5 stellte das Ende der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studienphase dar und gleicht dem Ablauf von V2–V4. Zusätzlich wurde der ACUSI erhoben und bei dieser studienentscheidenden Stelle bei Frauen im gebärfähigen Alter ein erneuter

Schwangerschaftstest durchgeführt. Nach der Durchführung eines (EKG) und der Testung der Schwellentemperatur und Schwellenzeit fand gemäß dem CRF ein Provokationswasserbad statt, bei dem Forschungsblut gewonnen wurde. Ein Pricktest zum Quantifizieren der Mastzellaktivierung beendete die Untersuchungen an Visit 5. Abgeschlossen wurde die 6-wöchige parallellaufende doppelblinde Studienphase mit dem Öffnen des von der Apotheke der Charité versiegelten Umschlags zur Entblindung und der Beurteilung der Therapieresponse. Partielle und komplette Responder, sowie die Patient\*innen, welche die letzten 6 Wochen mit Placebo behandelt wurden, fuhren mit der Studie fort und erhielten ihre jeweilige Dosis im Studienzentrum sowie eine für 7 Tage später zu Hause. Non-Responder beendeten bei diesem Zeitpunkt die Studie.

#### Offene Phase (V6–V7)

Der Aufbau der Studienbesuche in der offenen Phase gleicht denen von V3 und V4, wobei alle verbleibenden Patient\*innen das Prüfpräparat in der jeweiligen Dosierung gemäß ihrem Ansprechen im ersten Studienteil erhielten. An V7 wurden die Fettwerte im Blut nochmalig bestimmt, um eventuelle Auswirkungen von Riloncept auf den Fettstoffwechsel zu detektieren.

#### Ende der offenen Studienphase (V8)

Zu diesem Zeitpunkt endete die offene Phase der Studie. Die letzte Injektion des Studienpräparates erfolgte durch die Patient\*innen zu Hause eine Woche nach V7. Somit wurde kein Riloncept bei V8 im Studienzentrum mehr verabreicht. Abschließend wurde erneut das Serum  $\beta$ -HCG bei der Blutentnahme bestimmt, um eine trotz Kontrazeption eingetretene Schwangerschaft während der Studie auszuschließen. Nach dem durchgeführten EKG wurde den Patient\*innen nochmals der DLQI und ACUSI zum eigenständigen Beantworten vorgelegt. Zusätzlich zu den allgemeinen Untersuchungen wurde hier erneut ein Kaltwasserprovokationsbad standardisiert durchgeführt. Der Pricktest beendet den Visit und der/die Patient\*in wurde für den Abschlussbesuch im Studienzentrum 4 Wochen später terminiert.

### Abschluss-Visite (V9)

Bei V9 wurde eine abschließende körperliche Untersuchung durchgeführt sowie letztmalig Forschungsblut entnommen. Der Fokus lag bei diesem Besuch im Studienzentrum auf der Überprüfung und Übertragung des Patient\*innentagebuchs. Dieses wurde nun in die Studienunterlagen mit aufgenommen. Bei vollständigen Unterlagen und nach dem letzten Erfassen von Änderungen der Begleitmedikation erfolgte der Studienabschluss protokollgemäß.

## **2.4. Studienmedikament**

Rilonacept wurde von der Firma Regeneron® pulverisiert in Ampullen zu jeweils 160 mg zur Verfügung gestellt. Das Medikament musste vor Verabreichung mit Aqua dest. gelöst werden und konnte anschließend s.c. injiziert werden. Das Placebo-Produkt wurde äquivalent, jedoch ohne Wirkstoff her- und bereitgestellt. Die Verblindung der Studienmedikation erfolgte durch die Apotheke der Charité-Universitätsmedizin, Berlin, welche eine Herstellungserlaubnis nach §13 AMG für die Herstellung klinischer Präparate besaß. Jeweils sieben Ampullen zum kompletten Durchlaufen der doppelblinden Studienphase wurden zusammen in eine Pappschachtel, auch Kit genannt, verpackt. Diese optisch gleich aussehenden Kits unterschieden sich lediglich durch die fortlaufenden Randomisierungsnummern. Den Boxen lagen von der Apotheke versiegelte Umschläge bei, die im Falle von schwerwiegenden Ereignissen (SAE) geöffnet werden konnten. Ansonsten erfolgte die protokollgemäße Entblindung zu V5. Die Patient\*innen erhielten in der doppelblinden Studienphase die nächste, noch nicht vergebene Randomisierungsnummer mit dem dazugehörigen KIT. Bei Einschluss in der Studie zu V2 war eine Loading-Dose von 2 Ampullen des Prüfmedikaments nötig. Dies bot die Möglichkeit einer adäquaten Anleitung der Patient\*innen. Dazu führte der Prüfarzt die erste der beiden Injektionen aus, wonach der/die Patient\*in die zweite Injektion eigenständig unter Anleitung im Studienzentrum vornahm. Eine Dosis wurde den Patient\*innen für die häusliche Injektion gekühlt mit dem dazu nötigen Material mitgegeben. Die Patient\*innen wurden gebeten, das Prüfpräparat zu Hause umgehend im Kühlschrank zu lagern und bis zur Verwendung eine Woche später

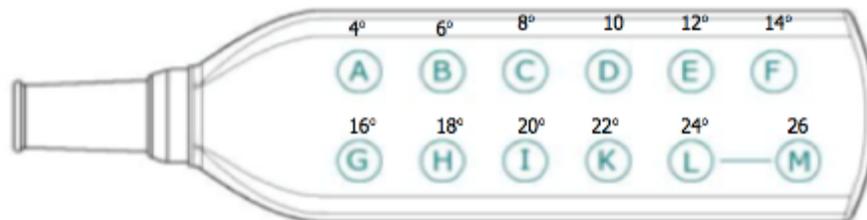
dort aufzubewahren. Eine detaillierte Anleitung über das Vorgehen bei s.c. Injektion wurde dem Studienteilnehmer\*innen ausgehändigt. Die anschließende Dokumentation des Injektionsortes, des Datums und der Uhrzeit erfolgte im ausgehändigten Tagebuch.

## 2.5. Geräte und Messverfahren

Um die Reaktion der Haut bei Kälteurtikariapatient\*innen auf einwirkende Kälte zu provozieren und quantifizieren wurden TempTest®-Geräte etabliert.(127) Im Vergleich zu der früher üblichen Diagnostik der KU mit Hilfe von Plastik- oder Glasgefäßen mit unterschiedlich temperierten Flüssigkeiten, die für jeweils unterschiedlich lange Zeit auf die Haut der Patient\*innen aufgebracht wurden, erlaubten diese Geräte standardisierte und reproduzierbare Verlaufskontrollen. Während des ganzen Studienverlaufs wurden die beiden TempTest® Geräte der 3. und 4. Generation genutzt. Der TempTest4® wurde dabei zur Validierung der Ergebnisse des TempTest3® verwendet. Beide Testverfahren nutzten den Peltier-Effekt, welcher eine standardisierte und gleichzeitige Testung unterschiedlicher Temperaturen von 4 °C – 42/44 °C ermöglicht. Dieses Verfahren basierte auf einem elektrischen Wandler, bei dem ein Stromfluss eine Temperaturdifferenz erzeugt.(24, 127) Auf diese Art konnten die Schwellentemperatur als die höchste Provokationstemperatur bei der noch Quaddeln ausgelöst wurden und die Schwellenzeit als kürzeste Provokationszeit, die noch zu Quaddeln führte, objektiv bestimmt werden. Die provozierten Hautstellen mussten 72 Stunden zuvor frei von urtikariellen Effloreszenzen sein, um eine mögliche Refraktärzeit der kutanen Mastzellen auszuschließen. Während dieser Refraktärzeit ist die Mastzelle nicht in der Lage Histamin auszuschütten. **(Abb.9)** Schließlich wurde die Kälte über thermoaktive Stimulatoren jeweils an einem volaren Unterarm für 5 min appliziert. Nach 10 min wurde die Reaktion der Haut abgelesen. Als positiv wurden Reaktionen gewertet, bei denen es nach Provokation zu eindeutig sichtbarer und fühlbarer Quaddelbildung kam. Nach der Kälteexposition wurden die Ergebnisse der Messung im CRF dokumentiert.

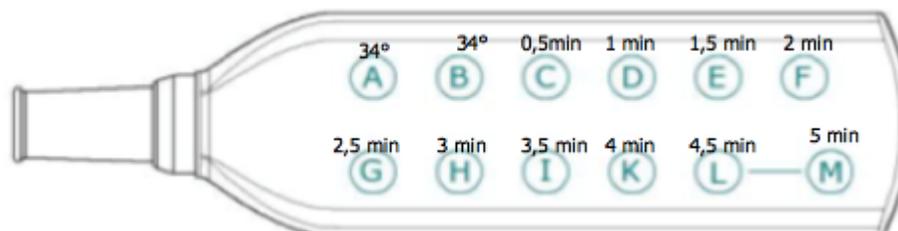
### 2.5.1. TempTest3®

Mittels des von der Firma EMO Systems GmbH (Berlin) entwickelten TempTest3® kann die Bestimmung der Schwellentemperatur und Schwellenzeit objektiv erfolgen. Der TempTest3® verfügt über insgesamt 12 Kältestimulatoren. Diese sind in zwei parallelen Reihen zu je sechs angeordnet. Alle Stimulatoren haben einen Durchmesser von 8 mm und können individuell programmiert werden. Der Temperaturbereich der Stimulatoren reichte von 4 °C bis 42 °C. In 2 °C-Schritten konnte das Gerät eine Temperaturspanne von 4 °C bis 26 °C in einer Messung abdecken. (**Abb. 6**) Damit ließ sich die Schwellentemperatur objektiv bestimmen. Bei jeder Visite wurden mittels TempTest3® sowohl die Schwellentemperatur als auch die Schwellenzeit bestimmt.



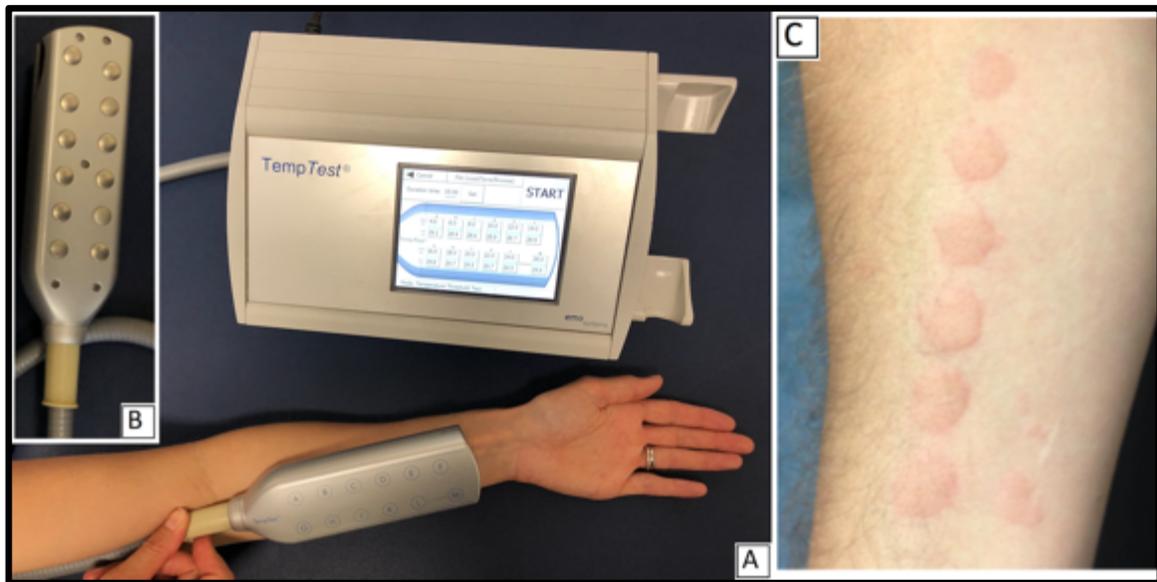
**Abbildung 6:** TempTest3®: Programmierung Schwellentemperatur in °C

Außerdem konnte beim TempTest3® die Applikationsdauer voreingestellt werden. Dabei kühlten die Stimulatoren nach Beginn der Untersuchung in 30-sek-Schritten nacheinander auf 4 °C ab. Auf diese Weise konnte die Schwellenzeit zwischen 0,5 min und 5 min bestimmt werden. (**Abb. 7**) Zwei Provokationsareale dienten als Negativkontrolle und kühlten nicht herunter.



**Abbildung 7:** TempTest3® Programmierung Schwellenzeit in min = Minuten

Die für die Studie vorprogrammierten Einstellungen wurden auf zwei externen USB-Sticks abgelegt und konnten in beiden Zentren zu jedem Studientermin aufgerufen werden. Der TempTest3® als mobiles Gerät konnte bequem von Patient\*innen selbst auf eine beliebige Körperregion gelegt werden. (Abb. 8) Somit konnte man mit dem älteren TempTest3®-Modell auch die Reaktion auf Kälte an anderen Körperbereichen testen.



**Abbildung 8:** TempTest3® (eigene Fotografie) A: Provokationszeit von 5 min am volaren Unterarm. B: 12 Temperaturknöpfe des TempTest3® C: positive Reaktion mit Bildung konfluierender Quaddeln.

### 2.5.2. TempTest4®

Das Gerät TempTest4® der Firma Moxie GmbH (Berlin) erlaubt die objektive Bestimmung der Schwellentemperatur. Bei diesem ortsständigen Gerät wurde der Unterarm für 5 min auf eine zwischen 4 °C und 44 °C warme U-förmige Aluminiumbogentemperatursonde gelegt. Dabei musste beachtet werden, dass der komplette Temperaturstimulator Kontakt zur Haut hat. Der TempTest4® als stationäres Gerät war damit nur für Untersuchungen auf dem Unterarm gut geeignet. (Abb. 9) Ein Verrutschen des Armes oder des Geräts während der Messdauer musste ausgeschlossen werden, um die Messergebnisse nicht zu verfälschen. Zur Ablesung und Dokumentation der Schwellentemperatur diente analog zur U-förmigen

Temperatursonde eine transparente Schablone. Auf dieser wurde mit wasserfestem Folienstift die Quaddel möglichst genau nachgezeichnet. Anhand der aufgedruckten Skalierung konnte nun die Schwellentemperatur der KU-Patient\*innen abgelesen werden.(127)



**Abbildung 9:** TempTest4® (eigene Fotografie): A: Temperaturspirale mit Ableseschablone  
B: Provokationszeit von 5 min am volaren Unterarm C: positive Reaktion mit Bildung von Quaddeln

### 2.5.3. Schwellentemperatur

Die Schwellentemperatur (CTT) ist definiert als die höchste Temperatur, bei der es gerade noch zur Quaddelbildung im Provokationsareal kommt. Sie kann mit dem TempTest3® oder TempTest4® bestimmt werden. Bei beiden Geräten wird 10 min nach einer 5-minütigen Kälteapplikation das Testergebnis abgelesen.

#### **2.5.4. Schwellenzeit**

Die Schwellenzeit (CSTT) ist definiert als die kürzeste Stimulationszeit, bei der es binnen 10 min nach der Testung mit 4 °C zur Quaddelbildung kommt. Diese konnte nur mittels TempTest3® bestimmt werden. Dabei kühlten die 12 Thermoelemente in 30-Sekunden-Intervallen nacheinander auf 4 °C herunter. Nach 10 min wurden die jeweiligen Ergebnisse erhoben und tabellarisch festgehalten.

#### **2.6. Kaltwasserprovokationsbad und Mediatoren**

Im Rahmen dieser Studie erfolgte die Bestimmung von Mastzellmediatoren im Serum der Patient\*innen. Zur Entblindung an Visit 5 und am Studienende an Visit 8 wurde dafür ein Kaltwasserprovokationsbad durchgeführt. Dabei wird den Patient\*innen eine mindestens 18G messende periphere Venenverweilkanüle (PVK) in die Ellenbeuge (V. mediana cubiti) gelegt. Die Hand des Armes wurde dann nach Ablegen von Schmuck für 5 min bis kurz über das Handgelenk in 4 °C kaltes Wasser eingetaucht. Die zu analysierenden Mediatoren (IL-1RA, IL-6, IL-18 und HSP70) wurden vor der Provokation mit 4 °C kaltem Wasser (Baseline), bestimmt. Zum Vergleich fanden nach der 5-minütigen Provokationszeit sowie 10 und 20 Minuten danach jeweils Blutabnahmen statt, um die Mediatoren bestimmen zu können. Dazu wurde zu jedem Messpunkt jeweils Blut aus der PVK in Form von Serum, Zitrat, EDTA, Heparin abgenommen und sofort auf Eis gekühlt. Aufgrund der Möglichkeit systemischer Reaktionen wie anaphylaktisch bedingter Hypotonie wurden aufgezoogene Medikamente (Dimetinden, Ranitidin und Prednisolon) in unmittelbarer Reichweite vorgehalten. Sie können bei Bedarf über die liegende PVK appliziert werden.



**Abbildung 10:** 5 min nach Kaltwasserprovokationsbad. Sichtbares Angioödem der linken Hand mit refraktären Stellen des zuvor durchgeführten TempTest3®

Die gekühlten Blutproben wurden zeitnah mit 3000G für 10 min zentrifugiert. Die gewonnenen Plasmaproben werden anschließend bei -80 °C eingelagert und gesammelt. Nach Abschluss der Probengewinnung wurden die Mediatoren mittels Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) im DuoSet der Firma R&D Systems aus Minneapolis, USA wie vom Hersteller angegeben bestimmt. Als ELISA wird ein immunologisches Verfahren bezeichnet, bei dem mittels eines Antikörpers der Nachweis eines bestimmten Moleküls vorgenommen wird. Die dabei ablaufende Enzymaktivität wird photometrisch erfasst und proportional zum gebundenen Zielmolekül gesetzt, sodass eine quantitative Bestimmung der Mediatoren erfolgen kann. Es erfolgte die Bestimmung der Moleküle IL-18, IL-1ra, IL-6 und HSP70 der Seren auf NUNC MaxiSorp-Platten mit 384 Vertiefungen (Thermo Fisher Scientific). Die 384-Platte wurde mit 100 µl des verdünnten Capture-Antikörpers pro Vertiefung beschichtet und über Nacht bei Raumtemperatur inkubiert. Zur Bestimmung der IL-18-Konzentration mit der Referenznummer DY318-05 wurde ein Hase-Anti-Human-IL-18- Capture-Antikörper verwendet. Für die Bestimmung der Konzentrationen von IL-1ra (DY280-05), IL-6 (DY206-05) und HSP70 (DY1663-05) wurde jeweils ein Antikörper der Maus genutzt. Am folgenden Tag wurden die Vertiefungen mit dem jeweiligen Capture-Antikörper abgesaugt und insgesamt 3-mal mit 400 µl Waschpuffer gründlich gewaschen. Die Platte wurde anschließend durch die Zugabe von 300 µl Reagenzverdünnung in jede Vertiefung blockiert und bei Raumtemperatur mindestens 1 Stunde lang inkubiert. Danach wurden die Vertiefungen nochmals 3-mal mit 400 µl

Waschpuffer gründlich gewaschen und ist nun für die Probenzugabe bereit. Es wurden 100 µl der Probe zugegeben und mit einem Klebestreifen abgedeckt und 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Nach anschließendem Waschen wurden 100 µl des verdünnten Detektionsantikörpers in jede Vertiefung gegeben. Nun wurde erneut mit einem Klebestreifen abgedeckt und 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Nach erneutem Auswaschen wurden 100 µl der Arbeitsverdünnung von Streptavidin-HRP in jede Vertiefung gegeben. Ab diesem Schritt sollte direkte Lichteinstrahlung auf die Platte vermieden werden, weshalb die Platte abgedeckt und 20 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert wurde, um anschließend ausgewaschen zu werden. Als nächstes wurden 100 µl der Substratlösung in jede Vertiefung gegeben und für 20 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend 50 µl der Stopplösung in jede Vertiefung gegeben. Durch vorsichtiges Klopfen auf die Platte wurde ein gründliches Mischen gewährleistet und die Reaktion beendet. Die Lumineszenz Signale wurden mit einem 450 nm eingestellten Mikroplattenlesegerät, dem VIKTOR X5 gemessen.

## **2.7. Fragebögen**

Fragebögen gehören zu den quantitativen empirischen Methoden und werden genutzt, um systematisch Informationen über die Patient\*innenpopulationen beider Studienarme zu gewinnen. Während der Studie wurden die zwei im folgenden genannten Fragebögen an die Patient\*innen ausgegeben. Sie sind selbsterklärend formuliert und sollen von Studienteilnehmer\*innen selbstständig ohne Hilfestellung ausgefüllt werden.

### **2.7.1. ACUSI (Acquired Cold Urticaria Index)**

Der Acquired Cold Urticaria Severity Index (ACUSI) ist ein Fragebogen, der zur Evaluation des individuellen Schweregrads einer KU durch Siebenhaar et al. entwickelt wurde und den Patient\*innen zu V2, V5 und V8 ausgegeben wurde. Dazu werden vier Informationen erfragt: die Art der urtikariellen Beschwerden, die Jahreszeiten, in denen die Symptomatik auftritt, die maximal nötige Therapie und die Häufigkeit des Auftretens. Die Antwortmöglichkeiten

sind systematisch aufsteigend nach Intensität sortiert. Pro Antwortstufe gibt es 1 Punkt. Die Summe der Punktzahlen variiert zwischen 4 und 15. Anhand des Scores kann die Krankheitsschwere abgeschätzt werden (4–7 Punkte: leicht / 8–11 Punkte: mittel / 12–15 Punkte: schwer). (85) Jede\*r Patient\*in wird abschließend noch gebeten, die Schwere der KU insgesamt selbst zu beurteilen. Dies kann in Relation zum errechneten Score gesetzt werden. **(Anhang Abb.26 )**

### **2.7.2. DLQI (Dermatology Life Quality Index)**

Wie viele dermatologische Erkrankungen hat auch die KU Auswirkungen auf die Lebensqualität. Um diese bestimmen zu können, entwickelten Finlay et al. 1994 den Dermatology Life Quality Index (DLQI).(128) Mittels 10 selbsterklärender Fragen wird der Einfluss von Hauterkrankungen auf die Lebensqualität der Patient\*innen ermittelt. Der Index wird regelmäßig im Klinikalltag und in vielen Arzneimittelstudien verwendet. Die Fragen beziehen sich auf die vergangenen 7 Tage. Der Fragebogen wurden den Patient\*innen zu jedem Visit ausgehändigt und erfragt die Intensität dermatologischer Beschwerden, Schwierigkeiten im Alltag durch die vorliegende Erkrankung, Wahl der Kleidung, Beeinträchtigung der beruflichen Tätigkeit, Freizeit und Partnerschaft sowie Probleme, die mit der Therapie verbunden sind. Für jede Frage gibt es folgende Antwortmöglichkeiten mit entsprechender Punktebewertung: sehr (3 Punkte), ziemlich (2 Punkte), ein bisschen (1 Punkt), überhaupt nicht (0 Punkte) und Frage betrifft mich nicht (0 Punkte). Der durch Addition der Punktzahlen erhaltene Indexwert liegt zwischen 0 und 30 und wird wie folgt klassifiziert: 0–1 Punkte: keine Beeinträchtigung der Lebensqualität; 2–5 Punkte: geringe Beeinträchtigung; 6–10 Punkte: mäßige Beeinträchtigung; 11–20 Punkte: starke Beeinträchtigung, 21–30 Punkte: sehr starke Beeinträchtigung.(128) Der Aufbau des DLQI-Fragebogens erlaubt zwei verschiedene Auswertungswege: Man kann einerseits den errechneten Gesamtscore betrachten, andererseits das Augenmerk auf einzelne Fragen zur Lebensqualität der Patient\*innen legen. **(Anhang Abb.27)**

## **2.8. Patient\*innentagebuch**

Das Din A4 große tabellarische Patient\*innentagebuch wurde den Studienteilnehmer\*innen zu Beginn der Studie ausgehändigt und die Nutzung genau erklärt. Jedes Blatt war mit der EudraCT-Nr., sowie dem Studientitel, den Namen der Prüfungsleiterin zusammen mit dem Sponsor bedruckt. Die Randomisierungsnummer der Patient\*innen wurde händisch in das Tagebuch eingetragen. Die Injektionen wurden von den Patient\*innen mit dem jeweiligen Datum, Uhrzeit und Ort dokumentiert. Ebenfalls wurden die Studienteilnehmer\*innen gebeten Änderungen der Begleitmedikationen und unerwünschte Ereignisse mit Beginn und Ende sowie der Lokalisation zu notieren. Bei jedem Visit übertrugen die Studienärzte\*innen das Tagebuch in den CRF.

## **2.9. Sicherheit**

Während der Studie wurden zusätzliche Untersuchungen an Patient\*innen durchgeführt, um mögliche Nebenwirkungen des Prüfpräparates festzustellen. Dazu fand, neben den körperlichen Untersuchungen, bei jedem Besuch im Studienzentrum eine Blutentnahme und Uringewinnung zur frühzeitigen Erkennung von Abweichungen statt. Dazu wurden bei jedem Visit im Studienzentrum durch offene Fragen das Auftreten unerwünschter Ereignisse festgestellt, mit dem Patient\*innentagebuch verglichen und mit Dauer, Schweregrad und deren Ausgang im CRF dokumentiert und mit oder ohne kausale Verbindung zum Prüfpräparat Rilonacept klassifiziert. Mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE) wurde entsprechend verfahren. Die Einnahme von Antihistaminika bis zur 4-fachen Standarddosierung wurde Patient\*innen in Notfallsituationen gestattet. Während der Studie bot das Kaltwasserprovokationsbad das höchste Potential systemische Reaktionen der Patient\*innen auszulösen. Der/Die Patient\*in erhielt für diese Untersuchung einen peripheren intravenösen Zugang, sodass die Verabreichung von Notfallmedikamenten bei Anzeichen einer anaphylaktischen Reaktion schnell mit vorgerichtetem Adrenalin, Antihistaminika und Prednisolon stattfinden konnte.

## 2.10. Statistik

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit der Software SPSS 25.0 von IBM (SPSS Software GmbH, München). Als statistisch signifikant wurden p-Werte  $< 0,05$  (zweiseitig) angesehen. Einzelne fehlenden Messwerte aufgrund verlorengegangener Proben oder sporadisch auftretenden negativen TempTest®-Ergebnissen wurden für die statistische Analyse ausgeschlossen. Die Diagramme und Grafiken wurden mit Microsoft Excel und SPSS erstellt und geben die Maßzahlen Mittelwert, Spannweite und die Standardabweichung an. Die primäre statistische Analyse basierte auf der Per-Protocol-Population (PP-Population), also den Patient\*innen, die alle Visiten beendeten. Die Intent-to-Treat-Population (ITT-Population) besteht aus Patient\*innen, die an mindestens der ersten Behandlungsphase bis V5 teilnahmen. Patient\*innen, die vorher ausschieden, wurden von allen Analysen ausgeschlossen. Patient\*innen, die nach V5, also in der offenen Studienphase aus der Studie ausschieden, wurden zur Analyse der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studienphase genutzt. Zur Signifikanzbestimmung bei der Behandlung mit Riloncept wurde ein Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen (Riloncept und Placebo) in der doppelblinden Studienphase mit kontinuierlichen Variablen wie Schwellentemperatur und Schwellenzeit bei erwarteter Normalverteilung ein ungepaarter t-Test verwendet. Dabei wurden die Differenzen zwischen V5 und V2 berechnet und beurteilt. Für Vergleiche zwischen V2 und den Open-Label-Behandlungszeitraum mit kontinuierlichen Variablen und erwarteter Normalverteilung innerhalb eines Studienarms wurde ein gepaarter t-Test verwendet. In der Gruppe der Responder unter Therapie mit Riloncept wurde der Friedman-Test zur Beurteilung des Therapieerfolges genutzt. Dabei dienten V2, V5 und V8 als die genutzten Datensätze. Die Korrelationen der Schwellenwerte wurden mittels bivariater Korrelation (Spearman) ermittelt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patient\*innenkollektiv

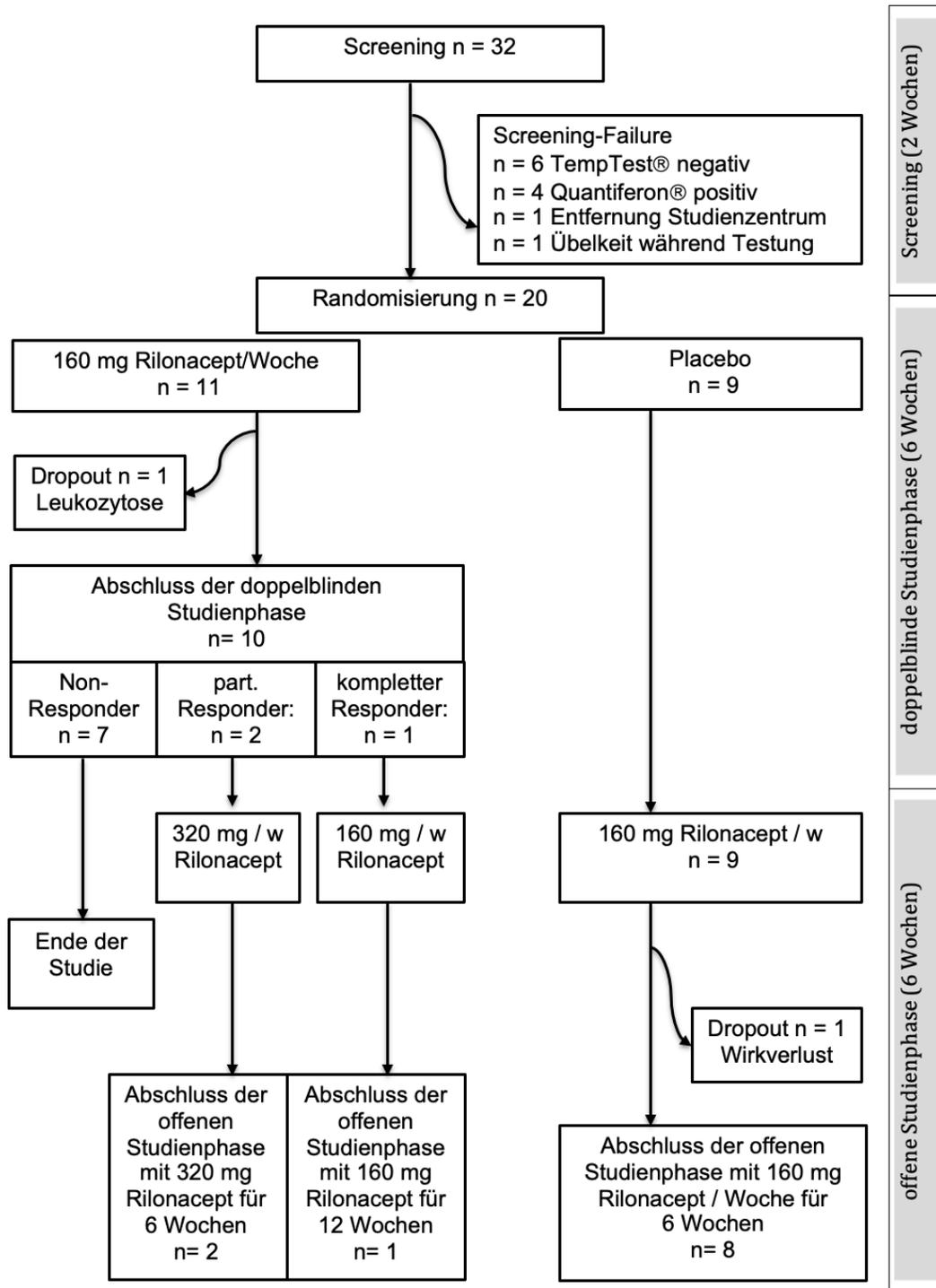
##### Rekrutierung

Die Studienrekrutierung fand durch direkte Kontaktaufnahme innerhalb der Urtikaria-Sprechstunde der Dermatologischen Klinik der Charité und der Universitätsklinik Mainz statt. Insgesamt wurden 32 Patient\*innen mit KU zu dem Screening-Visit in die Studienzentren eingeladen. Nach Überprüfen der Ein- und Ausschlusskriterien konnte am 19.02.2015 der erste Patient in die Studie aufgenommen werden. Insgesamt wurden 20 Patient\*innen, 13 Frauen und 7 Männer im Alter zwischen 21 und 72 Jahren in die Studie eingeschlossen. (Tab. 4) Das mittlere Alter dieser Patient\*innen betrug 45,5 Jahre. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 156,2 Monaten (Median: 70,5 Monate). Die Körpergröße betrug im Mittel 170,8 cm, das Körpergewicht 80,5 kg, der durchschnittliche BMI lag bei 27,4 kg/m<sup>2</sup>. Die 12 Screening-Failures hatten folgenden Ursachen: n = 6 negativer TempTest3®; n = 4 positiver Quantiferon®-Test; n = 1 Übelkeit während der Testung; n = 1 Entfernung zum Studienort.

<b>eingeschlossene Patient*innen (n = 20)</b>	
<b>Geschlecht</b>	
männlich	7 (35 %)
weiblich	13 (65 %)
<b>Alter (Jahre)</b>	
Mittelwert	45,55
Median	48,5
SD	±14,24
Range	51
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,54 (±4,9)
<b>CTT V2 (°C)</b>	19,5 (±5,2)
<b>Dauer der KU (Monate)</b>	156 (±167,9)

**Tabelle 4:** V2 Informationen der "intention-to-treat" Population. Angaben sind n (%) für Geschlecht, Alter mit Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD) und Range, oder Mittelwert (Standardabweichung) für BMI, CTT V2 und Dauer der KU. Abkürzungen: CTT = critical temperature threshold, Schwellenwert für die Provokation mit TempTest3®; KU = Kälteurtikaria; BMI = Body Mass Index

Zwei Patient\*innen schieden vor dem regelrechten Studienabschluss aus (n = 1 Leukozytose unter Rilonacept in der doppelblinden Studienphase. / n = 1 Wirksamkeitsverlust in der offenen Studienphase). (**Abb.11**) Der letzte Patient war am 14.03.2018 zu V9 terminiert.



**Abbildung 11: Patient\*innenfluss**

### 3.2. Ergebnisse der doppelblinden Studienphase

#### Demographische Daten der doppelblinde Studienphase

Insgesamt schlossen 19 Patient\*innen den ersten Abschnitt der Studie protokollgemäß ab. (Tab. 5)

	Placebo (n = 9)	Rilonacept 160 mg (n = 10)
<b>Geschlecht</b>		
männlich	5 (56 %)	1 (10 %)
weiblich	4 (44 %)	9 (90 %)
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert	39,1	48,5
Median	34	48,5
SD	±12,17	±14,11
Range	34	51
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,3 (±5,4)	26,9 (±4,8)
<b>CTT V2 (°C)</b>	20,22 (±5,3)	17,33 (±6,2)
<b>Dauer der KU (Monate)</b>	84,3 (±167,7)	212,5 (±158,1)

**Tabelle 5:** Ende der doppelblinden Studienphase: Angaben sind n (%) für Geschlecht, Alter mit Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD) und Range, oder Mittelwert (Standardabweichung) für BMI, CTT V2 und Dauer der KU. Abkürzungen: CTT = critical temperature threshold, Schwellenwert für die Provokation mit TempTest3®; KU = Kälteurtikaria; BMI = Body Mass Index

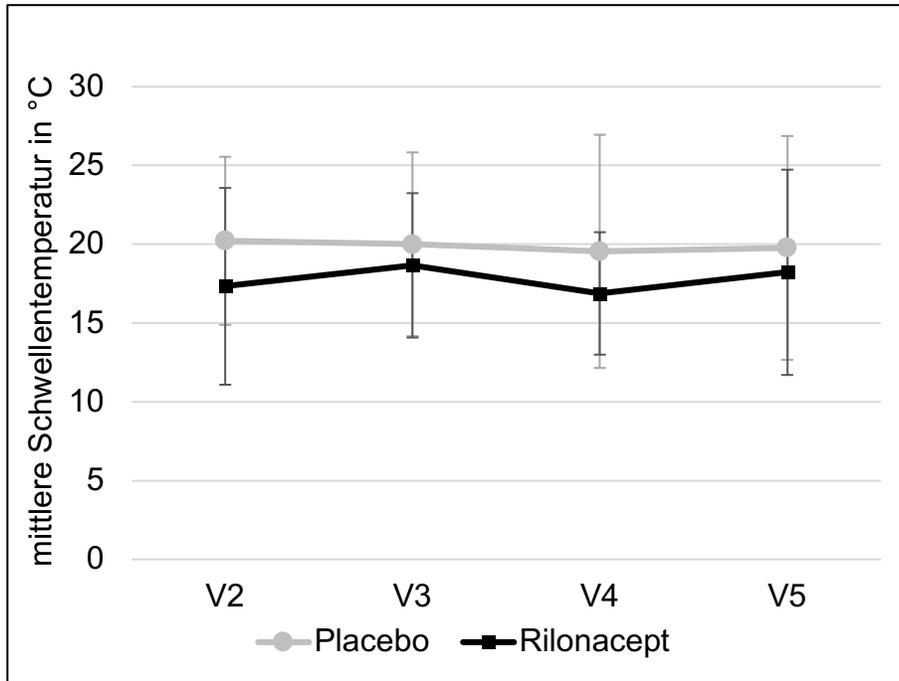
Bei allen eingeschlossenen Patient\*innen lag zur V2 die mittels TempTest3® bestimmte mittlere Schwellentemperatur bei 18,78 °C (± 5,826, Median: 17 °C, Minimum: 8 °C, Maximum: 26 °C, n = 18). Ein Patient reagierte bei der Bestimmung der Schwellentemperatur mittels TempTest3® nicht mit Quaddeln. Bei Testungen mittels TempTest4®, bei welchen alle Patient\*innen (n = 19) mit Quaddeln reagierten, lag die mittlere Schwellentemperatur zur V2 bei 18,26 °C (±6,55). Bei V2 lag die mittlere Schwellenzeit bei 83 sek (±48,1) (Median: 90 sek, Minimum: 30 sek, Maximum: 210 sek, n = 18). Da dieser Wert nur mittels TempTest3® bestimmt werden konnte, reagiert auch bei dieser Testung ein Patient nicht. Der durchschnittliche ACUSI-Wert aller Studienteilnehmer\*innen (n =19) lag zum Zeitpunkt V2 bei 9,3 (±1,72). Die Analyse der

ACUSI-Fragebögen ergab, dass bei Studienbeginn die KU bei 3 der 19 Patient\*innen (16%) leicht (4–7 Punkte) ausgeprägt war. 13 Patient\*innen (68%) zeigten eine „mittlere“ Ausprägung mit 8–11 Punkten und 3 Fälle (16%) waren als „schwer“ (12–15 Punkte) einzustufen. Der DLQI-Summenscore lag bei Studienbeginn im Mittel bei 9,94 ( $\pm 7,15$ ) und bedeutete bei den Studienteilnehmer\*innen einen durchschnittlich gerade noch moderaten Einfluss der KU auf die Lebensqualität. Über die Hälfte der Studienteilnehmer\*innen (52,5%) bewerteten die Einschränkung ihrer Lebensqualität bei Studienbeginn als stark oder sehr stark. Jedoch sahen auch zwei Patient\*innen keine Einschränkung ihrer Lebensqualität durch ihre Erkrankung.

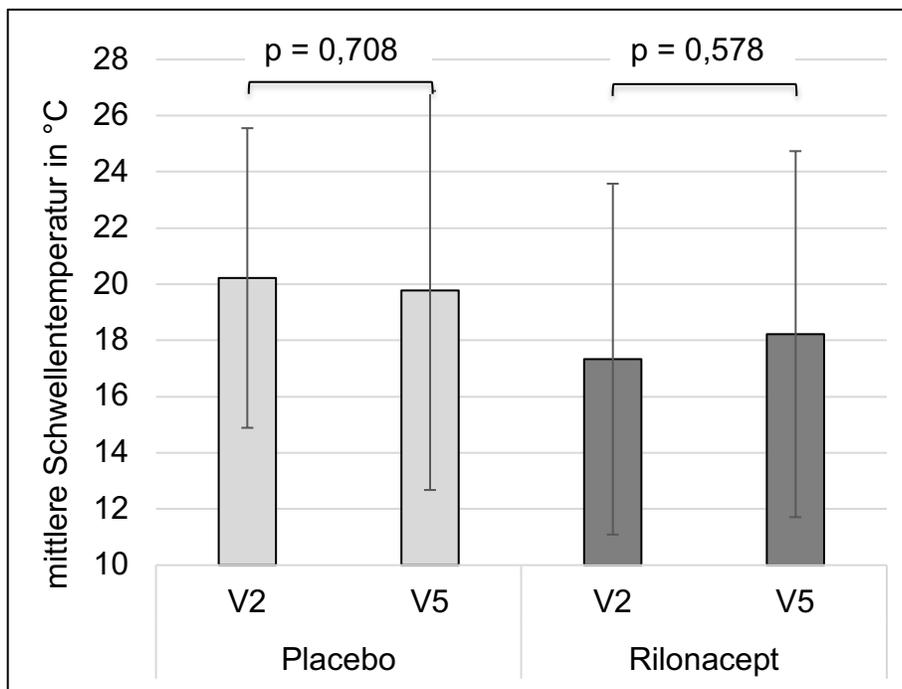
### 3.2.1. Schwellentemperatur

#### TempTest3®

Vor Beginn der Therapie bei V2 lag der Mittelwert der Schwellentemperatur in der Rilonaccept-Gruppe bei 17,33 °C ( $\pm 6,24$ ) und in der Placebo-Gruppe bei 20,22 °C ( $\pm 5,3$ ). Während der 6-wöchigen Behandlungszeit zeigte sich der in **Abb. 12** dargestellte Verlauf der mittleren Schwellentemperatur beider Studienarme. Am Ende dieser doppelblinden Studienphase (V5) ergab sich eine mittlere Schwellentemperatur von 18,22 °C ( $\pm 6,51$ ) in dem mit 160 mg Rilonaccept behandeltem Studienarm. Die mittlere Schwellentemperatur stieg in der Rilonaccept-Gruppe (n = 9) um +0,89 °C ( $\pm 4,6$ ) an (p = 0,578). (**Abb. 13**) In der mit Placebo behandelten Gruppe wurde an V5 eine mittlere Schwellentemperatur von 19,77 °C ( $\pm 7,1$ ) bestimmt. Die mittlere Schwellentemperatur sinkt um -0,44 °C ( $\pm 3,43$ ) in der Kontrollgruppe an (p = 0,708). Die Veränderungen der Schwellentemperatur zwischen der Rilonaccept- und der Placebo-Gruppe waren zwischen V2 und V5 nicht signifikant (p = 0,274).



**Abbildung 12:** Verlauf der mittleren CTT in °C mit Standardabweichung im Studienverlauf unter 160 mg Rilonacept und Placebo im Vergleich

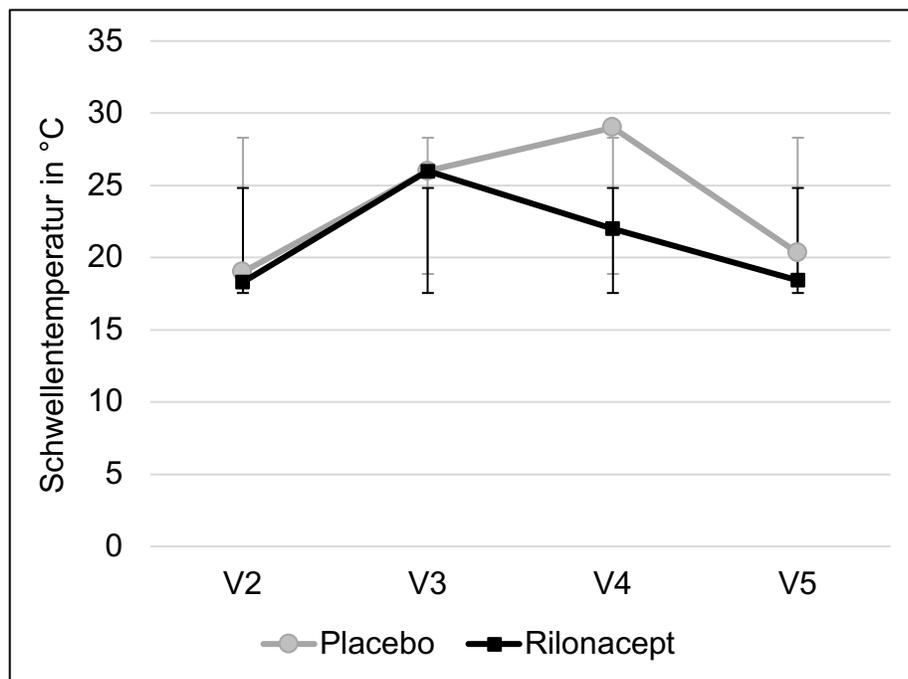


**Abbildung 13:** Mittelwerte und Standardabweichungen der CTT in °C und Signifikanzen für den Vergleich von V2 und V5

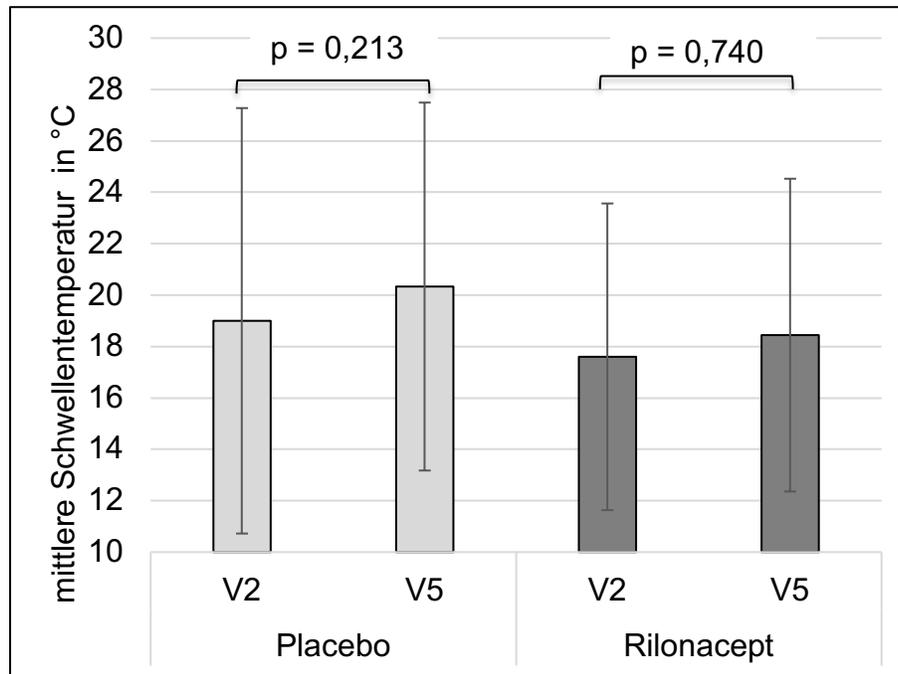
## TempTest4®

Vor Beginn der Therapie bei V2 lag der Mittelwert der Schwellentemperatur in der Rilonacept-Gruppe bei 17,6 °C ( $\pm 5,97$ ) und in der Placebo-Gruppe bei 19 °C ( $\pm 7,43$ ). Während der 6-wöchigen Behandlungszeit zeigte sich der in **Abb. 14** dargestellte Verlauf der mittleren Schwellentemperatur beider Studienarme. Am Ende dieser doppelblinden Studienphase (V5) ergab sich eine mittlere Schwellentemperatur von 18,44 °C ( $\pm 6,09$ ) in dem mit 160 mg Rilonacept behandeltem Studienarm. Die mittlere Schwellentemperatur stieg in der Rilonacept-Gruppe um +0,44 °C ( $\pm 3,88$ ) an. ( $p = 0,740$ ) (**Abb. 15**)

In der mit Placebo behandelten Gruppe wurde an V5 eine mittlere Schwellentemperatur von 19,77 °C ( $\pm 7,1$ ) bestimmt. Die mittlere Schwellentemperatur stieg um +1,33 °C ( $\pm 2,96$ ) in der Kontrollgruppe an ( $p = 0,213$ ). Die Veränderungen der Schwellentemperatur zwischen der Rilonacept- und der Placebo-Gruppe waren zwischen V2 und V5 nicht signifikant ( $p = 0,274$ ).

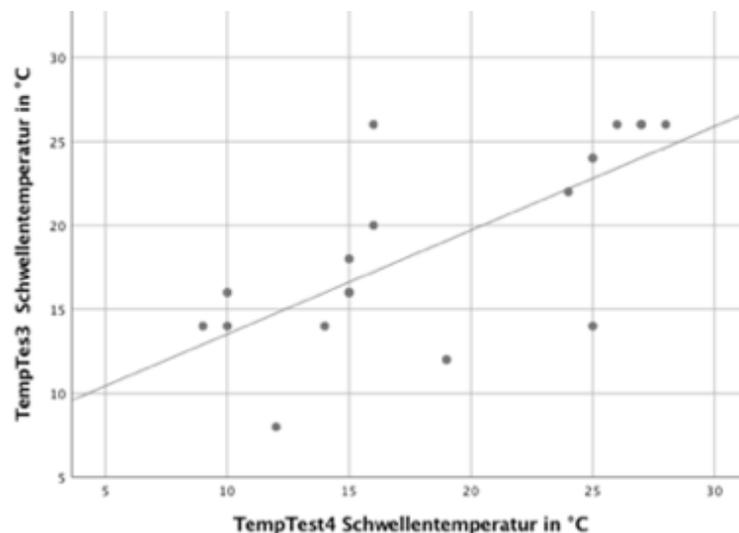


**Abbildung 14:** Verlauf der Schwellentemperatur beider Studienarme im Vergleich mit Standard-Abweichungen gemäß TempTest4®



**Abbildung 15:** Änderung der Schwellentemperatur im Vergleich bei TempTest4®

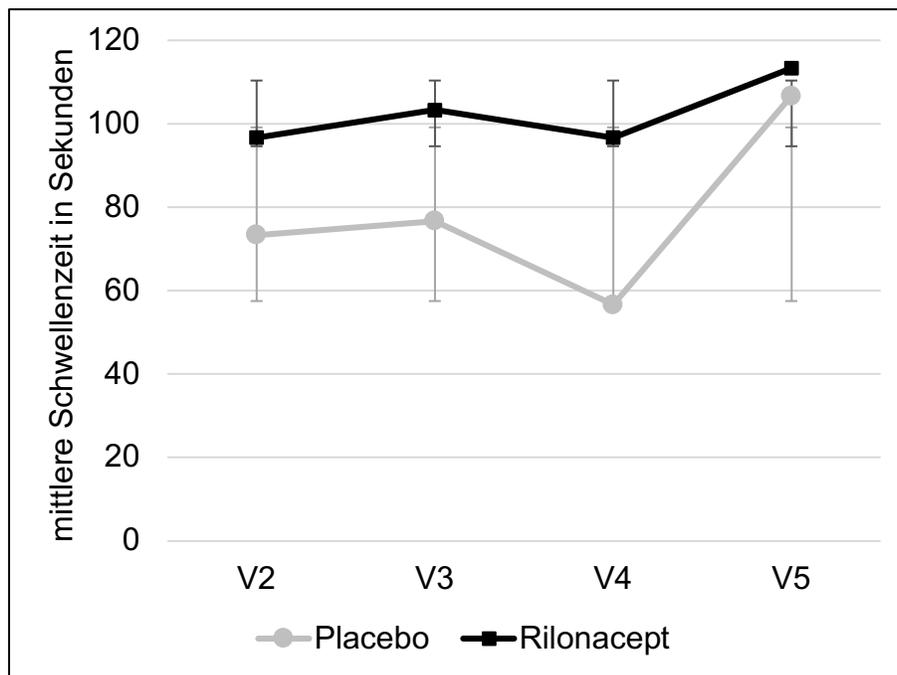
Man konnte beobachten, dass sich zudem bei manchen Patient\*innen die gemessene Schwellentemperatur zwischen beiden Geräten deutlich unterschieden. Im Korrelationstest zeigte sich mit  $r = 0,706$  eine starke Korrelation der Ergebnisse beider TempTest®-Geräte. ( $p = 0,001$ ) Das Streudiagramm in **Abb.17** zeigt bei V2 gemessenen Temperaturen.



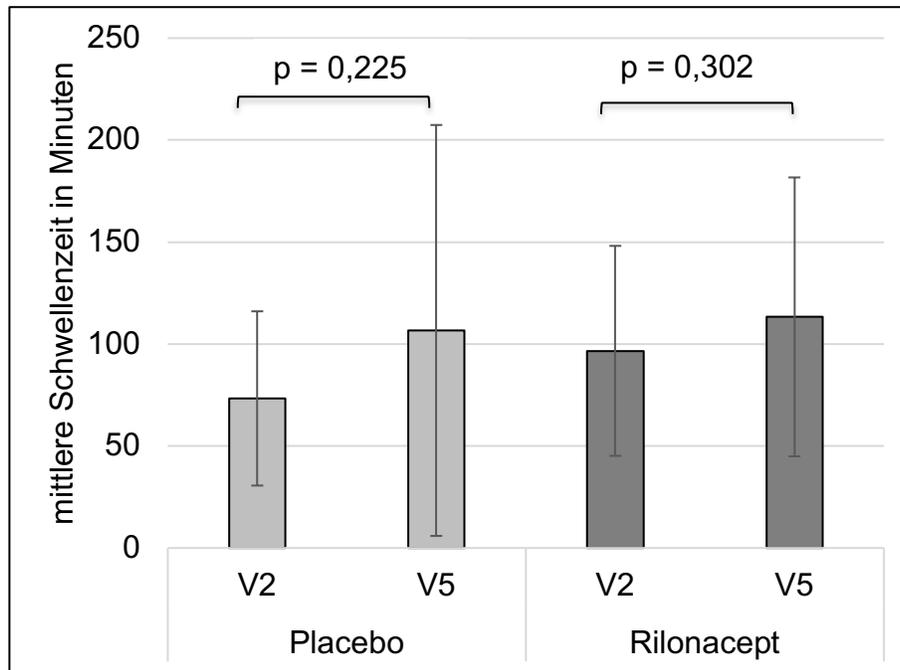
**Abbildung 16:** Korrelation der Schwellentemperaturmessung beider TempTest®-Geräte bei V2

### 3.2.2. Schwellenzeit

Vor Beginn der Therapie bei V2 lag der Mittelwert der Schwellenzeit in der Riloncept-Gruppe bei 96,67 sek ( $\pm 51,5$ ) und in der Placebo-Gruppe bei 73,33 sek ( $\pm 42,72$ ). Während der 6-wöchigen Behandlungszeit zeigte sich der in **Abb. 17** dargestellte Verlauf der mittleren Schwellenzeit beider Studienarme. Am Ende dieser doppelblinden Studienphase (V5) ergab sich eine mittlere Schwellenzeit von 113,33 sek ( $\pm 68,4$ ) in dem mit 160 mg Riloncept behandeltem Studienarm. Die mittlere Schwellenzeit stieg in der Riloncept-Gruppe um 16,66 sek ( $\pm 45,3$ ) an ( $p = 0,302$ ). (**Abb. 18**) In der mit Placebo behandelten Gruppe wurde an V5 eine mittlere Schwellenzeit von 106,7 sek ( $\pm 100,7$ ) bestimmt. Die mittlere Schwellenzeit stieg um +37,5 sek ( $\pm 79,8$ ) in der Kontrollgruppe an ( $p = 0,225$ ). Die Änderungen der Schwellentemperatur zwischen der Riloncept- und der Placebo-Gruppe waren zwischen V2 und V5 nicht signifikant ( $p = 0,511$ ).



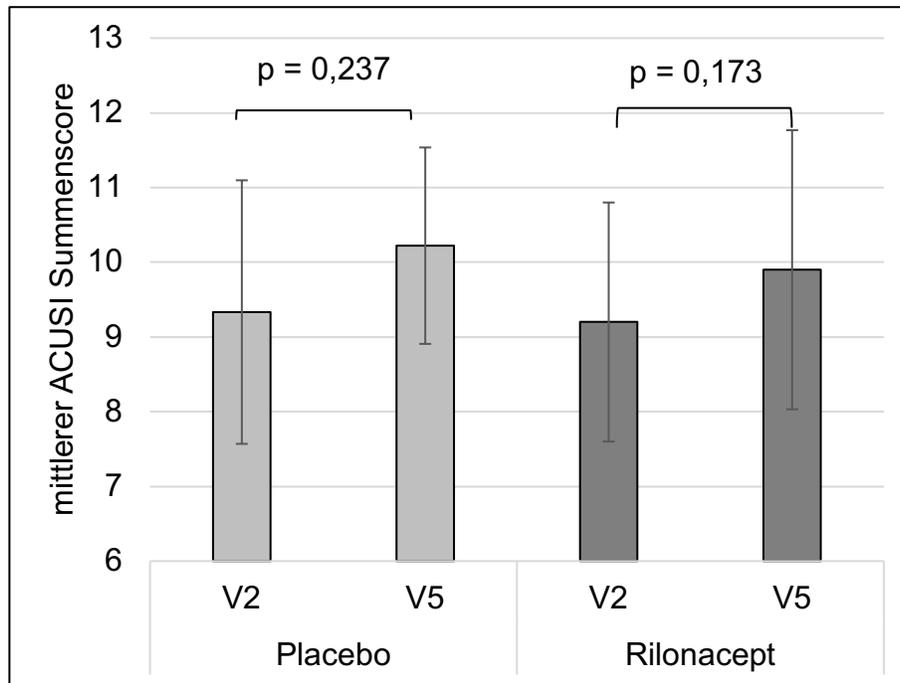
**Abbildung 17:** Verlauf der Schwellenzeit im Vergleich beider Studienarme



**Abbildung 18:** Mittelwerte und Standardabweichungen der CSTT in Sekunden und Signifikanzen für den Vergleich zur V2 mit TempTest3®

### 3.2.3. Auswirkung auf die Krankheitsschwere mittels ACUSI

Der mittlere ACUSI-Score aller mit Riloncept behandelten Patient\*innen lag bei V2 bei 9,2 ( $\pm 1,69$ ) und bei der Placebo-Gruppe bei 9,33 ( $\pm 1,87$ ). Nach der 6-wöchigen Therapie mit Riloncept zeigte sich zum Zeitpunkt der Entblindung bei V5 ein Mittelwert von 9,9 ( $\pm 1,97$ ). Dieser Veränderung des Scores um 0,7 ( $\pm 1,49$ ) war mit  $p = 0,173$  nicht signifikant. In der Placebo-Gruppe zeigte sich an V5 ein Score von 10,22 ( $\pm 1,39$ ). Diese Veränderung um 0,89 ( $\pm 2,09$ ) war mit  $p = 0,237$  nicht signifikant. (**Abb. 19**)

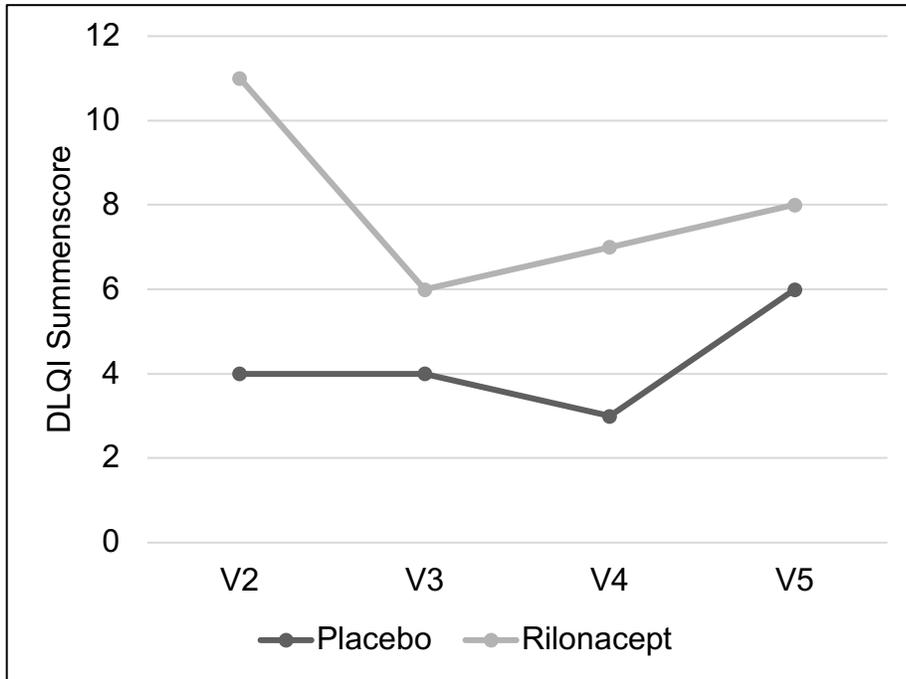


**Abbildung 19:** ACUSI im Vergleich V5 zu V2

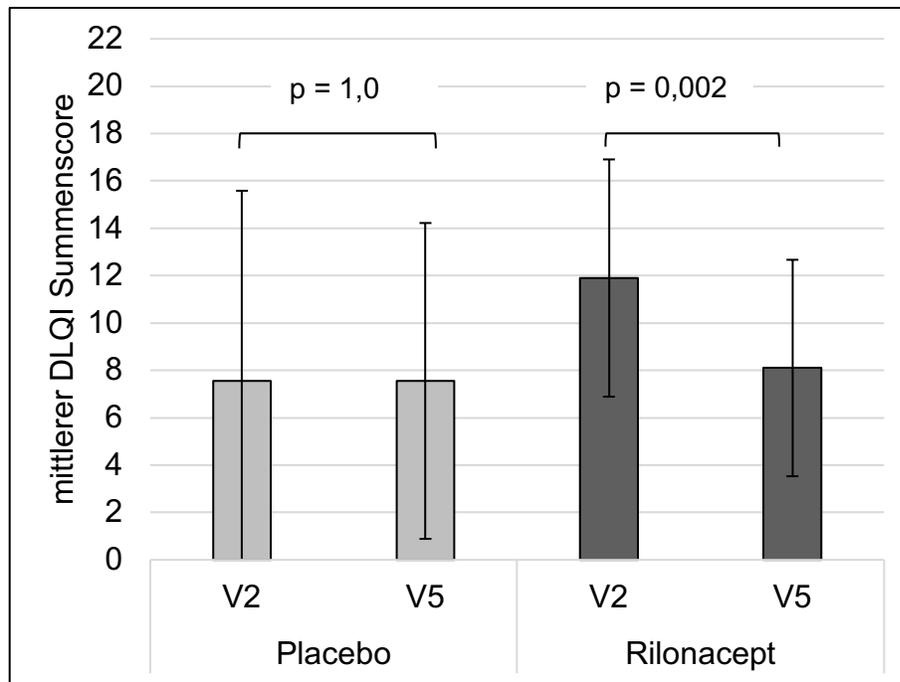
### 3.2.4. Auswirkung auf die Lebensqualität mittels DLQI

#### DLQI-Summenscore

In der Rilonacept-Gruppe lag der Mittelwert des DLQI-Scores bei V2 bei 11,9 Punkten ( $\pm 5,28$ ). Bis V5 sank dieser um 3,8 Punkte ( $\pm 2,7$ ) auf 8,1 Punkte ( $\pm 4,818$ ). In der Placebo-Kontrollgruppe lag der mittlere Punktwert bei V2 bei 7,56 Punkten ( $\pm 8,526$ ). Bis V5 blieb der Score im Placebo-Arm unverändert bei 7,56 Punkten ( $\pm 7,073$ ) ( $p = 1,0$ ). Den Verlauf der Mittelwerte beider Studienarme sind der **Abb. 20** zu entnehmen. Diese Änderung der Lebensqualität unter der Behandlung mit Rilonacept ist im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit  $p = 0,002$  signifikant. (**Abb. 21**)



**Abbildung 20:** Mittelwert der DLQI-Summenscores der jeweiligen Studienarme über die Studienzeit



**Abbildung 21:** DLQI im Vergleich V2 zu V5

### Auswertungen einzelner Fragen

Bei der Subanalyse der einzelnen DLQI-Fragen konnten 3 Hauptthemengebiete herausgearbeitet werden. Unter Riloncept verbesserte sich die Funktionsfähigkeit beim Einkaufen/Garten von 1,9 Punkten ( $\pm 1,101$ ) bei V2 zu 1,1 Punkten ( $\pm 1,197$ ) an V5. Diese Veränderung war mit  $p = 0,011$  signifikant. Auch in Bezug auf sportliche Aktivitäten zeigte die Behandlung mit Riloncept von 2,0 Punkten ( $\pm 1,155$ ) auf 1,3 Punkten ( $\pm 1,16$ ) eine mit  $p = 0,01$  signifikante Besserung. Ebenfalls zeigte sich eine mit  $p = 0,037$  signifikante Verbesserung bei der Auswahl der Kleidung, in diesem Bereich kam es zu einer Änderung von 2,4 Punkten ( $\pm 0,966$ ) zu 2,0 Punkten ( $\pm 0,816$ ).

### 3.3. Ergebnisse der offenen Studienphase

#### 3.3.1. alle Patient\*innen der offenen Studienphase

Nach Ablauf der ersten, doppelblinden Studienphase wurden Patient\*innen, welche zwischen V2 und V5 Placebo erhielten, oder auf 160 mg Rilonacept s.c. mit einem partiellen oder kompletten Ansprechen reagiert hatten, der zweiten, offenen Studienphase zugeführt. So wurde ein Kollektiv von 12 Patient\*innen gebildet. (Tab.6)

alle Patient*innen (n=12)	
<b>Geschlecht</b>	
männlich	6 (50 %)
weiblich	6 (50 %)
<b>Alter (Jahre)</b>	
Mittelwert	44,08
Median	47
SD	±14,63
Range	48
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,6 (±5,2)
<b>CTT V2 (°C)</b>	19 (±6,4)
<b>Dauer der KU (Monate)</b>	113 (±158,2)

**Tabelle 6:** Ende der offenen Studienphase: deskriptive Statistik der demographischen Daten offenen Studienphase: Angaben sind n (%) für Geschlecht, Alter mit Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD) und Range, oder Mittelwert (Standardabweichung) für BMI, CTT V2 und Dauer der KU. Abkürzungen: CTT = critical temperature threshold, Schwellenwert für die Provokation mit TempTest3®; KU = Kälteurtikaria; BMI = Body Mass Index

Während der offenen Studienphase sank der Mittelwert der mittels TempTest3® gemessenen Schwellentemperatur von 19,0 °C (±7,17) bei V5 auf 18,0 °C (±7,18) zum Ende der Studie (V8). Diese Änderung um 1 °C (±1,45) war mit  $p = 0,453$  nicht signifikant. Der Mittelwert der mittels TempTest4® gemessenen Schwellentemperatur sank von 20,33 °C (±7,16) bei V5 auf 19,38 °C (±7,6) bei V8. Diese Änderung um -0,63 °C (±1,56) war mit

p = 0,305 nicht signifikant. Der direkte Vergleich der Mittelwerte zwischen V2 und V8 zeigte trotz einer Differenz von + 1,50 °C (±3,2) mit p = 0,227 ebenfalls kein signifikantes Ergebnis. Während der offenen Studienphase sank der Mittelwert die Schwellenzeit von 78 sek (±60) bei V2 auf 120 sek (±101) zum Ende der Studie bei V8. Diese Änderung war mit p = 1,0 nicht signifikant. Auch in der offenen Studienphase konnte bei den anfänglich mit Placebo behandelten Patient\*innen (n = 12) unter der Therapie mit Rilonacept keine signifikante Änderung des ACUSI-Summscores erreicht werden. Mit p = 0,7 änderte der Score sich im Mittel um -1 Pkt (±1,69) von 8,64 Pkt (±1,57) bei V5 zu 8,91 Pkt (±2,47) bei V8. Bei diesen sank der Mittelwert des DLQI-Summscores in der offenen Studienphase von 6,09 Pkt (±6,44) bei V2 auf 5,73 Pkt (±6,87) am Ende der Studie bei V8. Diese Änderung war mit p = 0,807 nicht signifikant. Innerhalb der offenen Studienphase konnten bei allen betrachteten Parametern keine signifikante Änderung gefunden werden. **(Tab.7)**

n =12	V2	V8	Signifikanz
TempTest3®	19 °C (±16,34)	18 °C (±7,18)	p = 0,453
TempTest4®	20,33 °C (±7,16)	19,38 °C (±7,6)	p = 0,305
Schwellenzeit	78 sek (±60)	120 sek (±101)	p = 1,0
ACUSI	8,64 Pkt (±1,57)	8,91 Pkt (±2,47)	p = 0,7
DLQI	6,09 Pkt (±6,44)	5,73 Pkt (±6,87)	p = 0,807

**Tabelle 7:** Ergebnisse der offenen Studienphase (n=12)

### 3.3.2. Responder der offenen Studienphase

In die offene Studienphase wurden alle Patient\*innen aus der doppelblinden Studienphase übernommen, welche im ersten Studienabschnitt auf die Behandlung mit Rilonacept durch Sinken der Schwellentemperatur > 4°C reagiert haben, überführt. Nach Entblindung entwickelte sich so ein Kollektiv aus 3 Patient\*innen, welche mit Rilonacept weiter behandelt wurden (n = 2 partielle Responder mit 320mg Rilonacept / Woche ; n = 1 kompletter Responder mit 160mg Rilonacept / Woche) . **(Tab.10)**

<b>Rilonacept (n=3)</b>	
<b>Geschlecht</b>	
männlich	1 (33 %)
weiblich	2 (66 %)
<b>Alter (Jahre)</b>	
Mittelwert	59
Median	56
SD	±11,78
Range	56
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25 (±4,5)
<b>CTT V2 (°C)</b>	17 (±12,73)
<b>Dauer der KU (Monate)</b>	200 (±100,6)

**Tabelle 8:** deskriptive Statistik der demographischen Daten der partiellen Responder: Angaben sind n (%) für Geschlecht, Alter mit Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD) und Range, oder Mittelwert (Standardabweichung) für BMI, CTT V2 und Dauer der KU. Abkürzungen: CTT = critical temperature threshold, Schwellenwert für die Provokation mit TempTest3®; KU = Kälteurtikaria; BMI = Body Mass Index

Innerhalb der Gruppe der Responder (n = 3) konnte in Bezug auf die Schwellentemperatur, der durch den TempTest3® bestimmt wurde keine signifikante Änderung durch Verdoppeln der Rilonacept Dosis auf 320 mg s.c. erzielt werden. Bei V2 zeigten die Responder eine mittlere CTT von 17 °C (±12,73), bei der Entblindung bei V5 lag diese bei 15 °C (±12,73) und stieg zu V8 auf 19 °C (±7,07). Der direkte Vergleich der Mittelwerte zwischen V2 und V8 zeigt trotz einer Differenz von – 1,75 °C (±3,62) mit p = 0,213 kein signifikantes Ergebnis. Bei der Änderung der mittleren CTT von V2 zu V5 um -2 °C (±0) konnte wegen der

Standardabweichung = 0 keine Signifikanz errechnet werden. Im weiteren Verlauf von V5 bis V8 stieg die mittlere Schwellentemperatur um 4 °C ( $\pm 5,66$ ) auf 19 °C ( $\pm 7,07$ ) an ( $p = 0,5$ ). Es ergab sich somit keine signifikante Änderung der Schwellentemperatur unter den Responder im kompletten Studienverlauf von V2 zu V8 ( $p = 0,368$ ).

Auch mit dem TempTest4® konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden. Mit ihm konnte eine mittlere Schwellentemperatur von 19,0 °C ( $\pm 6,56$ ) bei V2 bei den Respondern bestimmt werden. Zum Zeitpunkt der Entblindung bei V5 lag diese bei 18 °C ( $\pm 11,31$ ). Diese Differenz der Mittelwerte von -0,5 °C ( $\pm 2,121$ ) war mit  $p = 0,795$  nicht signifikant. Im Verlauf von V5 zu V8 stieg die mittlere Schwellentemperatur um 2 °C ( $\pm 1,41$ ) ( $p = 0,295$ ) auf 20 °C ( $\pm 9,9$ ) an. Es konnte keine signifikante Änderung der Schwellentemperatur unter den Respondern im kompletten Studienverlauf von V2 bis V8 gezeigt werden ( $p = 0,156$ ). Innerhalb der kleinen Gruppe der Responder ( $n = 3$ ) konnten bei Betrachtung der Schwellenzeit keine signifikante Änderung durch Verdoppeln der Rilonaceptdosis auf 320 mg s.c. erzielt werden ( $p = 0,368$ ). Sowohl bei V2 als auch bei V5 sowie am Ende der Studie bei V8 lag die CSTT bei 120 sek ( $\pm 127,3$ ) ( $p = 1,0$ ). In der Gruppe der Responder veränderte sich der mittlere ACUSI Score von 7,76 ( $\pm 0,577$ ) bei V2, zu 8,67 ( $\pm 1,15$ ) an V5 und 8,0 ( $\pm 2$ ) an V8. Die Änderung im Studienverlauf von V2 über V5 zu V8 war mit  $p = 0,607$  nicht signifikant. Unter den Respondern zeigte sich ein Absinken des mittleren DLQI Summenscores im Studienverlauf. Bei V2 lag dieser bei 6,33 Punkten ( $\pm 2,08$ ), zu V5 bei 4 Punkten ( $\pm 3,61$ ) und zum Studienende an V8 bei 2 Punkten  $\pm 2,65$ . Diese Änderung über den zeitlichen Verlauf war jedoch mit  $p = 0,06$  nicht signifikant. Innerhalb der kleinen Gruppe der Responder konnten bei allen betrachteten Parametern keine signifikante Änderung gezeigt werden. **(Tab. 9)**

n = 3	V2	V5	V8	Signifikanz
TempTest3®	17 °C ( $\pm 12,73$ )	15 °C ( $\pm 12,73$ )	19 °C ( $\pm 7,07$ )	$p = 0,368$
TempTest4®	19,0 °C ( $\pm 6,56$ )	18,0 °C ( $\pm 11,31$ )	20,0 °C ( $\pm 9,9$ )	$p = 0,156$
Schwellenzeit	120 sek ( $\pm 127,3$ )	120 sek ( $\pm 127,3$ )	120 sek ( $\pm 127,3$ )	$p = 1,0$
ACUSI	7,76 Pkt ( $\pm 0,577$ )	8,67 Pkt ( $\pm 1,15$ )	8,0 Pkt ( $\pm 2$ )	$p = 0,607$
DLQI	6,33 Pkt ( $\pm 2,08$ )	4 Pkt ( $\pm 3,61$ )	2 Pkt ( $\pm 2,65$ )	$p = 0,06$

**Tabelle 9:** Ergebnisse der Responder während der offenen Studienphase (n=3)

### 3.4. Mastzellmediatoren

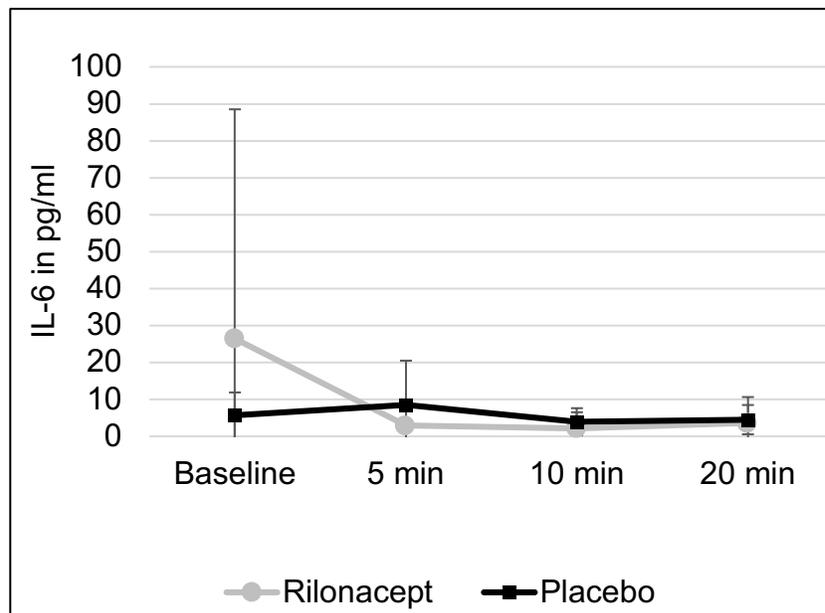
Während der Kaltwasserprovokation an V5 und V8 wurden Blutproben vor dem Kaltwasserbad (Baseline), 5 min, 10 min und 20 min nach Kaltwasserprovokation aus dem venösen Abfluss der untersuchten Hand abgenommen. Die Mastzellmediatoren IL-1-Rezeptorantikörper (IL-1ra), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-18 (IL-18) und Hitzeschockprotein70 (HSP70) wurden anschließend quantitativ bestimmt und beide Studienarme miteinander verglichen. **(Abb.23 - 25)** Die dargestellten Ergebnisse sind mit Gewinnung von Proben während der doppelblinden Studienphase entstanden. In diesem zweiten Studienabschnitt waren die Gruppen mit zwei bis drei Patient\*innen zu klein, um eine adäquate Aussage treffen zu können.

#### IL-1ra

Der IL-1-Rezeptorantikörper wurde bei lediglich einer Probe oberhalb der Nachweisgrenze bestimmt. Dies geschah zur Baseline (Minute 0) des 1. Kältewasserbads nach 6-wöchiger Behandlung mit Rilonacept zu V5.

## Interleukin-6 (IL-6)

In der Rilonacept-Gruppe (n = 7) lag die mittlere IL-6- Konzentration vor der Kaltwasserprovokation (Baseline) bei 26,42 pg/ml ( $\pm 62,1$ ). Direkt nach der Provokation konnten 2,91 pg/ml ( $\pm 6,59$ ) detektiert werden. Während Minute 10 wurden durchschnittlich 2,15 pg/ml ( $\pm 4,38$ ) und bei Minute 20 im Schnitt 3,56 pg/ml ( $\pm 7,08$ ) gemessen. In der Placebo-Kontrollgruppe (n = 6) lag die mittlere IL-6 Konzentration bei Baseline bei 5,63 pg/ml ( $\pm 6,26$ ) (n = 5) und direkt nach der Provokation konnten 8,52 pg/ml ( $\pm 11,97$ ) (n = 4), detektiert werden. Während Minute 10 wurden durchschnittlich 3,95 pg/ml ( $\pm 3,68$ ) (n = 6) und bei Minute 20 im Schnitt 4,53 pg/ml ( $\pm 3,96$ ) (n = 6) gemessen.

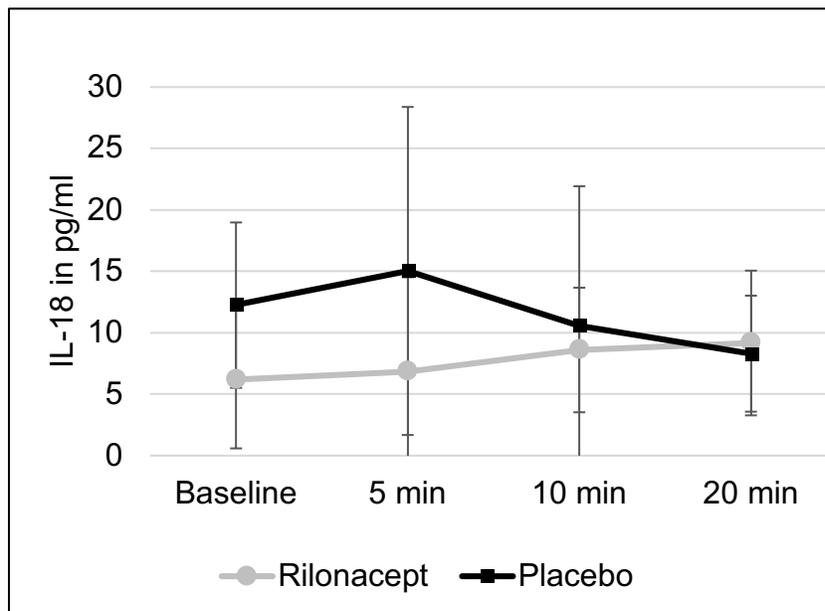


**Abbildung 22:** Kaltwasserbad bei V5: Verlauf der mittleren IL-6 Konzentration in pg/ml von Baseline (vor Kaltwasserprovokation), 5 min, 10 min und 20 min nach Kaltwasserprovokation im Vergleich der beiden Studienarme unter 160 mg Rilonacept und Placebo

Die gemessenen IL-6-Konzentrationen im Vergleich beider Gruppen waren zu den Zeitpunkten vor Provokation ( $p = 0,240$ ), 5 min nach Provokation ( $p = 0,167$ ) nach 10 min ( $p = 0,222$ ) und nach 20 min ( $p = 0,387$ ) nicht signifikant.

### Interleukin-18 (IL-18)

In der Riloncept-Gruppe (n = 7) lag die mittlere IL-18-Konzentration vor der Kaltwasserprovokation (Baseline) bei 6,19 pg/ml ( $\pm 5,6$ ). Direkt nach der Provokation konnten 6,84 pg/ml ( $\pm 7,68$ ) detektiert werden. Während Minute 10 wurden durchschnittlich 8,6 pg/ml ( $\pm 5,07$ ) und bei Minute 20 im Schnitt 9,17 pg/ml ( $\pm 5,89$ ) gemessen. In der Placebo-Kontrollgruppe (n = 6) lag die mittlere IL-18-Konzentration bei Baseline bei 12,25 pg/ml ( $\pm 6,73$ ) und direkt nach der Provokation konnten 15,03 pg/ml ( $\pm 13,35$ ) (n = 4) detektiert werden. Während Minute 10 wurden durchschnittlich 10,54 pg/ml ( $\pm 11,39$ ) (n = 6) und bei Minute 20 im Schnitt 8,3  $\pm$  pg/ml ( $\pm 4,72$ ) (n = 5) gemessen.

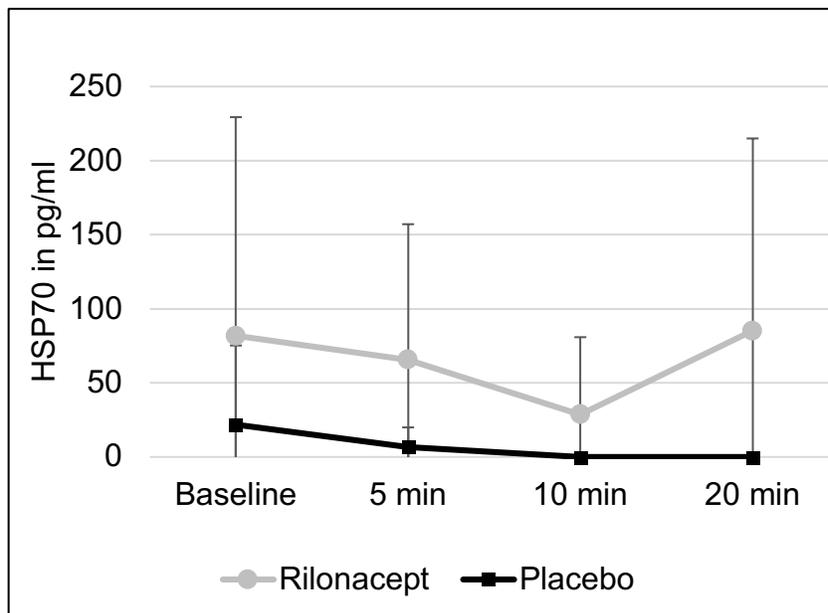


**Abbildung 23:** Kaltwasserbad bei V5: Verlauf der mittleren IL-18 Konzentration in pg/ml von Baseline (vor Kaltwasserprovokation), 5 min, 10 min und 20 min nach Kaltwasserprovokation im Vergleich der beiden Studienarme unter 160 mg Riloncept und Placebo.

Die gemessenen IL-18-Konzentrationen im Vergleich beider Gruppen waren zu den Zeitpunkten vor Provokation ( $p = 0,052$ ), 5 min nach Provokation ( $p = 0,111$ ) nach 10 min ( $p = 0,346$ ) und nach 20 min ( $p = 0,397$ ) nicht signifikant.

### Hitzeschockprotein 70 (HSP70)

In der Riloncept-Gruppe (n = 7) lag die mittlere HSP70-Konzentration vor der Kaltwasserprovokation (Baseline) bei 81,88 pg/ml ( $\pm 147,54$ ). Direkt nach der Provokation konnten 65,52 pg/ml ( $\pm 91,58$ ) detektiert werden. Während Minute 10 wurden durchschnittlich 28,6 pg/ml ( $\pm 52,24$ ) und bei Minute 20 im Schnitt 85,2 pg/ml ( $\pm 129,77$ ) gemessen. In der Placebo-Kontrollgruppe (n = 6) lag die mittlere HSP70-Konzentration bei Baseline bei 1,81 pg/ml ( $\pm 53,44$ ) und direkt nach der Provokation konnten 6,65 pg/ml ( $\pm 13,3$ ) detektiert werden. Zu den Zeitpunkten 10 min (n = 6) und 20 min (n = 5) konnte bei keinen Patient\*innen der Placebo-Kontrollgruppe HSP70 im Serum nachgewiesen werden.



**Abbildung 24:** Kaltwasserbad bei V5: Verlauf der mittleren HSP70 Konzentration in pg/ml von Baseline (vor Kaltwasserprovokation), 5 min, 10 min und 20 min nach Kaltwasserprovokation im Vergleich der beiden Studienarme unter 160 mg Riloncept und Placebo

Die gemessenen HSP70-Konzentrationen im Vergleich beider Gruppen waren zu den Zeitpunkten vor Provokation ( $p = 0,184$ ), 5 min nach Provokation ( $p = 0,122$ ) nach 10 min ( $p = 0,105$ ) und nach 20 min ( $p = 0,089$ ) nicht signifikant.

### 3.5. Unerwünschte Ereignisse (AE)

Während des gesamten Studienzeitraums traten bei 17 von 20 Patient\*innen insgesamt 67 unerwünschte Ereignisse (AE) auf. Davon trat ein AE in der Screening-Phase auf, 44 wurden in der doppelblinden Studienphase berichtet, 15 unter der Behandlung mit Placebo und 29 unter Rilonacept. Während der offenen Studienphase wurden 22 AEs dokumentiert. 18 unter 160 mg Rilonacept und 4 unter 320 mg Rilonacept. Es gab keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (serious adverse events, SAE), es trat keine Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) auf. Die häufigsten AEs waren Kopfschmerz und Infekte der oberen Atemwege in der Placebogruppe. (**Tab.10**) Leichte Reaktionen an der Injektionsstelle waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die bei der Behandlung mit Rilonacept berichtet wurden. (**Abb. 25**) Sie wurde bei 8 Patient\*innen insgesamt 23-mal unter der Behandlung mit Rilonacept angegeben. Die Patient\*innen berichteten über Rötung/Schwellung/Empfindlichkeitssteigerung zirkulär um die Einstichstelle. Zudem wurden Infekte sowie Kopfschmerzen ebenfalls unter Rilonacept-Therapie beobachtet. (**Tab. 10**)



**Abbildung 25:** Exemplarische Aufnahme einer Einstichstelle 7 Tage nach Injektion von Rilonacept (Bildautorschaft AG Dermatologische Allergologie)

Unerwünschtes Ereignis	Anzahl an unerwünschten Ereignissen (n)			
	Anteil an AE	Placebo	160 mg Rilonacept	320 mg Rilonacept
Reaktion an der Einstichstelle	36,4%	1 (4,2%)	20 (83,3%)	3 (12,5%)
Infektionen (gesamt)	16,7%	4 (36,4%)	7 (63,6%)	-
Infekt oberen Atemwege	10,6%	3 (38%)	4 (36,4%)	-
Harnwegsinfekte	3%	-	2 (100%)	-
Herpes Simplex	3%	1 (50%)	1 (50%)	-
Cephalgie	16,7%	5 (45%)	6 (55%)	-
muskuloskelettale Beschwerden	10,6%	-	6 (86%)	1 (14%)
Fatigue	6,1%	1 (25%)	3 (75%)	-
Schwindel	3%	1 (50%)	1 (50%)	-
GI-Beschwerden	3%	2 (100%)	-	-
Hals-Nasen-Ohren Erkrankungen	3%	2 (100%)	-	-
Leukozytose	1,5%	-	1 (100%)	-
Schub einer atopischen Dermatitis	1,5%	-	1 (100%)	-
Lymphknotenschwellung	1,5%	-	1 (100%)	-

**Tabelle 10:** Darstellung der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (AE- adverse event) in der Studie

### 3.6. Überprüfung der Sicherheit

Insgesamt wurden bei allen Patient\*innen während des Studienzeitraums zweimalig erhöhte CRP-Werte gemessen. Bei einer Studienteilnehmerin trat die CRP-Erhöhung (13,9 mg/l ) im Rahmen eines Harnwegsinfektes unter Therapie mit Rilonacept in der offenen Studienphase bei V6 auf (nach vorheriger Placebo Behandlung in der doppelblinden Studienphase). Nach einer antibiotischen Behandlung klang der Harnwegsinfekt ohne Folgen ab. Der andere Patient zeigte eine CRP-Erhöhung auf 13,4 mg/l unter Rilonacept bei V2 in der doppelblinden Placebo-kontrollierten Studienphase. Diese Erhöhung trat im zeitlichen Zusammenhang mit einer Zahnwurzelentzündung auf, die antibiotisch behandelt wurde und vollständig abklang. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde in keinem der Fälle vermutet. Bei einem Patienten der Rilonacept-Gruppe zeigte sich vor der ersten Medikation an V2 eine Leukozytose. Der Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation war nicht möglich, da der Anstieg der Leukozyten bereits vor Injektion der ersten Rilonacept-Gabe erfolgte. Bei keinem der Patient\*innen wurden bei der Behandlung mit Rilonacept in einfacher oder doppelter Dosis in der körperlichen Untersuchung neue Auffälligkeiten festgestellt. Bereits beim Screening bestehende Befunde zeigten während des Studienablaufs keine Progredienz oder Verschlechterung. Auch die Vitalparameter blieben stets im altersentsprechenden Normalbereich. Auch unter doppelter Standarddosis (320 mg Rilonacept) zeigten sich, abgesehen von den Reaktionen an den Einstichstellen, keine Abweichungen der AE bei den Patient\*innen.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse**

In dieser wissenschaftlichen Arbeit wurden erstmals Patient\*innen mit idiopathischer KU mit dem IL-1-Antagonisten Rilonacept behandelt. Dabei zeigte sich keine signifikante Überlegenheit der Therapie mit 160 mg Rilonacept gegenüber Placebo bei der Abnahme der Provokationsschwelle. Das aus früheren Studien beschriebene Sicherheitsprofil des zu prüfenden Medikamentes konnte durch diese Studie bestätigt werden. Die Behandlung mit Rilonacept 160 mg ist nach aktuellem Stand keine effektive Therapie bei Patient\*innen mit KU. Sie kann passager jedoch zu einer Besserung der Lebensqualität bei KU-Patient\*innen führen. Rilonacept führt wie auch Placebo zu keiner signifikanten Änderung der Mastzellaktivierung. Als signifikante Nebenwirkung wurde lediglich die Reaktion der Einstichstelle ausgemacht. Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen war sonst gleichmäßig auf Verum- und Kontrollgruppe verteilt. Es traten keine SAE/SUSARs auf.

#### **4.1.1. Auswirkung auf die Schwellentemperatur und Schwellenzeit**

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und zum Therapiemonitoring von KU-Patient\*innen gehört die Bestimmung der Provokationsschwelle. Dabei spielen die Schwellentemperatur und die Schwellenzeit eine besondere Rolle. Diese wissenschaftliche Arbeit zeigt, dass es unter Therapie mit Rilonacept zu keiner signifikanten Verringerung der Schwellentemperaturen (CTT) und Erhöhung der Schwellenzeiten (CSTT) im Vergleich zur Placebogabe kam. Viele Arbeiten zeigten jedoch, dass eine Therapie mit nicht-sedierenden Antihistaminika, auch über die Standarddosis hinaus zu einer Änderung der Provokationsschwelle und damit zur Besserung der Symptomatik führt. (3, 84, 85, 91, 129) Unter der Behandlung mit 20 mg Bilastin in Standarddosierung konnte in Studien eine Verringerung der mittleren CTT von 19 °C auf 6 °C erreicht werden. Die CTT verringerte sich somit um 68% und machte 35% der Studienteilnehmer\*innen bei der niedrigsten Provokationstemperatur von 4 °C symptomfrei.(84, 129) Eine Erhöhung der Bilastin-Dosis auf die 4-fache Tagesdosis gemäß der EAACI/GA2LEN/EDF/WAO-Leitlinien erhöhte die

Wirksamkeit des Arzneimittels erheblich. Unter 80 mg Bilastin wurde die mittlere CTT auf  $<4\text{ }^{\circ}\text{C}$  gesenkt und es konnte bei 60 % der Patient\*innen eine Symptommfreiheit hergestellt werden. (84) Auch unter der Behandlung mit Rupatadin, einem weiteren nicht-sedierenden Antihistaminikum konnte eine Reduzierung der CTT erreicht werden. Bei 43% der mit 20 mg Rupatadin behandelten Patient\*innen und 31% der mit 40 mg behandelten Patient\*innen kam es zu einer Reduktion der CTT um  $\geq 4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Bei 30% mit 20 mg Rupatadin behandelten Patient\*innen und 50% mit 40 mg behandelten Patient\*innen kam es zu einem kompletten Sistieren der Symptomatik. Bei gleicher Dosierung konnte bei 65 % unter 20mg und 81 % unter 40mg Rupatadin eine Erhöhung der CSTT um  $> 0,5\text{ min}$  erzielt werden. (91) Bereits 2008 erschien ein Fallbericht, in dem bei einem NRLP3-negativen Patienten, der seit der Kindheit an einer idiopathischen KU litt, diese mittels Anakinra, eines IL-1-Rezeptorantagonisten, in Remission gebracht werden konnte.(130) Der monoklonale Anti-IgE-Antikörper Omalizumab ist bei der Behandlung der chronisch induzierbaren Urtikaria wirksam. Vor allem bei der KU führt die Behandlung zu einer signifikanten Reduktion der Symptome und Steigerung der Lebensqualität.(36, 94) Es konnte eine Reduktion der CTT um  $-10,6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $p = 0,001$  unter eine 10-wöchigen Behandlungszeit mit 150 mg Omalizumab gegenüber Placebo ( $-0,3\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) erreicht werden. Eine doppelte Dosierung mit 300 mg Omalizumab führte zu einer Senkung der CTT um  $-10,4\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p = 0,013$ . Es konnten somit kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den beiden Dosierungen festgestellt werden. Lediglich 1 von 10 (10%) der mit 150 mg und 2 von 9 (20%) der mit 300 mg behandelten Patient\*innen regierten nicht auf die Behandlung mit Omalizumab. (94) Durch die topische Behandlung mit GSK2646264, einem Inhibitor der Milztyrosinkinase, konnte bei 4 von 9 (44%) KU-Patient\*innen eine klinisch bedeutsame Verringerung der CTT beobachtet werden. Zwei Patient\*innen zeigten eine komplette Remission der Symptome und zwei weitere Patient\*innen eine Verringerung der CTT um  $>4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Als Ursache lässt eine ex vivo Untersuchung eine reduzierte Freisetzung von Histamin vermuten. (131) Viele urtikarielle Erkrankungen gehen mit einer Beteiligung des IL-1-Signalwegs einher. Es gibt Fallberichte über zwei Patient\*innen mit Druckurtikaria als induzierbare Urtikariaform, bei denen die Behandlung mit 100mg Anakinra s.c. (IL-1-Rezeptorantagonist) zu einer raschen Linderung bis zum vollständigen Abklingen der

Symptome führte. (132) Riloncept war somit weniger wirksam als alle anderen durchgeführten Medikamentenstudien zur Behandlung der KU.

#### **4.1.2. Auswirkung auf die Lebensqualität und Krankheitsintensität**

Es konnte gezeigt werden, dass die Urtikaria für die Betroffenen eine starke Einschränkung ihrer Lebensqualität darstellt, teilweise stärker als bei Psoriasis, Vitiligo oder Akne.(133) In Fällen extremer Krankheitsausprägung kann daraus sogar Erwerbsunfähigkeit resultieren.(134) In welcher Weise der Schweregrad der Erkrankung mit der Lebensqualität der KU-Patient\*innen zusammenhängt, muss noch erforscht werden. Aktuelle Zahlen liegen dazu nicht vor. (29)

Der DLQI-Summscore besserte sich um durchschnittlich 3,8 Punkte ( $\pm 2,7$ ) unter der Behandlung mit Riloncept im Vergleich zu Placebo ( $p = 0,002$ ). Womöglich hat Riloncept eine geringe Wirkung, die sich im Alltag beim Umgang mit Kälte bemerkbar macht. Vorstellen kann man sich jedoch einen Zusammenhang mit der Außentemperatur. Passen könnte zu dieser Hypothese, dass bei der Analyse der einzelnen Fragen des DLQI-Fragebogens 3 signifikante Ergebnisse gefunden wurden. Unter Riloncept besserte sich die Lebensqualität beim Einkaufen/Garten, in Bezug auf sportliche Aktivitäten und der Kleidungsauswahl. Der DLQI erfragt die Lebensqualität der letzten 7 Tage. Im Studienverlauf zwischen V2 und V5 liegen 10 Wochen. Während dieses zeitlichen Verlaufs kann die Außentemperatur steigen und die Symptome der KU haben die Wahl der Kleidung, die Lebensqualität beim Einkaufen/im Garten und in Bezug auf sportliche Aktivitäten weniger stark beeinflusst. Dabei kann es sich jedoch um einen Zufallsbefund handeln.

Im Gegensatz dazu zeigte sich unter der Behandlung mit Riloncept eine nicht signifikante ( $p = 0,173$ ) Erhöhung der Krankheitsschwere von 9,2 ( $\pm 1,69$ ) Punkten auf 9,9 ( $\pm 1,97$ ) Punkten. Dies scheint im Widerspruch zur signifikanten Besserung der Lebensqualität zu sein. Der DLQI ist ein gut validierter und etablierter Fragenbogen, im Gegensatz dazu gibt es über den nicht validierten ACUSI keine Retest-Reliabilität. Die signifikante Besserung der Lebensqualität ist daher, auch wegen der kleinen untersuchten Patient\*innenpopulation ( $n = 10$  Riloncept-Patient\*innen vs.  $n = 9$  Placebo-Patient\*innen) stärker zu bewerten als das

ACUSI-Ergebnis. Die Behandlung von 5 Kindern im mittleren Alter von 11 Jahren mit Omalizumab führte zu einer signifikanten Steigerung der Lebensqualität innerhalb von 5 Monaten. Es zeigte sich ein Rückgang des cDLQI-Scores um 41,46 % (13,4-65,3 %, SD = 18,66). Bei 4 Patient\*innen trat eine Besserung bereits nach 1 Behandlungsmonat auf.(135)

#### **4.1.3. Auswirkungen auf die Mastzellmediatoren**

Bei den CAPS-Erkrankungen kommt es zu einer Caspase 1-vermittelten proteolytischen Aktivierung der Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-17 und IL-18. Diese Zytokine sind proinflammatorisch und können einen pyroptischen Zelltod auslösen.(111, 136-140) Diese Überproduktion der Mediatoren kann in Monozyten betroffener Patient\*innen gezeigt werden. (141) Während der Kaltwasserprovokationen wurden Patient\*innenproben gewonnen und analysiert. Die im Serum gemessenen Konzentrationen an IL-6, IL-18 und HSP70 haben sich im Verlauf der Kaltwasserprovokationsbäder nicht signifikant geändert.

##### IL-1ra

Der IL-1-Rezeptorantikörper wurde einmalig in einer Probe bestimmt. Dies geschah zum Zeitpunkt Baseline (Minute 0) des 1. Kältewasserbads nach 6-wöchiger Behandlung mit Rilonacept zu V5. Der IL-1ra-Spiegel kann unterhalb der Nachweisgrenze liegen, da Rilonacept auch den IL-1ra bindet.(104) Der einzelne Wert oberhalb der Nachweisgrenze lässt einen Messfehler vermuten.

##### IL-6

Ob proinflammatorischen Zytokine eine Rolle in der Pathogenese der KU spielen, ist noch nicht gänzlich geklärt. Das Interleukin-6 (IL-6) als einen solchen Vertreter wird von einer Vielzahl von Immunzellen gebildet und fördert die Synthese von akuten Phase Proteinen in der Leber. Die IL-6-Trans-Signalübertragung ist maßgeblich an der Initiierung und Förderung von Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen beteiligt. Die Konzentrationen von IL-6 im Plasma sind bei Patient\*innen mit chronisch spontaner Urtikaria im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant erhöht.(142) Unter der Behandlung mit Bilastin als

nicht-sedierendes Antihistaminikum kam es in der Standarddosierung zu keiner signifikanten Änderung der IL-6 Konzentration während einer Kaltwasserprovokation bei KU-Patient\*innen. Eine Erhöhung der Dosis auf 80 mg Bilastin täglich über 7 Tage führte jedoch zu einer mit  $p = 0,026$  signifikanten Verringerung von IL-6 um 34 % im Vergleich zu den unbehandelten Patient\*innengruppe.(84) Die IL-6-Konzentration gilt erst ab einer Serumkonzentration von 3,8 pg/ml als erhöht. Lediglich zu Beginn des Kaltwasserprovokationsbades war die Konzentration in der Rilonacept-Gruppe nennenswert auf 42 pg/ml erhöht. Wegen der hohen Standardabweichung mit  $\pm 62,1$  ist jedoch mit Messungenauigkeiten zu rechnen.

### IL-18

Das proinflammatorische Zytokin Interleukin-18 (IL-18) gehört zu den Zytokinen der IL-1-Familie. Der Genlocus liegt dabei beim Menschen auf Chromosom 11.(143) Die Produktion des IL-18 wurde in nahezu allen Immunzellen nachgewiesen, darunter auch Monozyten (144, 145) und Makrophagen (146) und fördert die Produktion anderer Zytokine, darunter auch Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) und Interleukin-6 (IL-6).(147) Es wurden die IL-18 Konzentrationen bei Kindern mit Urtikaria gegen eine gesunde Kontrollgruppe untersucht. Die gesunden Kinder hatten dabei eine durchschnittlich IL-18-Konzentration von 62,2pg/ml  $\pm 7,4$ . Der Serumspiegel war bei einmaliger Urtikaria mit durchschnittlich 98,0pg/ml  $\pm 18,7$  erhöht, allerdings bei chronischer Urtikaria mit 56,6 pg/ml  $\pm 8,6$  nicht erhöht. (148)

### HSP70

Das 70kDa große Hitzeschockprotein (HSP70) aus der Gruppe der Chaperons wird von Monozyten bei Stress gebildet und führt zur Freisetzung pro-inflammatorischer Mediatoren wie TNF $\alpha$ , IL-6 und IL-1 Beta.(149) Somit dient HSP70 als frühes Alarmsignal des Immunsystems.

Die HSP70-Konzentration bei Patient\*innen mit chronisch spontaner Urtikaria ist im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Median: 0,38 vs. 0,29 ng/ml;  $p = 0,017$ ) signifikant erhöht. (150) Die im Rahmen dieser Arbeit gemessenen Konzentrationen lagen sowohl in der mit Rilonacept behandelten Gruppe mit 81,88 pg/ml ( $\pm 147,54$ ), also auch in

der mit Placebo behandelten Gruppe mit 21,81 pg/ml ( $\pm 53,44$ ) deutlich darunter. HSP70 kann bei der Ätiopathogenese der chronisch spontanen Urtikaria eine Rolle spielen. Dies kann jedoch nach aktuellem Stand nicht auf die KU übertragen werden. Die HSP70-Konzentration bei Patient\*innen mit KU liegen sowohl unter der Therapie mit Rilonacept als auch unter Placebo im Durchschnitt unter der einer gesunden Kontrollgruppe.

#### Anti-Drug-Antikörper

Während dieser Studie wurde zu keinem Zeitpunkt der Anti-Drug-Antikörper bestimmt. Dies könnte Einfluss auf die Wirksamkeit von Rilonacept auf die Behandlung der KU haben. In der Medikamenteninformation der Herstellers Regeneron wird eine Studie erwähnt, in der nach 6 Wochen Behandlung mit Rilonacept bei 35% der Pateinten mindestens einmal ein Antikörper gegen die Rezeptordomäne des Wirkstoffes mittels ELISA nachgewiesen werden konnte. Dabei zeigte sich allerdings keine Korrelation zwischen dem Nachweis der Antikörper und der klinischen Wirksamkeit oder Sicherheit von Rilonacept.(104) In einer weiteren Studie, die auf dem Rilonacept-Rezeptor in voller Länge oder nur auf den extrazellulären Domänenabschnitten des IL-1-Rezeptorkomplexes von Rilonacept basierten, wiesen 28 % (13 von 46) bzw. 43 % (20 von 46) der Patient\*innen, die bis zu 24 Wochen lang mit Rilonacept behandelt wurden, mindestens einmal Rilonacept-spezifische Antikörper mit niedrigen Titern auf. Einige dieser Reaktionen waren vorübergehend. Die Entwicklung von Anti-Rilonacept-Antikörpern hatte offenbar keinen Einfluss auf die Wirksamkeit (d. h. Symptom-Scores oder CRP- oder SAA-Werte) oder das Sicherheitsprofil. (121)

#### **4.1.4. Sicherheit von Rilonacept**

Insgesamt traten bei 85% aller Patient\*innen während dieser Studie unerwünschte Ereignisse auf. Die Reaktion der Einstichstelle ist mit einem Anteil von 36,5% das mit Abstand häufigste unerwünschte Ereignis. Die Hauterscheinungen dauerten im Schnitt ein bis zwei Tage an und charakterisieren sich durch das Entstehen von Erythem, Schwellungen, Pruritus, Blutergüssen, Entzündungen und Schmerzen. Während einer Studie mit der Behandlung von Rilonacept bei CAPS zeigten 74 % der mit Rilonacept

behandelten Patient\*innen und 54 % der mit Placebo behandelten Patient\*innen behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, von denen die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle waren. Insgesamt berichteten 48 % der Rilonacept-Gruppe und 13 % der Placebo-Gruppe über Reaktionen an der Injektionsstelle, die sich am häufigsten als leichte Erytheme, Juckreiz und Schwellungen äußerten.(121) Daneben traten Infektionen der oberen Atemwege bei 26% in der Rilonacept therapierten Kohorte gegenüber 4% in der mit Placebo behandelten Gruppe auf.(121) Innerhalb der Untersuchung wurden von vier erwachsenen Patient\*innen sechs schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemeldet.(121) Die Verteilungen der AE ähneln der vorliegenden Studie. In Zusammenschau weisen die Ergebnisse darauf hin, dass Rilonacept in der Behandlung der KU ein gutes Sicherheitsprofil aufweist. Neben den genannten unerwünschten Ereignissen berichtet der Hersteller, dass Rilonacept ebenfalls zu bakteriellen Entzündungen, Neutropenie, Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie führen kann.(104) Diese AE traten während des Studienverlaufs nicht auf.

## **4.2. Limitationen**

Als Hauptlimitation ist die geringe Patient\*innenzahl zu nennen. Durch das kleine Patient\*innenkollektiv können durch Ausreißer signifikante Ergebnisse versteckt oder erzeugt werden. Die anfängliche Rekrutierung verlief gut und flachte zügig, unter anderem wegen langer Fahrtwege ab. Um lange Fahrtwege für Patient\*innen zu umgehen, konnte Mainz als zweites Studienzentrum hinzugewonnen und die angestrebte Teilnehmerzahl von 20 Patient\*innen erreicht werden.

Die eingeschlossenen Patient\*innen erhielten keine genetische Analyse, sodass heterozygote Keimbahnträger der NLRP3, NLRP12, NLRC4 oder PLCG2 Mutationen, die zu 14% vorkommen können, nicht ausgeschlossen werden konnten.(117) Bei den Auswertungen der Mastzellmediatoren wäre eine gesunde Kontrollgruppe wünschenswert gewesen, um basale Zytokinspiegel vor einer Kaltwasserprovokation mit dem Rilonacept- und Placebo behandelten KU-Gruppe vergleichen zu können. Ebenfalls hätte so die Zytokinfreisetzung der Patient\*innen während der Kaltwasserprovokation besser gegen die einer gesunden Vergleichsgruppe interpretieren werden können. Eine zusätzliche

Kaltwasserprovokation mit Bestimmung der Mediatoren vor der Therapie mit Rilonacept als Ausgangspunkt an V2 hätte einen besseren Wirkungsverlauf von Rilonacept auf die Mastzellaktivierung zeigen können. Die Bestimmung der Mediatoren hätte auch über Messverfahren mit direktem Hautkontakt geschehen können. So könnte z.B. die Mikrodialyse möglicherweise Zytokinkonzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze bestimmen können. Dieses Verfahren hätte der Plasmabestimmung vorgezogen werden können.

### **4.3. Schlussfolgerung und Ausblick**

In der hier vorliegenden Arbeit wurde erstmalig Rilonacept zur Behandlung der idiopathischen KU eingesetzt. Gegenüber Placebo führte sie zu keiner Reduktion der Schwellentemperatur und Schwellenzeit. In der Behandlung der KU kann Rilonacept zu einer Besserung der Lebensqualität bei KU-Patient\*innen führen. Durch diese Studie konnte gezeigt werden, dass Rilonacept für die idiopathische KU keine Therapiealternative zu Antihistaminika darstellt. Nach aktuellem Stand ist die Behandlung mit Rilonacept 160 mg keine effektive Therapie bei Patient\*innen mit KU. Die Studie zeigt keine Notwendigkeit die aktuellen Medikationsempfehlung hin zu Rilonacept zu ändern. Die bereits zertifizierte Sicherheit der Rilonacept-Behandlung kann durch diese Studie bestätigt und unterstützt werden.

In der Ätiopathogenese der KU spielt das Zytokin IL-1 und dessen Signalweg allem Anschein nach nicht die bedeutende Rolle, da eine Blockade dessen zu einer Besserung der Symptomatik führen müsste.

Für die Zukunft ergibt sich ein weiterer Forschungsbedarf in Hinblick auf die Pathogenese und Ätiologie sowie mögliche Therapieoptionen der KU. Auf Basis eines besseren Krankheitsverständnisses können dann neue und wirksamere Therapieoptionen abgeleitet werden, sodass ein Auswandern in wärmere Klimazonen nicht die einzige kurative Behandlungsoption für therapierefraktäre KU-Patient\*innen darstellt.



## 5. Anhang

### 5.1. Literaturverzeichnis

1. Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(2):225-46, vi.
2. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, Canonica GW, Church MK, Godse KV, Grattan CE, Greaves MW, Hide M, Kalogeromitros D, Kaplan AP, Saini SS, Zhu XJ, Zuberbier T. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30.
3. Gimenez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo- controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):1088-91.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, Canonica GW, Church MK, Craig T, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Katelaris CH, Kocaturk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Leslie TA, Magerl M, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, Metz M, Nast A, Nettis E, Oude-Elberink H, Rosumeck S, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Vestergaard C, Wedi B, Werner RN, Zhao Z, Maurer M, Endorsed by the following societies: Aaaa AADAAAAAABADBCDACCDD, Wao. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
5. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, Kobza-Black A, Maurer D, Stingl G, Henz BM. Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2001;6(2):123-7.
6. Lee N, Lee JD, Lee HY, Kang DR, Ye YM. Epidemiology of Chronic Urticaria in Korea Using the Korean Health Insurance Database, 2010-2014. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(5):438-45.
7. Ginter K, Ahsan DM, Bizjak M, Krause K, Maurer M, Altrichter S, Terhorst-Molawi D. Cryoglobulins, Cryofibrinogens, and Cold Agglutinins in Cold Urticaria: Literature Review, Retrospective Patient Analysis, and Observational Study in 49 Patients. *Front Immunol*. 2021;12:675451.
8. Raap U, Liekenbrocker T, Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. [New therapeutic strategies for the different subtypes of urticaria]. *Hautarzt*. 2004;55(4):361-6.
9. Black AK, Lawlor F, Greaves MW. Consensus meeting on the definition of physical urticarias and urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol*. 1996;21(6):424-6.
10. Sanchez-Borges M, Gonzalez-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Review of Physical Urticarias and Testing Methods. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(8):51.
11. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira Dos Santos R, Maurer M, Zuberbier T. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(3):241-5.

12. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Theoharides T, Kalogeromitros D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(12):1405-11.
13. Koepfel MC, Bertrand S, Abitan R, Signoret R, Sayag J. [Urticaria caused by cold. 104 cases]. *Ann Dermatol Venereol.* 1996;123(10):627-32.
14. Moller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz BM. [Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria]. *Hautarzt.* 1996;47(7):510-4.
15. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Kiratiwongwan R. Cold Urticaria: Clinical Features and Natural Course in a Tropical Country. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(4):538-47.
16. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, Farr RS. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78(3 Pt 1):417-23.
17. Kelly FJ, Wise RA. Observations on cold sensitivity. *Am J Med.* 1953;15(3):431-8.
18. Paul E, Greilich KD. [Epidemiology of urticaria diseases]. *Hautarzt.* 1991;42(6):366-75.
19. Neittaanmaki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(4):636-44.
20. Illig L. Physical urticaria. Its diagnosis and treatment. *Curr Probl Dermatol.* 1973;5:79-116.
21. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy.* 1997;52(5):504-13.
22. Fleischer M, Grabbe J. [Physical urticaria]. *Hautarzt.* 2004;55(4):344-9.
23. Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Bakhos D, Chabane MH, Leynadier F. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatol.* 1998;134(1):106-7.
24. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):1224-5.
25. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(6):965-81.
26. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(3):196-205.
27. Kivity S, Schwartz Y, Wolf R, Topilsky M. Systemic cold-induced urticaria--clinical and laboratory characterization. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(1 Pt 1):52-4.
28. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(2):259-86, vii.
29. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, Bizjak M, Terhorst-Molawi D, Kosnik M, Kulthanan K, Meshkova R, Thomsen SF, Maurer M, Committee C-CS. Cold urticaria - What we know and what we do not know. *Allergy.* 2021;76(4):1077-94.
30. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics.* 2004;113(4):e313-7.
31. Mazarakis A, Bardousis K, Almpanis G, Mazaraki I, Markou S, Kounis NG. Kounis syndrome following cold urticaria: the swimmer's death. *Int J Cardiol.* 2014;176(2):e52-3.

32. Romita P, Mascia P, Calogiuri G, Foti C. Cold-induced Anaphylaxis: The Case of a 9-year-old Child and Review of the Literature. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2017;17(2):96-9.
33. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Vieira Dos Santos R, Zuberbier T, Zalewska-Janowska A, Maurer M. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):198-200.
34. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1119-30.
35. Kaplan AP. The pathogenic basis of urticaria and angioedema: recent advances. *Am J Med*. 1981;70(4):755-8.
36. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol*. 1988;90(2):213-7.
37. Sherman WB, Seebohm PM. Passive transfer of cold urticaria. *J Allergy*. 1950;21(5):414-24.
38. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, Beaven MA. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;55(6):394-402.
39. Kaplan AP, Garofalo J, Sigler R, Hauber T. Idiopathic cold urticaria: in vitro demonstration of histamine release upon challenge of skin biopsies. *N Engl J Med*. 1981;305(18):1074-7.
40. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, Maurer M. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):876-82.
41. Center DM, Soter NA, Wasserman SI, Austen KF. Inhibition of neutrophil chemotaxis in association with experimental angioedema in patients with cold urticaria: a model of chemotactic deactivation in vivo. *Clin Exp Immunol*. 1979;35(1):112-8.
42. Soter NA, Wasserman SI. Physical urticaria/angioedema: an experimental model of mast cell activation in humans. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;66(5):358-65.
43. Andersson T, Wardell K, Anderson C. Human in vivo cutaneous microdialysis: estimation of histamine release in cold urticaria. *Acta Derm Venereol*. 1995;75(5):343-7.
44. DeLaus FV, Winkelmann RK. Kinins in cold urticaria. *Arch Dermatol*. 1968;98(1):67-74.
45. Maltby NH, Ind PW, Causon RC, Fuller RW, Taylor GW. Leukotriene E4 release in cold urticaria. *Clin Exp Allergy*. 1989;19(1):33-6.
46. Ormerod AD, Kobza Black A, Dawes J, Murdoch RD, Koro O, Barr RM, Greaves MW. Prostaglandin D2 and histamine release in cold urticaria unaccompanied by evidence of platelet activation. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82(4):586-9.
47. Tillie-Leblond I, Gosset P, Janin A, Dalenne R, Joseph M, Wallaert B, Tonnel AB. Tumor necrosis factor-alpha release during systemic reaction in cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93(2):501-9.
48. Kaplan AP, Horakova Z, Katz SI. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1978;61(6):350-4.
49. Wasserman SI, Soter NA, Center DM, Austen KF. Cold urticaria. Recognition and characterization of a neutrophil chemotactic factor which appears in serum during experimental cold challenge. *J Clin Invest*. 1977;60(1):189-96.

50. Wasserman SI, Austen KF, Soter NA. The functional and physicochemical characterization of three eosinophilotactic activities released into the circulation by cold challenge of patients with cold urticaria. *Clin Exp Immunol.* 1982;47(3):570-8.
51. Heavey DJ, Kobza-Black A, Barrow SE, Chappell CG, Greaves MW, Dollery CT. Prostaglandin D2 and histamine release in cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78(3 Pt 1):458-61.
52. Jacques P, Lavoie A, Bedard PM, Brunet C, Hebert J. Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;89(6):1139-43.
53. Juhlin L, Michaelsson G. Cutaneous reactions to kallikrein, bradykinin and histamine in healthy subjects and in patients with urticaria. *Acta Derm Venereol.* 1969;49(1):26-36.
54. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(2 Pt 1):307-14.
55. Pan Y, Thapa D, Baldissera L, Jr., Argunhan F, Aubdool AA, Brain SD. Relevance of TRPA1 and TRPM8 channels as vascular sensors of cold in the cutaneous microvasculature. *Pflugers Arch.* 2018;470(5):779-86.
56. Medic N, Desai A, Komarow H, Burch LH, Bandara G, Beaven MA, Metcalfe DD, Gilfillan AM. Examination of the role of TRPM8 in human mast cell activation and its relevance to the etiology of cold-induced urticaria. *Cell Calcium.* 2011;50(5):473-80.
57. Toth-Kasa I, Jancso G, Obal F, Jr., Husz S, Simon N. Involvement of sensory nerve endings in cold and heat urticaria. *J Invest Dermatol.* 1983;80(1):34-6.
58. Metz M, Krull C, Hawro T, Saluja R, Groffik A, Stanger C, Staubach P, Maurer M. Substance P is upregulated in the serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol.* 2014;134(11):2833-6.
59. Janiszewski J, Bienenstock J, Blennerhassett MG. Picomolar doses of substance P trigger electrical responses in mast cells without degranulation. *Am J Physiol.* 1994;267(1 Pt 1):C138-45.
60. Forsythe P, Bienenstock J. The mast cell-nerve functional unit: a key component of physiologic and pathophysiologic responses. *Chem Immunol Allergy.* 2012;98:196-221.
61. Arias-Santiago SA, Almazan-Fernandez FM, Burkhardt-Perez P, Naranjo-Sintes R. [Cold urticaria associated with Epstein barr virus mononucleosis]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(5):435-6.
62. Miralles Lopez JC, Lopez Andreu FR, Sanchez-Gascon F, Lopez Rodriguez C, Negro Alvarez JM. Cold urticaria associated with acute serologic toxoplasmosis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2005;33(3):172-4.
63. Lin RY, Schwartz RA. Cold urticaria and HIV infection. *Br J Dermatol.* 1993;129(4):465-7.
64. Doeglas HM, Rijnten WJ, Schroder FP, Schirm J. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. *Br J Dermatol.* 1986;114(3):311-8.
65. Kranke B, Mayr-Kanhauser S, Aberer W. Helicobacter pylori in acquired cold urticaria. *Contact Dermatitis.* 2001;44(1):57-8.
66. Illig L, Kunick J. [Clinical aspects and diagnosis of physical urticaria. 3. (concl.)]. *Hautarzt.* 1970;21(1):16-25.
67. Hausteil UF, Kirchhof B. [Treatment of acquired cold urticaria with ketotifen]. *Dermatol Monatsschr.* 1984;170(8):536-7.

68. Liebeskind H, Schwarze G. [Penicillin therapy in cold contact urticaria]. *Hautarzt*. 1974;25(10):482-5.
69. Kalogeromitros D, Gregoriou S, Papaioannou D, Mousatou V, Makris M, Katsarou-Katsari A. Acquired primary cold contact urticaria after Hymenoptera sting. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(1):93-5.
70. Kranke B, Mayr-Kanhauser S. Cold urticaria and angiotensin converting enzyme inhibitor. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(2):149-50.
71. Doeglas HM. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br J Dermatol*. 1975;93(2):135-44.
72. Burns MR, Schoch DR, Grayzel AI. Cold urticaria and an oral contraceptive. *Ann Intern Med*. 1983;98(6):1025-6.
73. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, Metz M, Mlynek A, Maurer M, Eaaci/Ga2Len/Edf/Unev. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy*. 2009;64(12):1715-21.
74. Holm JG, Agner T, Thomsen SF. Diagnostic properties of provocation tests for cold, heat, and delayed-pressure urticaria. *Eur J Dermatol*. 2017;27(4):406-8.
75. Krause K, Zuberbier T, Maurer M. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cold contact urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10(4):243-9.
76. Matthews CN, Warin RP. Delayed cold urticaria. *Br J Dermatol*. 1977;97 Suppl 15:32.
77. Kaplan AP. Unusual cold-induced disorders: cold-dependent dermatographism and systemic cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;73(4):453-6.
78. Kaplan AP, Garofalo J. Identification of a new physically induced urticaria: cold-induced cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68(6):438-41.
79. Czarnetzki BM, Frosch PJ, Sprekeler R. Localized cold reflex urticaria. *Br J Dermatol*. 1981;104(1):83-7.
80. Metz M, Scholz E, Ferran M, Izquierdo I, Gimenez-Arnau A, Maurer M. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(1):86-92.
81. Di Leo E, Nettis E, Cassano N, Foti C, Delle Donne P, Vena GA, Vacca A. Treatment of acquired cold urticaria with rupatadine. *Allergy*. 2009;64(9):1387-8.
82. Dubertret L, Pecquet C, Murrieta-Aguttes M, Leynadier F. Mizolastine in primary acquired cold urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(4):578-83.
83. Juhlin L, de Vos C, Rihoux JP. Inhibiting effect of cetirizine on histamine-induced and 48/80-induced wheals and flares, experimental dermatographism, and cold-induced urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(4):599-602.
84. Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy*. 2013;68(7):921-8.
85. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):672-9.
86. Dressler C, Werner RN, Eisert L, Zuberbier T, Nast A, Maurer M. Chronic inducible urticaria: A systematic review of treatment options. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1726-34.

87. Kulthanan K, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Weerasubpong P, Subchookul C, Maurer M. Treatments of cold urticaria: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(4):1311-31.
88. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, Church DS, Dimitrov V, Church MK. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):676-82.
89. Zuberbier T, Munzberger C, Hausteiner U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD, Henz BM. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology.* 1996;193(4):324-7.
90. Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillen-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1153-65.
91. Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, Santamaria E, Izquierdo I, Church MK, Maurer M, Gimenez-Arnau A. Rupatadine 20 mg and 40 mg are Effective in Reducing the Symptoms of Chronic Cold Urticaria. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(1):56-9.
92. Metz M, Schutz A, Weller K, Gorczyza M, Zimmer S, Staubach P, Merk HF, Maurer M. Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):864-7 e5.
93. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(6):1415-8.
94. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, Pfohler C, Staubach P, Treudler R, Wedi B, Magerl M. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):638-49.
95. Maurer M, Sofen H, Ortiz B, Kianifard F, Gabriel S, Bernstein JA. Positive impact of omalizumab on angioedema and quality of life in patients with refractory chronic idiopathic/spontaneous urticaria: analyses according to the presence or absence of angioedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(6):1056-63.
96. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, Spector S, Maurer M. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):567-73 e1.
97. Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *Br J Dermatol.* 2003;149(1):214-5.
98. Illig L. [Positive side-effects of antibiotic and antimicrobial drugs in therapy (author's transl)]. *Infection.* 1979;7 Suppl 6:584-8.
99. Di Caprio R, Lembo S, Di Costanzo L, Balato A, Monfrecola G. Anti-inflammatory properties of low and high doxycycline doses: an in vitro study. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:329418.
100. Su W, Wan Q, Han L, Huang J, Chen X, Chen G, Zheng SG, Liang D. Doxycycline exerts multiple anti-allergy effects to attenuate murine allergic conjunctivitis and systemic anaphylaxis. *Biochem Pharmacol.* 2014;91(3):359-68.
101. von Mackensen YA, Sticherling M. Cold urticaria: tolerance induction with cold baths. *Br J Dermatol.* 2007;157(4):835-6.

102. Chicharro P, Rodriguez-Jimenez P, Capusan TM, Herrero-Moyano M, de Argila D. Induction of Light Tolerance Using Narrowband UV-B in Solar Urticaria. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2018;109(10):888-92.
103. Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of Urticaria: Urticarial Vasculitis and Autoinflammatory Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1162-70.
104. Regeneron Pharmaceuticals I. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION 2008. Available from: [https://www.regeneron.com/sites/default/files/Arcalyst\\_FPI.pdf](https://www.regeneron.com/sites/default/files/Arcalyst_FPI.pdf).
105. Nakamura Y, Kambe N, Saito M, Nishikomori R, Kim YG, Murakami M, Nunez G, Matsue H. Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria. *J Exp Med*. 2009;206(5):1037-46.
106. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. 2001;29(3):301-5.
107. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):8-27.
108. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):615-20.
109. Calvo Penades I, Lopez Montesinos B, Marco Puche A. [Syndrome of Muckle-Wells and autoinflammatory familiar syndrome induced by cold]. *Med Clin (Barc)*. 2011;136 Suppl 1:16-21.
110. Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, Kortus-Goetze B, Blank N, Weissbarth-Riedel E, Schuetz C, Kallinich T, Krause K, Rietschel C, Horneff G, Benseler SM. Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):689-96.
111. Kuemmerle-Deschner JB. CAPS--pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):377-85.
112. Del Porto F, Cifani N, Proietta M, Verrecchia E, Di Rosa R, Manna R, Chiurazzi P. NLRP12 gene mutations and auto-inflammatory diseases: ever-changing evidence. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3129-36.
113. Romberg N, Vogel TP, Canna SW. NLR4 inflammasomopathies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(6):398-404.
114. Lampson BL, Brown JR. Are BTK and PLCG2 mutations necessary and sufficient for ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia? *Expert Rev Hematol*. 2018;11(3):185-94.
115. Milner JD. PLAID: a Syndrome of Complex Patterns of Disease and Unique Phenotypes. *J Clin Immunol*. 2015;35(6):527-30.
116. Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, Freeman AF, Datta S, Torabi-Parizi P, Subramanian N, Bunney TD, Baxendale RW, Martins MS, Romberg N, Komarow H, Aksentijevich I, Kim HS, Ho J, Cruse G, Jung MY, Gilfillan AM, Metcalfe DD, Nelson C, O'Brien M, Wisch L, Stone K, Douek DC, Gandhi C, Wanderer AA, Lee H, Nelson SF, Shianna KV, Cirulli ET, Goldstein DB, Long EO, Moir S, Meffre E, Holland SM, Kastner DL, Katan M, Hoffman HM, Milner JD. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med*. 2012;366(4):330-8.
117. Deza G, Mensa-Vilaro A, March-Rodriguez A, Sanchez S, Pujol RM, Arostegui JI, Gimenez-Arnau AM. Acquired Cold Urticaria vs. Autoinflammatory Diseases, Genetic and

Clinical Profile and Differential Diagnosis: Study of a Cohort of Patients in a Tertiary Reference Centre. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(12):1071-7.

118. Chae JJ, Park YH, Park C, Hwang IY, Hoffmann P, Kehrl JH, Aksentijevich I, Kastner DL. Connecting two pathways through Ca<sup>2+</sup> signaling: NLRP3 inflammasome activation induced by a hypermorphic PLCG2 mutation. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(2):563-7.

119. Sauer M, Scheffel J, Frischbutter S, Kolkhir P, Xiang YK, Siebenhaar F, Altrichter S, Maurer M, Metz M, Krause K. Lower IgA Levels in Chronic Spontaneous Urticaria Are Associated With Lower IgE Levels and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2021;12:657211.

120. Scheffel J, Mahnke NA, Hofman ZLM, Maat S, Wu J, Bonnekoh H, Pengelly RJ, Ennis S, Holloway JW, Kirchner M, Mertins P, Church MK, Maurer M, Maas C, Krause K. Cold-induced urticarial autoinflammatory syndrome related to factor XII activation. *Nat Commun.* 2020;11(1):179.

121. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, Weinstein SP, Belomestnov P, Yancopoulos GD, Stahl N, Mellis SJ. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2443-52.

122. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, Kim HJ, Brewer C, Zalewski C, Wiggs E, Hill S, Turner ML, Karp BI, Aksentijevich I, Pucino F, Penzak SR, Haverkamp MH, Stein L, Adams BS, Moore TL, Fuhlbrigge RC, Shaham B, Jarvis JN, O'Neil K, Vehe RK, Beitz LO, Gardner G, Hannan WP, Warren RW, Horn W, Cole JL, Paul SM, Hawkins PN, Pham TH, Snyder C, Wesley RA, Hoffmann SC, Holland SM, Butman JA, Kastner DL. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med.* 2006;355(6):581-92.

123. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, Snyder C, Plehn S, Barham B, Pham TH, Pucino F, Wesley RA, Papadopoulos JH, Weinstein SP, Mellis SJ, Kastner DL. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2432-42.

124. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, Kone-Paut I, Lachmann HJ, Ozen S, Simon A, Zeff A, Calvo Penades I, Moutschen M, Quartier P, Kasapcopur O, Shcherbina A, Hofer M, Hashkes PJ, Van der Hilst J, Hara R, Bujan-Rivas S, Constantin T, Gul A, Livneh A, Brogan P, Cattalini M, Obici L, Lheritier K, Speziale A, Junge G. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1908-19.

125. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN, Canakinumab in CSG. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;360(23):2416-25.

126. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, Hoyer J, Gattorno M, Gul A, Smith J, Leslie KS, Jimenez S, Morell-Dubois S, Davis N, Patel N, Widmer A, Preiss R, Lachmann HJ. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2095-102.

127. Magerl M, Abajian M, Krause K, Altrichter S, Siebenhaar F, Church MK. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(10):2043-5.

128. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-6.
129. Weller K, Church MK, Hawro T, Altrichter S, Labeaga L, Magerl M, Metz M, Zuberbier T, Maurer M. Updosing of bilastine is effective in moderate to severe chronic spontaneous urticaria: A real-life study. *Allergy*. 2018;73(10):2073-5.
130. Bodar EJ, Simon A, de Visser M, van der Meer JW. Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Neth J Med*. 2009;67(9):302-5.
131. Ramirez Molina C, Falkencrone S, Skov PS, Hooper-Greenhill E, Barker M, Dickson MC. GSK2646264, a spleen tyrosine kinase inhibitor, attenuates the release of histamine in ex vivo human skin. *Br J Pharmacol*. 2019;176(8):1135-42.
132. Lenormand C, Lipsker D. Efficiency of interleukin-1 blockade in refractory delayed-pressure urticaria. *Ann Intern Med*. 2012;157(8):599-600.
133. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol*. 1999;140(4):667-71.
134. Nurnberg W, Grabbe J, Glawe HJ, Stoll R. [Sociomedical implications of the inability to commute in patients with cold urticaria]. *Hautarzt*. 2010;61(3):241-5.
135. Kitsioulis NA, Xepapadaki P, Kostoudi S, Manousakis E, Douladiris N, Papadopoulos NG. Omalizumab in pediatric cold contact urticaria: warm blanket for a cold bath? *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(7):752-5.
136. Dowds TA, Masumoto J, Zhu L, Inohara N, Nunez G. Cryopyrin-induced interleukin 1beta secretion in monocytic cells: enhanced activity of disease-associated mutants and requirement for ASC. *J Biol Chem*. 2004;279(21):21924-8.
137. Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, Seidel HM, Glick GD, Latz E. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(8):588-606.
138. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*. 2002;10(2):417-26.
139. Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*. 2014;157(5):1013-22.
140. Alehashemi S, Goldbach-Mansky R. Human Autoinflammatory Diseases Mediated by NLRP3-, Pypin-, NLRP1-, and NLRP4-Inflammasome Dysregulation Updates on Diagnosis, Treatment, and the Respective Roles of IL-1 and IL-18. *Front Immunol*. 2020;11:1840.
141. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity*. 2004;20(3):319-25.
142. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Damasiewicz-Bodzek A. IL-6 Transsignaling in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145751.
143. Nolan KF, Greaves DR, Waldmann H. The human interleukin 18 gene IL18 maps to 11q22.2-q22.3, closely linked to the DRD2 gene locus and distinct from mapped IDDM loci. *Genomics*. 1998;51(1):161-3.
144. Piccini A, Carta S, Tassi S, Lasiglie D, Fossati G, Rubartelli A. ATP is released by monocytes stimulated with pathogen-sensing receptor ligands and induces IL-1beta and IL-18 secretion in an autocrine way. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(23):8067-72.
145. Mehta VB, Hart J, Wewers MD. ATP-stimulated release of interleukin (IL)-1beta and IL-18 requires priming by lipopolysaccharide and is independent of caspase-1 cleavage. *J Biol Chem*. 2001;276(6):3820-6.

146. Stoll S, Jonuleit H, Schmitt E, Muller G, Yamauchi H, Kurimoto M, Knop J, Enk AH. Production of functional IL-18 by different subtypes of murine and human dendritic cells (DC): DC-derived IL-18 enhances IL-12-dependent Th1 development. *Eur J Immunol.* 1998;28(10):3231-9.
147. Netea MG, Kullberg BJ, Verschueren I, Van Der Meer JW. Interleukin-18 induces production of proinflammatory cytokines in mice: no intermediate role for the cytokines of the tumor necrosis factor family and interleukin-1beta. *Eur J Immunol.* 2000;30(10):3057-60.
148. Machura E, Szczepanska M, Mazur B, Barc-Czarnecka M, Kasperska-Zajac A. Interleukin 1-beta, interleukin-1 receptor antagonist, and interleukin 18 in children with acute spontaneous urticaria. *Biomed Res Int.* 2013;2013:605262.
149. Asea A, Kabingu E, Stevenson MA, Calderwood SK. HSP70 peptidbearing and peptide-negative preparations act as chaperokines. *Cell Stress Chaperones.* 2000;5(5):425-31.
150. Kasperska-Zajac A, Damasiewicz-Bodzek A, Bieniek K, Skrzypulec-Frankel A, Tyrpien-Golder K, Grzanka A. Elevated circulating heat shock protein 70 and its antibody concentrations in chronic spontaneous urticaria. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018;31:394632017750440.

## 5.2. Fragebögen

### 5.2.1. ACUSI

<p style="text-align: center;"><b><u>ACUSI</u></b><sup>®</sup> (Acquired Cold Urticaria Severity Index)</p> <p>Bitte lesen Sie die folgenden Fragen aufmerksam durch und entscheiden sich dann für eine Antwort, indem Sie <u>ein</u> Kreuzchen ( <input type="checkbox"/> ) machen.</p> <p><b>1. Was waren die schlimmsten Beschwerden, die Ihre Kälteurtikaria jemals verursacht hat?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Quaddeln, Rötungen oder Juckreiz <input type="checkbox"/> Tiefe Haut- oder Schleimhautschwellungen / Angioödeme (z.B. an Augen, Lippe, Zunge) <input type="checkbox"/> Kreislaufbeschwerden / Schwindel oder Schluckbeschwerden / Luftnot <input type="checkbox"/> Bewusstlosigkeit / Schock</p> <p><b>2. Als Ihre Urtikaria am Schlimmsten war: In welcher Jahreszeit traten im Freien Beschwerden auf, weil es zu kalt war? (also nicht durch Schwimmen)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Nur im Winter (Dezember-März) <input type="checkbox"/> Im Winter und im Frühjahr und Herbst <input type="checkbox"/> In allen Jahreszeiten</p> <p><b>3. Welche maximale Behandlung Ihrer Kälteurtikaria war bisher notwendig?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Es reichte, die Kälte zu meiden oder warme Kleidung zu tragen <input type="checkbox"/> Antihistaminika, entweder bei Bedarf oder durchgehend eingenommen <input type="checkbox"/> Ich musste meine Notfallmedikation anwenden (Kortison oder Adrenalin) <input type="checkbox"/> Ich musste vom Notarzt behandelt werden</p> <p><b>4. Wie häufig hatten Sie Beschwerden, als Ihre Kälteurtikaria am Schlimmsten war?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Selten, etwa 1 oder 2 mal im Monat <input type="checkbox"/> Gelegentlich, etwa 1 mal pro Woche <input type="checkbox"/> Häufig, mehrmals pro Woche <input type="checkbox"/> Täglich oder fast täglich</p> <p><b>5. Bitte beurteilen Sie insgesamt die Schwere Ihrer Kälteurtikaria:</b></p> <p><input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark</p>
---

Abbildung 26: ACUSI Fragebogen nach Siebenhaar et al.

## 5.2.2. DLQI

### Dermatologischer Lebensqualitäts-Index (DLQI)

In diesem Fragebogen soll ermittelt werden, wie sehr Ihre Erkrankung in der vergangenen Woche Ihr Leben beeinflusst hat. Bitte kreuzen Sie pro Frage ein Kästchen an. Wenn eine Aussage für Sie gar nicht zutrifft, dann kreuzen Sie bitte "Frage betrifft mich nicht" an.

1.	Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen <b>gejuckt</b> , war <b>wund</b> , hat <b>geschmerzt</b> oder <b>gebrannt</b> ?	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	" " " "	
2.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen <b>verlegen</b> oder <b>befangen</b> gemacht?	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	" " " "	
3.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei <b>Einkäufen</b> oder bei <b>Haus-</b> oder <b>Gartenarbeit</b> behindert?	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	" " " "	Frage betrifft mich nicht "
4.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der <b>Kleidung</b> beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	" " " "	Frage betrifft mich nicht "
5.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre <b>Aktivitäten mit anderen Menschen</b> oder Ihre <b>Freizeitgestaltung</b> beeinflusst?	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	" " " "	Frage betrifft mich nicht "
6.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, <b>sportlich</b> aktiv zu sein?	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	" " " "	Frage betrifft mich nicht "
7.	Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, dass Sie Ihrer <b>beruflichen Tätigkeit</b> nicht nachgehen oder nicht <b>studieren</b> konnten?	ja nein	" "	Frage betrifft mich nicht "
	Falls "nein", wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer <b>beruflichen Tätigkeit</b> bzw. Ihrem <b>Studium</b> gewesen?	ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	" " "	
8.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem <b>Partner, Freunden</b> oder <b>Verwandten</b> verursacht?	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	" " " "	Frage betrifft mich nicht "
9.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr <b>Liebesleben</b> beeinträchtigt?	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	" " " "	Frage betrifft mich nicht "
10.	Inwieweit war die <b>Behandlung</b> Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z. B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde)?	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	" " " "	Frage betrifft mich nicht "

Abbildung 27: DLQI adaptiert nach Khan et al.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Sebastian Spittler, geb. in Worms versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wirksamkeit und Sicherheit von Rilonacept in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Kälteurtikaria“ (Safety and security of rilonacept in the treatment of patients with cold urticaria) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

---

Datum

---

Unterschrift

## **Lebenslauf**

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

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt im Besonderen meinem Betreuer PD Dr. med. Karsten Weller für die freundliche Betreuung, zahlreichen Ratschläge sowie motivierende Unterstützung während der Durchführung der Studie.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Karoline Krause und Frau Dr. med. Hanna Bonnekoh und allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für ihre Hilfsbereitschaft und Ansprechbarkeit bedanken.

Herrn André Ellrich danke ich sehr für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie seine Geduld bei meinen vielen Fragen.

Ich danke den Ärzten und Schwestern des Allergie-Centrum der Charité und der Hautklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz für die freundliche Zusammenarbeit.

Mein Dank gebührt auch den zahlreichen freiwilligen Studienpatient\*innen.

Für den großen Beistand, die Geduld und Zuversicht bedanke ich mich bei meinem Partner Sascha Morawski und meinen zahlreichen Freunden. Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Christa Runkel-Spittler und Gerhard Spittler sowie meinem Bruder Felix Spittler, die mich während meines gesamten Studiums und darüber hinaus unterstützt und motiviert haben.