

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

DISSERTATION

**Vergleich der Effekte von 5mg, 10mg und 20mg Desloratadin bei Patienten mit
Kälteurtikaria**

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

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

von

Dina Pisarevskaja

aus Kaunas, Litauen

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Magerl
2. Prof. Dr. med. T. Biedermann
3. Priv.-Doz. Dr. med. R. Treudler

Datum der Promotion: 30.11.2012

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. EINLEITUNG	8
1.1 URTIKARIA	8
1.1.1 GESCHICHTE UND EPIDEMIOLOGIE	8
1.1.2 KLASSIFIKATION DER URTIKARIA	9
1.1.3 KLINISCHES BILD UND LEBENSQUALITÄT	10
1.2 KÄLTEURTIKARIA	11
1.2.1 DEFINITION UND EINTEILUNG	11
1.2.2 EPIDEMIOLOGIE	13
1.2.3 PATHOMECHANISMUS	13
1.2.4 DIAGNOSTIK DER KÄLTEURTIKARIA	14
1.2.5 THERAPIE DER KÄLTEURTIKARIA	16
1.3 STUDIENMEDIKAMENT	18
1.4 FRAGESTELLUNG	19
2. MATERIAL UND METHODEN	21
2.1 STUDIENDESIGN	21
2.2 UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV	21
2.2.1 EINSCHLUSSKRITERIEN	22
2.2.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN	22
2.2.3 ABBRUCHKRITERIEN	23
2.3 STUDIENMEDIKATION	23
2.3.1 PRÜFPRÄPARAT	23
2.3.2 HERSTELLUNG UND VERBLINDUNG	23
2.4 GERÄTE UND MESSVERFAHREN	24
2.4.1 TEMPTEST® 3.0 GERÄT	24
2.4.2 KÄLTEPROVOKATION	25
2.4.3 SCHWELLENTEMPERATURMESSUNG	25
2.4.4 SCHWELLENZEITMESSUNG	26
2.5 ERHEBUNGSINSTRUMENTE	27
2.5.1 ACQUIRED COLD URTICARIA SEVERITY INDEX (ACUSI)	27
2.5.2 DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (DLQI)	27
2.6 STUDIENABLAUF	27
2.6.1 SCREENING VISIT	28
2.6.2 TELEFONKONTAKT	28
2.6.3 VISITEN 2, 3 UND 4	28
2.6.4 VISITE 5 UND STUDIENABSCHLUSS	30
2.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG	32
3. ERGEBNISSE	33
3.1 REKRUTIERUNG UND STUDIENPOPULATIONEN	33
3.2 DEMOGRAPHISCHE DATEN	34
3.3 BEURTEILUNG DER KU-SCHWERE MITTELS DES ACUSI-FRAGEBOGENS	36
3.4 ÜBERPRÜFUNG DER WIRKSAMKEIT	38
3.4.1 SYMPTOMFREIHEIT	38
3.4.2 SCHWELLENZEITEN	39
3.4.2.1 SCHWELLENZEIT MIT KONFLUIERENDEN UND NICHT KONFLUIERENDEN QUADDELN	39
3.4.2.2 LÄNGSTE ZEIT OHNE QUADDELN	42
3.4.3 SCHWELLENTEMPERATUREN	43
3.4.3.1 SCHWELLENTEMPERATUR MIT KONFLUIERENDEN UND NICHT KONFLUIERENDEN QUADDELN	43
3.4.3.2 NIEDRIGSTE TEMPERATUR OHNE QUADDELN	46
3.4.4 QUADDELGRÖßE	47
3.4.5 GRÖßE DER ERYTHEME	48
3.5 SUBJEKTIVE PARAMETER	50

3.5.1 JUCKREIZSTÄRKE.....	50
3.5.2 VERÄNDERUNGEN DES BRENNENS	51
3.5.3 DLQI: ANALYSE DER LEBENSQUALITÄT	52
3.6 EXPLORATIVE ANALYSEN	55
3.7 ÜBERPRÜFUNG DER SICHERHEIT.....	57
4. DISKUSSION	59
4.1 DOSISERHÖHUNG FÜHRT ZU EINER EFFEKTIVEREN SYMPTOMREDUKTION	59
4.2 TEMPTEST	68
4.3 SCHWELLENWERTE MIT KONFLUIERENDEN UND NICHT KONFLUIERENDEN QUADDELN.....	69
4.5 DOSIERUNG NACH KÖRPERGEWICHT ALS MÖGLICHE OPTIMIERUNG DER THERAPIE.....	70
4.6 AUSBLICK.....	71
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	73
6. SUMMARY.....	75
7. LITERATURVERZEICHNIS	77
8. ANHANG	88
8.1 DANKSAGUNG	88
8.2 LEBENSLAUF	89
8.3 PUBLIKATIONSLISTE	90
8.4 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	91

Abkürzungsverzeichnis

ACUSI	Acquired Cold Urticaria Severity Index
AE	Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)
AECUDATT	<u>A</u> erius <u>e</u> ffects on <u>c</u> old <u>u</u> rticaria <u>d</u> isease <u>a</u> ctivity and <u>t</u> emperature <u>t</u> hresholds
AH	Antihistaminikum
AMG	Arzneimittelgesetz
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartataminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
β-HCG	Humanes Choriongonadotropin
cm	Zentimeter
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
CST	Cold Stimulation Test (Kälteprovokationstest)
CSTT	Critical Stimulation Time Thresholds (Schwellenzeit)
CTT	Critical Temperature Thresholds (Schwellentemperatur)
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DL	Desloratadin
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EBV	Epstein-Barr-Virus
EKG	Elektrokardiogram
FCAS	Familial cold auto-inflammatory syndrome
GGT	Gammaglutamyltransferase
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ITT	Intention To Treat
kg	Kilogramm
KU	Kälteurtikaria
LZOQ	Längste Zeit ohne Quaddel
mg	Milligramm

Min	Minute(-n)
mm	Millimeter
n.s.	Nicht signifikant
NTOQ	Niedrigste Temperatur ohne Quaddel
PUVA	Psoralen-UVA-Phototherapie
sek	Sekunde(-n)
V2	Visite 2
V3	Visite 3
V4	Visite 4
V5	Visite 5

1. Einleitung

1.1 Urtikaria

Urtikaria ist eine weit verbreitete heterogene Gruppe von dermatologischen Erkrankungen, die durch plötzliches Auftreten von juckenden Quaddeln und Rötungen (mit oder ohne Angioödemen) oder Angioödemen unterschiedlichster Ätiologie gekennzeichnet sind. Die Symptome sind von Juckreiz und manchmal von Brennen begleitet und bilden sich meist innerhalb weniger, maximal 24 Stunden nach dem Auftreten zurück¹. In den EAACI/GA²LEN/EDF/WAO-Leitlinien werden ein akuter und ein chronischer Erkrankungsverlauf unterschieden. Dabei ist die chronische spontane Urtikaria als eine Unterform definiert, bei der spontan, ohne äußere physikalische Reize Quaddeln entstehen, und die Symptomatik im Gegensatz zur akuten spontanen Urtikaria mehr als 6 Wochen andauert. Die beschriebenen Hautveränderungen werden hauptsächlich durch Histamin und nur teilweise durch andere proinflammatorische Mediatoren aus Mastzellen vermittelt. Die Hautveränderungen sind passager, sie heilen ohne Narben ab, werden jedoch von den meisten Patienten als extrem unangenehm und manchmal sogar schmerzhaft empfunden. Angioödeme im Bereich des Rachens sind darüber hinaus lebensbedrohlich, da die Atemwege verlegt werden können.

1.1.1 Geschichte und Epidemiologie

Urtikaria wurde schon im 4. Jahrhundert vor Christus von Hippokrates als ein eigenständiges Krankheitsbild mit juckenden Quaddeln beschrieben. Da die dabei auftretenden Hautveränderungen an durch Brennesseln verursachte „Verbrennungen“ erinnerten, wurde Urtikaria zunächst Knidosis (griechisch *knido*: „Nesseln“) benannt. Später wurde sie auch unter den Namen Nesselsucht, Nesselfieber und Quaddelsucht bekannt². Der Terminus „Urtikaria“ wird erst seit dem 18. Jahrhundert angewandt.

Mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 25% gehört die Urtikaria zu den häufigen Erkrankungen der Dermatologie^{3, 4}. Die Beurteilung der Punktprävalenz ist problematisch, da sie je nach Studie und Untersuchungskollektiv variiert. So waren in Schweden 0,1% der Bevölkerung zum Studienzeitpunkt von einer Urtikaria betroffen, während es in Spanien 0,6% waren^{5, 6}. Studien aus dem deutschsprachigen Raum berichten über eine geschätzte Prävalenz von 1,3%, was bedeutet, dass mehr als eine Million Menschen allein in Deutschland an einer Urtikaria erkrankt sind².

Die Anzahl der Patienten mit einer Urtikaria ist auch vom medizinischen Versorgungsgebiet anhängig: In Allgemeinarztpraxen schwankt sie zwischen 0,27 und

2,1%, in den dermatologischen Ambulanzen zwischen 1 und 4%^{7, 8}. Unter den Patienten, die eine spezialisierte Allergologieklinik aufsuchten, konnte eine Punktprävalenz von 10% festgestellt werden⁸.

Die akute Urtikaria ist deutlich häufiger verbreitet als die chronische Verlaufsform, so hatten 70% von den von Margolis et al. untersuchten 79 Urtikariapatienten eine weniger als 6 Wochen bestehende Nesselsucht⁷.

Sowohl Männer als auch Frauen zeigen einen Erkrankungsgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr^{3, 9, 10}. Die Geschlechterverteilung hängt von der Urtikariaform und der untersuchenden Studie ab, es wird jedoch ein allgemein größerer Frauenanteil beobachtet, je nach Literatur sind 49 bis 76% der Nesselsuchtpatienten weiblich^{7, 8}. Eine familiäre Häufung wird nicht beschrieben.

1.1.2 Klassifikation der Urtikaria

Aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der Urtikariaformen ist eine einheitliche Klassifikation erforderlich und insbesondere für den Vergleich internationaler Studien von großer Bedeutung. Nach den aktuellen Leitlinien werden verschiedene Formen der Urtikaria unterschieden (Tab. 1.1)¹. Bei akuter spontaner Urtikaria (weniger als 6 Wochen Bestehensdauer) und chronischer spontaner Urtikaria (mehr als 6 Wochen andauernd) treten die Hautveränderungen plötzlich auf und gehören daher zur Gruppe der spontanen Urtikaria¹¹. Die chronische Urtikaria hat darüber hinaus zwei weitere Unterformen: Chronisch kontinuierlich, bei der Beschwerden täglich auftreten, und chronisch rezidivierend, für welche symptomfreie Phasen von unterschiedlicher Dauer charakteristisch sind^{12, 13}. Im Gegensatz dazu wird die physikalische Urtikaria durch meistens den Patienten bekannte exogene Reize (z.B. Scherkräfte, Druck, Kälte, Wärme, Licht, Vibration) hervorgerufen¹⁴. Die letzte Urtikariasubgruppe wird von sonstigen Formen der Erkrankung wie anstrengungsinduzierter, cholinergischer, adrenergischer, aquagener und nicht-physikalischer Kontakturtikaria (immunologisch und nicht-immunologisch bedingt) gebildet¹⁵⁻¹⁷. Früher wurden außerdem folgende Erkrankungen zur Urtikaria gezählt: Hereditäres und erworbenes Angioödem, Urtikariavaskulitis und Mastozytose¹⁸.

Tab. 1.1: Klassifikation der Urtikaria nach Dauer, Auslösern und Ursachen ¹.

	Kategorie	Subtypen
Nach Dauer	Spontane Urtikaria	Akute Urtikaria
		Chronische Urtikaria: a) chronische kontinuierliche b) chronische rezidivierende
Nach Auslösern	Physikalische (induzierbare) Urtikaria	Urtikaria factitia
		Druckurtikaria
		Lichturtikaria
		Wärmeurtikaria
		Kälteurtikaria
		Vibrationsurtikaria
Andere Ursachen	Sonstige Formen	Cholinergische Urtikaria
		Adrenergische Urtikaria
		Aquagene Urtikaria
		Nicht physikalische Kontakturtikaria
		Anstrengungsinduzierte Urtikaria

1.1.3 Klinisches Bild und Lebensqualität

Urtikaria kann sich abhängig von ihrem Subtyp klinisch variabel präsentieren. Dabei stellen Erytheme, Quaddeln und Angioödeme die sichtbare Manifestation der Erkrankung dar (Abb. 1.1). Als Hauptproblem wird von Patienten meist der quälende Juckreiz angesehen, der ebenso wie Urticae einen generalisierten und intermittierenden Charakter annehmen kann ¹⁹. Ein geringer Teil der Betroffenen leidet gleichzeitig unter asthmatischen sowie gastrointestinalen Beschwerden, allgemeiner Abgeschlagenheit, Fieber und Kopfschmerzen ²⁰. Ein Patient kann an mehreren Urtikariaunterformen gleichzeitig leiden und die Krankheitsdauer kann Jahre betragen ²¹. Der Schweregrad der Urtikaria variiert ebenfalls stark und kann zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Poon et al. untersuchten die Lebensqualität von 170 Patienten mit unterschiedlichen Urtikariasubtypen mit Hilfe des *Dermatology Life Quality Index* Fragebogens ²². Dabei stellten die Autoren fest, dass Patienten mit einer Druck- oder cholinergischen Urtikaria die stärkste Lebensqualitätsminderung von allen Urtikariaformen aufweisen. Außerdem zeigte sich, dass die Lebensqualität der Urtikariapatienten deutlich stärker negativ beeinflusst wird als bei Patienten mit Vitiligo, Psoriasis oder Koronarer Herzkrankheit ^{22, 23}.



Abb. 1.1: Urticae am gesamten Oberkörper bei einem Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria.

1.2 Kälteurtikaria

1.2.1 Definition und Einteilung

15-25% der Patienten mit chronischer Urtikaria leiden an einer physikalischen Form¹⁹. Die physikalische Urtikaria zeichnet sich aus durch die konstante Bereitschaft der Haut, mit lokalisierten Quaddeln und Erythemen auf einen bestimmten äußeren Reiz zu reagieren. Das Spektrum möglicher Stimuli ist sehr breit.

Eine der häufigsten Formen der physikalischen Urtikaria ist die Kälteurtikaria (KU), bei der Erytheme, Quaddeln, Juckreiz und Angioödeme nach einer Kälteexposition entstehen²⁴⁻²⁷. Diese Hautveränderungen treten wenige Minuten nach der Kälteexposition auf, sind in der Regel auf das Einwirkungsareal begrenzt und bilden sich meist innerhalb einer Stunde nach Wiedererwärmung zurück, können aber auch über mehrere Stunden bestehen bleiben²⁸. Als mögliche Auslöser können dabei der direkte Kontakt mit kalten Oberflächen oder Wasser, aber auch kalte Luft sowie starke und plötzliche Temperaturschwankungen dienen²⁹⁻³¹. In manchen Fällen treten sogar laryngopharyngeale Angioödeme nach Verzehr kalter Speisen oder Getränken auf. Eine Kälteexposition größerer Körperoberflächen kann eine generalisierte Urtikaria bis hin zum anaphylaktischen Schock hervorrufen, was insbesondere während Aktivitäten im Wasser eine lebensbedrohliche Gefahr darstellt³².

Die KU hat ein vielseitiges klinisches Bild und kann basierend auf ihrer Ätiologie, Reaktionszeit (sofort/verzögert), Schweregrad und Ausdehnung der Beschwerden (lokalisiert/systemisch) klassifiziert werden (Tab. 1.2)^{33, 34}. Es wird zwischen der angeborenen und erworbenen Form unterschieden. Die erworbene Form wird wiederum

in die primäre idiopathische und sekundäre KU aufgeteilt. Triggerfaktoren der idiopathischen KU lassen sich nicht identifizieren. Die sekundäre KU tritt als Folge von anderen Erkrankungen (Kryoglobulinämie, maligne Tumoren, Vaskulitiden, Hypothyreose), Infektionen (Humanes Immundefizienz-, Masern- und Epstein-Barr-Virus), Insektenstichen und Medikamenten (manche orale Kontrazeptiva und Antimykotika) auf ^{27, 35-42}. Sowohl die primäre als auch die sekundäre KU zeigen eine positive Reaktion im Kälteprovokationstest (d.h., dass nach einer direkten Applikation eines 0 – 4 °C kalten Stimulus, z.B. eines Eiswürfels auf die Haut, urtikarielle Effloreszenzen entstehen) und gehören deshalb zur Gruppe der typischen KU ^{26, 27}. Im Gegensatz dazu können in der Gruppe der atypischen KU keine Hautveränderungen mit Hilfe des Kälte-tests allein provoziert werden. Für die Diagnose dieser KU-Unterformen sind eine ausführliche Anamnese sowie weitere klinische und apparative Hautuntersuchungen von besonderer Bedeutung ⁴³⁻⁴⁶.

Zu den hereditären KU-Formen wurden früher die Verzögerte KU sowie das Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS) gezählt. Beide Erkrankungen werden autosomal-dominant vererbt, werden jedoch aufgrund neuerer Erkenntnisse zum Pathomechanismus nur als Differentialdiagnosen in Verbindung mit Urtikaria gesehen ^{13, 47-50}.

Tab. 1.2: Klassifikation der Kälteurtikaria und ihrer Differentialdiagnosen (DD) ³³.

	Formen der Kälteurtikaria	Charakteristika/Auslöser
Erworben	Typische Kälteurtikaria (positiver Kälteprovokationstest):	
	Primäre, idiopathische KU	Ursache nicht eruierbar
	Sekundäre KU durch: a) Neoplasien b) Kryoglobulinämie c) Infektiöse Erkrankungen d) Leukozytoklastische Vaskulitis	Assoziation mit anderen Erkrankungen
	Atypische Kälteurtikaria (atypisches Ergebnis im Kälteprovokationstest):	
	Systemische KU	Systemische Manifestation bei kalten Umweltbedingungen
	Kälteabhängiger Dermographismus	Induktion durch Bestreichen gekühlter Haut
	Kälteinduzierte cholinerge Urtikaria	Physische Aktivität bei niedriger Lufttemperatur
	Lokalisierte Reflexurtikaria	Urtikaria in vom Provokationsort entfernter Haut
Hereditär	Verzögerte KU	Manifestation 9-48 Stunden nach dem Kältekontakt
DD	Familial cold auto-inflammatory syndrome	Episodische, kälteinduzierte, makulopapulöse Hautveränderungen mit Fieber u.a. inflammatorischen Symptomen

1.2.2 Epidemiologie

Die erworbene KU ist die vierthäufigste Urtikariaform nach chronischer spontaner Urtikaria, Urtikaria factitia und cholinergischer Urtikaria²⁵. Genaue Aussagen zur Prävalenz können jedoch nicht getroffen werden, da die entsprechenden Angaben in der Literatur sehr stark schwanken. Der Anteil der KU an der Gesamtheit der physikalischen Urtikaria beträgt je nach Studie von 5% bis 33,8%^{19, 51, 52}. Die Inzidenz wird auf 50 pro 100 000 Einwohner geschätzt⁵². In kälteren Klimaregionen wird eine etwas höhere Neuerkrankungsrate beobachtet, aber auch in den Tropen kommt die KU vor, wobei dort nicht nur die absolute Temperatur, sondern die großen Temperaturamplituden als Trigger entscheidend sind^{19, 52}. Bei der Geschlechterverteilung wird eine gynäkotrope Tendenz beobachtet, bei Frauen wird etwa doppelt so häufig wie bei Männern eine KU diagnostiziert^{2, 5, 27, 50, 53}. Der Erkrankungsgipfel ist vom KU-Subtyp abhängig, das durchschnittliche Manifestationsalter bei der primären KU liegt zwischen dem 18. und 25. Lebensjahr, bei der sekundären KU um das 49. Lebensjahr^{32, 40}. Dennoch kann jede KU-Unterform in jedem Alter auftreten und Beschwerden können individuell lange persistieren: Von wenigen Monaten bis hin zu einem lebenslangen Verlauf. Die durchschnittliche Dauer der Erkrankung beträgt 4,8 bis 9,3 Jahre⁴⁰. Spontanremissionen der KU werden in ca. 50% der Fälle nach ungefähr 5 Jahren Krankheitsdauer beschrieben²⁵.

1.2.3 Pathomechanismus

Quaddeln als Hauptelement der Urtikaria stellen nur die sichtbare Manifestation einer komplexen Entzündungsreaktion dar. Bis jetzt ist es weitgehend unbekannt, wie genau der Kältereiz diese Reaktion provoziert. Die Schlüsselrolle spielen dabei kutane Mastzellen und ihre Interaktionen mit zahlreichen anderen Zellen des Immunsystems. Auf Basis der Erkenntnisse aus in-vitro-Studien sind einige Hypothesen zur KU-Pathogenese entstanden.

So konnten bei annähernd 20-30% der KU-Patienten Faktoren im Serum festgestellt werden, deren Übertragung in gesunde Haut eine lokale KU-Reaktion bei Gesunden hervorrief^{54, 55}. Die darauf basierenden in-vitro-Untersuchungen wiesen nach, dass es sich dabei um Immunglobuline handelt⁵⁵. In drei nachfolgenden Studien wurde eine Assoziation mit IgE und eine Interaktion von IgE-Autoantikörpern mit den kälteabhängigen Antigenen in der Haut demonstriert, was einen autoimmunen Mechanismus vermuten lässt^{37, 56-59}. Zwei andere Autoren bewiesen die Zugehörigkeit dieser Antikörper zur IgM-Gruppe^{60, 61}. Bei der Untersuchung der Funktionalität dieser

Antikörper in-vitro wurde festgestellt, dass Basophile und Mastzellen bei einer hohen Konzentration von gegen IgE gerichteten IgM-Autoantikörpern reichlich Histamin ausschütten. Eine geringere Konzentration der Autoantikörper führte zu einer geringeren Histaminausschüttung, sodass eine Autoimmunkomponente bei der KU-Entstehung als möglich erscheint ^{60, 61}.

Eine weitere Theorie zur Pathogenese basiert auf der klinisch häufig beobachteten Assoziation der KU mit Infektionen. Hierbei wird die Entstehung von freien IgE und IgM Antikörpern mit einer anti-IgE-Aktivität nach einer Antigenstimulation durch vorausgegangene infektiöse Erkrankungen oder Insektenstiche und sich anschließende molekulare Mimikry vermutet ⁶². Laut dieser Hypothese fördern kalte Temperaturen die Interaktion zwischen anti-IgE-Antikörpern (Klasse IgM oder IgG) und IgE auf den Mastzellen, was zu einer Mastzellaktivierung und Mediatorenausschüttung führt ^{63, 64}.

Die von Kaplan et al. publizierten Daten zeigten, dass an der Histaminsekretion in erster Linie Hautmastzellen – und nicht wie früher vermutet aus dem Blut in die Haut immigrierte Basophile – beteiligt sind ^{57, 62}. Neben der Histaminfreisetzung demonstrierten außerdem zahlreiche Studien eine Erhöhung von Plättchen-aktivierendem Faktor, Prostaglandin D₂, Chemotaxinen und Leukotrienen im Plasma nach einer Kälteprovokation der Haut. Diese Substanzen führen zu Vasodilatation, Permeabilitätserhöhung der Gefäße und Einwanderung von inflammatorischen Zellen wie Makrophagen, Neutrophilen und Eosinophilen, was in der Folge die Entstehung eines lokalisierten Erythems und eines dermalen (Quaddel) oder eines subkutanen Ödem (Angioödem) bewirkt ⁶⁵⁻⁶⁷. Die Mastzellmediator-vermittelte Stimulation sensorischer C-Nervenfasern verursacht einen intensiven, oft unerträglichen Juckreiz ⁶⁸.

Letztendlich bleibt unklar wie genau Kälte die Mastzellaktivierung bewirkt und welche Rolle perivaskuläre Ansammlungen von Erythrozyten, Monozyten und Fibrin bei der KU-Pathogenese spielen ³².

1.2.4 Diagnostik der Kälteurtikaria

Die Diagnose der erworbenen typischen KU kann gestellt werden, wenn die zwei folgenden Kriterien erfüllt sind: 1) charakteristische urtikarielle bzw. ödematöse kälteabhängige Effloreszenzen in der Anamnese und 2) Hervorrufen dieser Hautveränderungen mit Hilfe eines Kälteprovokationstests (Cold Stimulation Test, CST) ^{1, 32}. Der CST stellt eine direkte Applikation eines 0 – 4 °C kalten Stimulus auf die Haut dar (Abb. 1.2) ²⁷. Empfohlen wird eine Provokationsdauer von 5 Minuten, in Einzelfällen

kann diese Zeit variiert werden, so sind bei sehr empfindlichen Patienten in der Regel 30 Sekunden ausreichend. Bei Patienten, die auf die Standardprovokationszeit nicht reagieren und anamnestisch starke Beschwerden aufweisen, kann die Provokationsdauer auf bis zu 20 Minuten verlängert werden ⁶⁹. Meistens wird die Untersuchung am volaren Unterarm durchgeführt ³¹. Der Test gilt als positiv, wenn innerhalb von 10 Minuten nach Stimulationsende klar erkennbare, palpable Quaddeln und/oder Angioödeme im Testareal entstehen ^{26, 69}.

Für die Durchführung des CST werden zahlreiche Verfahren wie Applikation eines Eiswürfels, mit kaltem Wasser gefüllten Behältern oder Provokationen mit Coolpacks oder Armbäder verwendet ^{58, 70-73}. Diese Methoden erlauben zwar in vielen Fällen eine qualitative Diagnose, sind jedoch nicht standardisiert, schlecht reproduzierbar, zeitintensiv und insbesondere bei der Exposition größerer Hautareale mit einem gewissen Anaphylaxierisiko verbunden ^{27, 40, 74}.



Abb. 1.2: Urtikarielle Hautveränderungen bei einem Patienten nach Eiswürfeltest.

Eines der neuesten diagnostischen Instrumente ist das elektronisch gesteuerte TempTest[®]-Gerät, das von der Charité-Hautklinik in Zusammenarbeit mit *EMO Systems GmbH*, Berlin entwickelt wurde. Das Gerät besitzt je nach Modell 4 bis 12 Peltier-Thermoelemente, die einzeln und zehntelgradgenau im Bereich zwischen 4 und 42 °C temperiert werden können ^{24, 75}. Das TempTest[®] zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität, gute Reproduzierbarkeit und Sicherheit aus ⁷⁶. Außerdem ermöglicht dieses Verfahren objektive und einfach durchführbare Messungen von Schwellenzeit (CSTT, Critical Stimulation Time Thresholds) und Schwellentemperatur (CTT, Critical Temperature Thresholds), die mit der individuellen Krankheitsschwere korrelieren und

deren Ergebnisse für Therapiekontrollen gut geeignet sind (Siehe 2.4.3 und 2.4.4) ^{24, 26, 76}.

Bei Verdacht auf eine KU müssen außerdem mögliche kausale Zusammenhänge geprüft und ggf. Laborparameter wie BSG, CRP, Differentialblutbild und Kryoproteine bestimmt werden ^{1, 19, 27, 77}.

1.2.5 Therapie der Kälteurtikaria

Trotz zunehmender wissenschaftlicher Erkenntnisse ist eine kausale Behandlung der KU zur Zeit in der Regel nicht möglich ^{1, 25, 32}. Die Therapie basiert daher vor allem auf der Kältemeidung und Symptomreduktion.

Das wichtigste Ziel des KU-Managements ist die Prävention von systemischen Reaktionen insbesondere nach Aktivitäten im Wasser oder Kälteexposition größerer Körperoberflächen. Patienten, die bei 4 °C schneller als innerhalb von 3 Minuten Beschwerden entwickeln, sind besonders stark gefährdet ^{26, 27}. Eine individuelle und präzise Ermittlung der Urtikaria-auslösenden Schwellentemperatur und –zeit ist deswegen von einer großen Bedeutung und dient als Orientierungshilfe für die Kälteexpositionskontrolle im Alltag ^{19, 25, 26}. Die effektivste Maßnahme zur Beschwerdelinderung ist die Kältevermeidung. KU-Patienten müssen ausführlich über den Zusammenhang der Symptomatik mit der Kälte und die Auslöservielseitigkeit (Umgebungstemperatur, Wasser, Luft und ein abgeschwächtes Kälteempfinden durch Wind, Verzehr kalter Speisen und Getränke, große Temperaturschwankungen, Schwitzen) aufgeklärt werden ^{13, 19, 25}. Da die absolute Kältevermeidung gerade in Äquator-fernen geographischen Regionen kaum möglich ist, muss jeder Patient mit einem Notfallset (bestehend aus Antihistaminika, Kortikosteroiden und bei möglichen systemischen Reaktionen einer subkutan zu verabreichenden Epinephrin Fertigspritze) versorgt und in seine korrekte Benutzung eingewiesen werden ^{13, 25, 34}. Aus Sicherheitsgründen wird außerdem empfohlen, Aktivitäten im Wasser ausschließlich in Anwesenheit einer sich mit der ersten Hilfe auskennenden Person zu unternehmen ^{34, 78}.

Obwohl die KU im Vergleich zu anderen Urtikariasubtypen relativ selten mit Infektionen kausal in Zusammenhang steht, kann eine antibiotische Therapie versucht werden, selbst wenn keine Zeichen einer infektiösen Entzündung vorliegen ^{12, 13, 25, 52}. Die Gabe von hochdosiertem Penicillin oder Doxycyclin über 3 Wochen kann zu einer Beschwerdefreiheit führen ⁵². Unklar bleibt, ob der Therapieerfolg auf die Elimination

eines infektiösen Fokus zurückzuführen ist, oder ob Antibiotika einen anderen, bis jetzt unbekanntem Pathogenesefaktor positiv beeinflussen.

Basierend auf den Erkenntnissen zur KU-Pathophysiologie und Ergebnissen zahlreicher klinischer Studien werden zur Symptomreduktion als Therapie erster Wahl nicht-sedierende Antihistaminika der zweiten Generation eingesetzt^{58, 79-82}. Pharmaka dieser Klasse wirken antagonistisch an H₁-Rezeptoren der Zielzellen und blockieren somit die Histaminwirkung an Gefäßen und Nerven⁸³. Durch ihr selektives Bindungspotential wirken sie kaum an anderen Rezeptortypen, was ihren guten therapeutischen Effekt und vor allem ihr sehr gutes Nebenwirkungsprofil erklärt. Zu den wichtigsten für die KU-Behandlung zugelassenen Antihistaminika (AH) gehören Cetirizin, Mizolastin, Fexofenadin, Loratadin, Desloratadin, Ebastin, Levocetirizin, und Rupatadin. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine individuelle AH-Wahl und bei unzureichendem Erfolg eine schrittweise Erhöhung der Dosis bis auf das vierfache der Standarddosis¹³.

Bei Nicht-Ansprechen auf diese Therapie besteht die Möglichkeit der Kombination von H₁- und H₂-Rezeptorantagonisten. Als wirksam erwiesen sich Kombinationen von Cimetidin mit Cyproheptadin, Terfenadin oder Hydroxyzin, die allerdings aufgrund ihrer sedierenden Wirkung in den Leitlinien kritisch betrachtet werden^{1, 84, 85}.

Mastzellstabilisatoren und Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten stellen weitere Therapieoptionen dar. In einer klinischen Studie mit 11 Patienten wurde eine gute therapeutische Wirksamkeit von Ketotifen, einem Mastzellstabilisator nachgewiesen⁸⁶. Angesichts der kurzen Behandlungsphase, der geringen Patientenzahl und gehäuft aufgetretener Müdigkeit ist der Stellenwert von Mastzellstabilisatoren jedoch gering. Die Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten Montelukast und Zafirlukast können bei einer schweren therapieresistenten KU in Kombination mit nicht-sedierenden AH angewendet werden⁸⁷⁻⁸⁹.

Neben den erwähnten medikamentösen Interventionen werden zahlreiche zusätzliche Präparate zur KU-Behandlung benannt. So wird in einem Fallbericht der Einsatz von anti-IgE-Antikörpern als effektiv beschrieben^{90, 91}. Immunsuppressiva wie Ciclosporin A stellen weitere Möglichkeiten dar^{13, 92, 93}. Die topische Applikation von Capsaicin, einem Capsaicinoid aus der Chili-Frucht, fördert die Freisetzung von Neuropeptiden aus den sensorischen Nervenfasern und trägt auf diese Weise zu einer „Erschöpfung“ der Mastzellen und Symptomreduktion bei⁹⁴⁻⁹⁶.

Wenn die medikamentöse Therapie nicht wirksam ist, kann als eine weitere Behandlungsoption eine Kältetoleranz induziert werden^{94, 97}. Es wird vermutet, dass die Kältetoleranz durch die Entleerung kutaner Mastzellen entsteht^{98, 99}. Dies kann

entweder durch tägliches kaltes Duschen oder durch tägliches stündliches Eintauchen der Extremitäten in 15°C kaltes Wasser für 5 Minuten erfolgen^{19, 25, 94}. Beide Methoden sind mit einem hohen Risiko systemischer Reaktionen verbunden und aufgrund ihres zeitlichen Aufwandes kaum praktikabel, sodass die Mehrheit der Patienten die Behandlung abbricht⁹⁸.

Eine weitere Herausforderung entsteht, wenn KU-Patienten operiert werden. Um schweren Anaphylaxien vorzubeugen, sollte die Lufttemperatur im Operationssaal die individuelle Urtikaria-auslösende Schwellentemperatur nicht unterschreiten und intravenöse Lösungen sowie Bluttransfusionen auf 37 °C vorgewärmt werden¹⁰⁰. Prophylaktisch sollten vor jeder Operation H₁- und H₂-Antihistaminika sowie Kortikosteroide gegeben werden¹⁰¹.

1.3 Studienmedikament

Eines der modernsten Antihistaminika ist Desloratadin (DL), welches seit dem Jahr 2001 unter dem Handelsnamen Aerius® auf dem Markt ist¹⁰²⁻¹⁰⁴. DL ist für die Therapie der allergischen Rhinitis und der chronischen idiopathischen Urtikaria für Erwachsene und Kinder ab dem ersten Lebensjahr zugelassen.

Die chemische IUPAC-Bezeichnung ist 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidinyliden)-5H-benzo-[5,6]cyclohepta[1,2,-b]pyridin (Abb. 1.3). DL ist ein nicht-sedierender hochselektiver H₁-Rezeptor-Antagonist. Seine Affinität zu peripheren H₁-Rezeptoren ist wesentlich besser als die der anderen AH der zweiten Generation: Im Vergleich mit Fexofenadin um das 200-fache, mit Loratadin um das 50-fache und mit Levocetirizin um das 3-fache¹⁰².

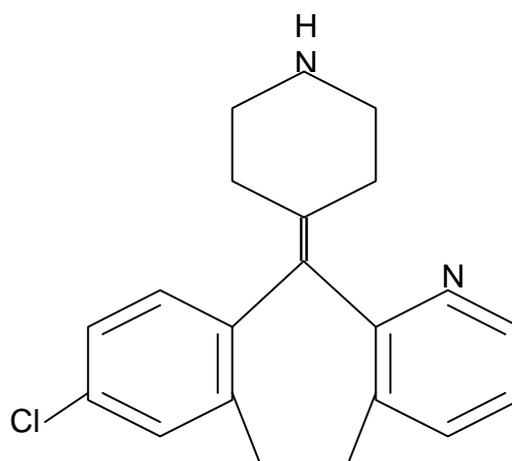


Abb. 1.3: Strukturformel von Desloratadin.

Nach oraler Aufnahme wird DL in der Leber erst zu 3-Hydroxydesloratadin und anschließend zu 3-Hydroxydesloratadin-Glucoronid biochemisch umgebaut. Die

Metabolisierung erfolgt durch Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen 1A1, 1A3 und 2B15. Die maximale DL-Konzentration im Plasma findet sich ca. 3 Stunden nach der oralen Aufnahme ¹⁰².

DL wirkt entzündungshemmend durch Inhibition der Wirkung von Histamin an H₁-Rezeptoren peripherer Zellen der Gefäße und Nerven. Die maximale antiallergische Wirkung wird nach ca. 4 Stunden erreicht ¹⁰⁵. Die Halbwertszeit beträgt 27 Stunden, die Elimination erfolgt über den renalen und hepatischen Weg ¹⁰⁶.

Der nicht-sedierende Effekt beruht zum einen auf der Lipophilie des DL, zum anderen auf dem für die Blut-Hirn-Schranke wichtigen P-Glycoprotein-Transportsystem ^{107, 108}. In klinischen Studien wurde demonstriert, dass DL die Psychomotorik nicht beeinflusst und selbst in der 9-fachen Standarddosierung nicht sedierend ist ¹⁰⁹⁻¹¹¹. In klinischen Studien bei verschiedenen Indikationen wurden unter Therapie mit 5 mg DL im Vergleich zu Placebo 3% mehr Nebenwirkungen registriert; die häufigsten davon waren Müdigkeit (1,2%), Mundtrockenheit (0,8%) und Kopfschmerzen (0,6%) ¹¹². Zu den sehr seltenen Nebenwirkungen gehörten Halluzinationen, Schwindel, Somnolenz, Schlaflosigkeit, psychomotorische Hyperaktivität, Abdominalschmerzen, Tachykardie, Herzklopfen, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Diarrhoe, Myalgie, Hepatitis, Leberenzym erhöhungen, erhöhtes Bilirubin. Auch Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Angioödem, Anaphylaxie, Dyspnoe, Pruritus, Hautausschlag und Urtikaria können in seltenen Fällen auftreten ¹¹².

1.4 Fragestellung

Die Therapie mit AH ist die am weitesten verbreitete und effektivste Methode, um urtikarielle und erythematöse Hautveränderungen sowie den quälenden Juckreiz bei KU-Patienten zu reduzieren ^{13, 25, 80}. Beschwerdefreiheit bzw. eine ausreichende Symptomreduktion kann jedoch unter der empfohlenen Standarddosierung oft nicht erreicht werden. Dies führt zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität bis hin zu einer Erwerbslosigkeit der KU-Patienten ^{113, 114}. Außerdem drohen bei einer insuffizienten Behandlung der Erkrankung letale Komplikationen wie Ersticken durch laryngopharyngeale Ödeme nach Verzehr kalter Getränke oder Speisen oder schwere Systemreaktionen nach einem längeren Kältereiz oder großflächiger Kälteeinwirkung ³¹. Für eine bessere Kontrolle der KU-Beschwerden ist in vielen Fällen eine höhere Dosierung der AH erforderlich. Die AH-Dosiserhöhung ist aber problematisch, da diese von den Leitlinien empfohlene Therapie nach wie vor off-label ist ¹³. Die wichtigste Voraussetzung für die Zulassung höherer AH-Dosierungen wäre eine gute Evidenz,

welche die Wirksamkeit und vor allem Sicherheit einer solchen Therapie nachweist. Die Anzahl randomisierter Studien mit einem hohen Evidenzgrad, die diese Frage allgemein bei Urtikariapatienten untersuchen, ist jedoch gering. Ein weiteres Problem ist die geringe Patientenzahl in einzelnen Studien, sodass bei der Analyse der Studienresultate teilweise nur Tendenzen präsentiert werden und signifikante Ergebnisse oft nicht erreicht werden^{13, 104, 115}. Noch weniger Daten gibt es zur Wirksamkeit und Sicherheit der medikamentösen Therapie speziell der KU^{33, 116, 117}.

Das Hauptziel der vorliegenden Studie war daher der Wirksamkeitsvergleich zweier Behandlungsstrategien der KU: Therapie mit konstanter Dosis 5 mg DL gegen sukzessive Dosiserhöhung auf 10 mg und 20 mg DL. Als Wirksamkeitskriterium wurde ein negatives Ergebnis im Kälteprovokationstest verwendet.

Um standardisierte und reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen, wurde für die Diagnostik erstmals im Rahmen einer Studie das TempTest[®] 3.0 Gerät eingesetzt. Dieses Verfahren kann als ein sicheres hochspezifisches Mittel zur Primärdiagnostik sowie wie im Rahmen einer Therapiekontrolle eingesetzt werden²⁴.

Des Weiteren sollte in dieser Studie die Sicherheit von DL untersucht werden. Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und deren Zusammenhang mit der Studienmedikation sowohl unter der Standarddosis 5 mg DL als auch nach Einnahme höherer Dosierungen wurden kritisch beurteilt.

Auch die subjektive Patienteneinschätzung der Therapiewirksamkeit wurde im Rahmen dieser Arbeit analysiert. Um den Einfluss der Erkrankung auf den Alltag der Probanden, die Schwere der Nebenwirkungen und den Therapieerfolg abzuschätzen, wurde der *Dermatology Life Quality Index (DLQI)* verwendet.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Um die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie der Kälteurtikaria mit 5 mg, 10 mg und 20 mg Desloratadin zu vergleichen, wurde eine bizenrische Phase IV Studie durchgeführt. Insgesamt waren zwei nationale Zentren für Urtikariaforschung – die Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin sowie die Hautklinik der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz – an der Durchführung der Studie beteiligt. Bei der Studie handelte es sich um eine randomisierte, doppel-blinde, dosissteigernde, aktiv kontrollierte Studie mit intra- und interindividuellem Vergleich. Sponsor war der Direktor für Forschung der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin Herr Prof. Dr. med. Marcus Maurer, Leiter der Klinischen Prüfung und Hauptprüfer in Berlin war Herr Dr. med. Markus Magerl, Hauptprüferin in Mainz war Frau Dr. med. Petra Staubach-Renz. Die vom Sponsor vorgegebene Studiendauer umfasste ein Jahr. Die gesamte Studie basierte auf folgenden Direktiven: Der Deklaration von Helsinki, den internationalen Leitlinien „Good Clinical Practice“, den Standard Operating Procedures des Allergie-Centrum-Charité und des Koordinationszentrums für Klinische Studien der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Die Studie erhielt ein positives Votum durch das Landesamt für Gesundheit und Soziales, Geschäftsstelle der Ethikkommission des Landes Berlin am 15.12.2008 (EudraCT Nummer: 2008-005746-22). Die vorschriftsgemäße Durchführung der Studie und das einwandfreie Datenmanagement wurden durch jeweils drei Monitoring-Besuche pro Studienzentrum überprüft.

2.2 Untersuchungskollektiv

Bei der Fallzahlschätzung wurden eine Power von 80% (gepaarter T-Test), ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5% und ein mittelgroßer Effekt von 0,5 Standardabweichungen festgelegt, und auf diesen Kriterien basierend wurde eine Stichprobengröße von 30 Patienten geplant, entsprechend 15 Patienten pro Zentrum. Patienten mit der bestätigten Diagnose Kälteurtikaria, die in den Datenbanken der jeweiligen Hautkliniken registriert waren, wurden schriftlich über Ablauf, Ziele und potenzielle Risiken der Studie ausführlich informiert. Einige Tage später wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und bei Interesse in das entsprechende Zentrum zum Screening eingeladen. Außerdem wurden Informationen zur Studie auf der Homepage des Allergie-Centrum-Charité veröffentlicht.

2.2.1 Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war das Vorliegen einer chronischen, seit über sechs Wochen bestehenden KU mit Quaddeln und Juckreiz. Zudem war bei gebärfähigen Frauen, sowie bei allen Männern, eine zuverlässige Kontrazeption (Pearl-Index < 1) während und bis mindestens drei Monate nach Studienabschluss erforderlich. Ein weiteres Einschlusskriterium war ein Alter zwischen 18 und 75 Jahren. Nach ausführlicher Aufklärung über Studienablauf, Ziele, medizinische Vorteile, mögliche Risiken sowie Rechte und Pflichten der Probanden erteilten diese ausnahmslos ihre Einverständniserklärung zur freiwilligen, informierten Teilnahme.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Eine bestehende Schwangerschaft (ein positiver β -HCG-Befund im Urin), Stillzeit, eine gleichzeitige oder bis 30 Tage zurückliegende Teilnahme an anderen klinischen Prüfungen, Unterbringung in psychiatrischen Einrichtungen oder einem Gefängnis während der Studienzeit, Alkohol- oder Drogenabusus sowie Strahlen- oder Chemotherapie bei einer vorliegenden Tumorerkrankung schlossen die Teilnahme an der Studie aus. Das Vorliegen anderer schwerer Erkrankungen (vor allem des Immunsystems, Herzrhythmusstörungen, gastrointestinaler, neurologischer, kardiovaskulärer, Leber- oder Nierenerkrankungen) stellten ein weiteres Ausschlusskriterium dar. Patienten mit Aspartat- (AST), Alaninamino- (ALT) und Gammaglutamyltransferase (GGT)-Werten, die um mehr als das zweifache der Referenzwerte erhöht waren, oder schwerwiegenden Abweichungen des Blutbildes, des Differentialblutbildes und folgender Laborparameter im Serum: Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , AP, Kreatinin ($\geq 1,5$ mg/dl) – wurden ebenfalls ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war das Auftreten von Nebenwirkungen unter Therapie mit Loratadin oder Desloratadin in der Eigenanamnese. Außerdem war die Anwendung folgender Medikamente vor bzw. während der Studie unzulässig:

- Eine Woche vor Beginn der Therapie mit der Studienmedikation und während der gesamten Studie: Topische Kortikosteroide, H1- und H2-Antihistaminika, Leukotrienantagonisten.
- Zwei Wochen vor Beginn der Therapie mit der Studienmedikation und während der gesamten Studie: Ketotifen, Doxepin.
- Vier Wochen vor Beginn der Therapie mit der Studienmedikation und während der gesamten Studie: Systemische Kortikosteroide, Ultraviolettlichttherapie

einschließlich PUVA, systemische Immunmodulatoren oder –suppressiva wie Ciclosporin A, Dapson, Methotrexat, Mycophenolat, Chloroquin.

- Zwölf Wochen vor Beginn der Therapie mit der Studienmedikation und während der gesamten Studie: Astemizol.

2.2.3 Abbruchkriterien

Kriterien, die sofort zum Absetzen der Studienmedikation und zum Ausschluss der Patienten von der Studie führten, waren das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder einer der in 2.2.2 beschriebenen Ausschlusskriterien, Widerruf des Einverständnisses sowie mangelnde Compliance.

2.3 Studienmedikation

2.3.1 Prüfpräparat

Die Studienmedikation (Aerius® Tabletten) wurde durch die Firma *Essex Pharma GmbH* zur Verfügung gestellt. Das Prüfpräparat bestand aus Hartkapseln der Größe AA, Farbe schwedisch-orange, mit dem Wirkstoff Desloratadin 5 mg, 10 mg oder 20mg. Die Medikation war von den Studienpatienten auf folgende Weise einzunehmen: Eine Kapsel einmal täglich abends, mit oder ohne Mahlzeit, für 14 ± 2 Tage jeweils nach Visiten 2, 3 und 4.

2.3.2 Herstellung und Verblindung

Herstellung, Konfektionierung, Randomisierung und Verblindung der Studienmedikation erfolgten durch die Apotheke der Charité-Universitätsmedizin Berlin nach Genehmigung durch das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) und positiver Bewertung durch die zuständige Ethikkommission. Die Apotheke besitzt eine Herstellungserlaubnis nach §13 AMG für die Herstellung klinischer Präparate. Die Verblindung erfolgte durch Überkapselung von Aerius® Tabletten (Zulassungsnummern: EU/1/00/160/001-013; EU/1/00/160/036) in „double blind“-Kapseln der Firma *Capsugel*. Um Gewicht, Klappergeräusch und Füllstand der drei Kapselstärken anzugleichen, wurden Lichtenstein® Placebotabletten (Zulassungsnummer: 6927122.00.00) hinzugefügt und die Kapseln mit Kapselfüllstoff DAC 2001 NRF aufgefüllt. Es wurden jeweils 18 Kapseln einer Stärke in etikettierte Kruken mit Originalitätsverschluss und jeweils 3 Boxen in einem Karton als Kit verpackt. Jede Medikamentenverpackung besaß eine Kit-Nummer, mit Hilfe derer eine fehlerfreie Zuordnung der ausgegebenen und zurückbekommenen Medikation ermöglicht wurde.

2.4 Geräte und Messverfahren

2.4.1 TempTest® 3.0 Gerät

Um die Haut mit einem Kältereiz zu provozieren, die individuelle Schwellenzeit- und Schwellentemperatur sowie deren Veränderung während der Studie zu bestimmen, wurde ein TempTest® 3.0 Gerät eingesetzt (Abb. 2.1). Dieses Gerät wurde von der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin in Kooperation mit der Firma *Emo Systems GmbH* (Berlin, Deutschland) entwickelt. Das Verfahren kam erstmalig im Rahmen dieser Arbeit in einer AMG-Studie zum Einsatz, wurde aber bereits zuvor in klinischen Studien nach dem Medizinproduktegesetz an Patienten zur Diagnostik der KU angewandt. Es verfügt über einen Temperaturkopf, welcher direkt auf die Haut aufgesetzt und durch leichten Druck auf die Außenseite des Anwendungsteils manuell fixiert wird. Dieser Temperaturkopf besitzt zwölf Elemente von jeweils 10 mm Durchmesser, die zweireihig angeordnet sind und thermisch sowie zeitlich einzeln angesteuert werden können. Mit Hilfe dieses Gerätes können unterschiedliche Temperaturen im Bereich von 4 bis 42 °C ($\pm 0,1$ °C) und unterschiedliche Dauer der Kältestimulation eingestellt werden. Die für die Studie vorprogrammierten Einstellungen wurden auf zwei externen USB-Speichersticks abgelegt und konnten in beiden Zentren und zu unterschiedlichen Studienterminen aufgerufen werden.

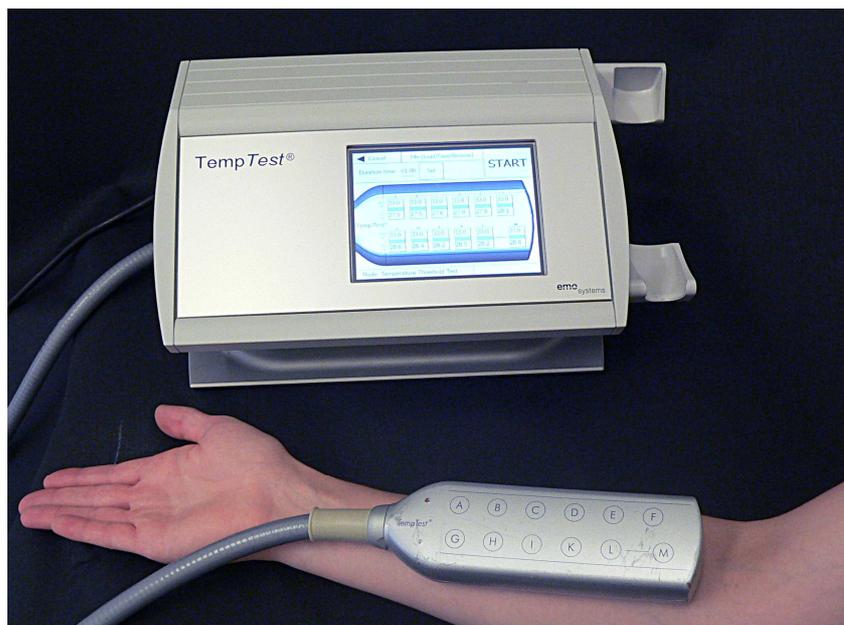


Abb. 2.1: Anwendung des TempTest® 3.0 Gerätes.

Im Vergleich zu der früher üblichen Diagnostik der KU mit Hilfe von Plastik- oder Glasgefäßen mit unterschiedlich temperierten Flüssigkeiten für jeweils unterschiedlich lange Zeit, die auf die Haut der Patienten aufgebracht werden, oder älteren TempTest[®]-Modellen erlaubte dieses Gerät standardisierte und reproduzierbare Verlaufskontrollen im Rahmen der Studie. Der Temperaturkopf wurde nach jedem Einsatz mittels einer 70%-Propanol-Desinfektionslösung gereinigt, sodass eine hygienisch einwandfreie Anwendung gewährleistet wurde.

2.4.2 Kälteprovokation

Bei Visiten 2, 3, 4 und 5 wurde ein Kälteprovokationstest mit dem TempTest[®] 3.0 Gerät durchgeführt. Dabei wurde ein Thermoelement auf 4 °C gekühlt und für 5 Minuten auf dem Bauch des liegenden Patienten circa 5 cm kranial des Nabels platziert. Das Ablesen der Ergebnisse erfolgte 10 Minuten nach der Provokation. Aufgetretene Quaddeln wurden in konfluierend und nicht konfluierend unterteilt. Als konfluierend war eine Quaddel definiert, die sich über mindestens die gesamte Thermoelementfläche ausbreitete. Eine nicht konfluierende Quaddel lag vor, wenn eine Erhabenheit zwar sichtbar oder palpabel war, sich jedoch nicht über das gesamte Testareal erstreckte (Abb. 2.2). Die Kälteprovokation galt als positiv bei einer konfluierenden oder nicht konfluierenden Urtica, nicht jedoch bei einem bloßen Erythem. Der minimale und maximale Durchmesser der aufgetretenen Quaddel sowie des Erythems wurden gemessen und der mittlere Durchmesser errechnet. Außerdem wurden subjektive Beschwerden wie lokaler Juckreiz und Brennen erfragt und ihre Stärke (leicht, mittel oder stark) dokumentiert.

2.4.3 Schwellentemperaturmessung

Die Schwellentemperatur (Critical Temperature Thresholds, CTT) war als höchste Temperatur im Messbereich von 4 bis 32°C definiert, bei der sich innerhalb von 10 min nach einer 5-minütigen Testung eine Quaddel entwickelte. Bei jeder Messung wurden die höchste Temperatur mit nicht konfluierender Quaddel und die höchste Temperatur mit konfluierender Quaddel bestimmt. Um entsprechende Schwellentemperaturen bei Visite 2, 3, 4 und 5 festzustellen, wurden die Thermoelemente des TempTest[®] 3.0 Gerätes auf 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 und 26 °C gekühlt und für 5 Minuten auf die mediale Seite des linken Unterarmes der Patienten aufgebracht. Zusätzlich wurde die niedrigste Temperatur ohne Quaddel (NTOQ) bestimmt. Wenn auf jedem Testareal eine Urtica entstand und die NTOQ somit nicht ermessbar war, wurden zusätzliche Messungen bei 28, 30 und 32 °C ebenfalls für 5 Minuten durchgeführt.

Ergebnisse wurden 10 Minuten nach der Messung erhoben und in Form einer Tabelle (konfluierende/ nicht konfluierende/ keine Quaddeln in jedem Testfeld) dokumentiert.

2.4.4 Schwellenzeitmessung

Als Schwellenzeit (Critical Stimulation Time Thresholds, CSTT) wurde die längste Zeit zwischen 10 Sekunden bis 5 Minuten bezeichnet, bei der eine nicht konfluierende Quaddel oder eine konfluierende Urtica entstand (Abb. 2.2). Die längste Zeit ohne Quaddel (LZOQ) wurde ebenfalls bestimmt. Dafür wurde die Haut des rechten medialen Unterarmes mit Hilfe des TempTest® 3.0 Gerätes 10, 20, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 und 300 Sekunden lang jeweils bei 4 °C provoziert. Die Ablesung und Dokumentation der Testergebnisse erfolgte – genauso wie bei Kälteprovokation und Schwellentemperaturmessung – 10 Minuten nach abgeschlossener Messung.



Abb. 2.2: Beispiele für konfluierende und nicht konfluierende Quaddeln bei einem Patienten 10 Minuten nach dem Schwellenzeittest.

2.5 Erhebungsinstrumente

2.5.1 Acquired Cold Urticaria Severity Index (ACUSI)

Der Schweregrad der Kälteurtikaria wurde mit Hilfe des Acquired Cold Urticaria Severity Index (ACUSI) gemessen. Dieser Index schließt insgesamt vier Fragen zu urtikariellen Beschwerden, ihrer Häufigkeit, der Jahreszeit, in der die Symptome auftraten, und der maximal notwendigen Therapie ein. Der ACUSI-Wert variiert von 4 bis 15 Punkten und stellt mit 4 bis 7 Punkten eine leichte, mit 8 bis 11 eine mittelschwere und mit 12 bis 15 Punkten eine schwere Form der KU dar. Zusätzlich wurden alle Patienten gebeten, mit Hilfe einer separaten Frage, die nicht in den ACUSI einfließt, die Schwere ihrer Kälteurtikaria zu beurteilen (leicht, mittel oder schwer).

2.5.2 Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Um den Einfluss der Kälteurtikaria auf die Lebensqualität der Patienten vor Beginn der Therapie mit der Studienmedikation und im Studienverlauf zu evaluieren, wurde der im Jahre 1994 von Finlay et al. entwickelte Dermatology Life Quality Index (DLQI) bei Visiten 2, 3, 4 und 5 verwendet¹¹⁸. Dieser Fragebogen ist selbsterklärend, für Patienten ab 16 Jahren geeignet und kann ohne eine detaillierte Erklärung ausgehändigt werden. Er besteht aus 10 Fragen zur Intensität dermatologischer Beschwerden, Schwierigkeiten im Alltag durch die vorliegende Erkrankung, Wahl der Kleidung, Beeinträchtigung der beruflichen Tätigkeit, Freizeit und Partnerschaft sowie Problemen, die mit der Therapie verbunden sind. Diese Fragen beziehen sich auf die letzten 7 Tage vor Ausfüllen des Fragebogens. Für jede Frage gibt es folgende Antwortmöglichkeiten: *Sehr eingeschränkt* (bewertet mit 3 Punkten), *ziemlich* (2 Punkte), *ein bisschen* (1 Punkt), *überhaupt nicht* (0 Punkte) und *Frage betrifft mich nicht* (0 Punkte). Die Summe der Punkte liegt im Bereich von 0 bis 30 und spiegelt die Lebensqualität der Patienten auf folgende Weise wider: 0 – 1 Punkte: keine Beeinträchtigung der Lebensqualität; 2 – 5 Punkte: geringe Beeinträchtigung; 6 – 10 Punkte: mäßige Beeinträchtigung; 11 – 20 Punkte: gravierende Beeinträchtigung, 21 – 31 Punkte: extreme Beeinträchtigung.

2.6 Studienablauf

Im Rahmen der Studie mussten alle Patienten zu folgenden Terminen erscheinen: Screening, Visite 2 und Visite 3. Die Visiten 4 und 5 waren nur für diejenigen Patienten vorgesehen, die bei dem vorausgegangenen Besuch (entsprechend V3 bzw. V4) im Studienzentrum ein positives Ergebnis auf die Kälteprovokation zeigten (Tab. 2.1).

2.6.1 Screening visit

An der Studie interessierte Patienten mit der Diagnose einer Kälteurtikaria ohne offensichtliche Ausschlusskriterien erschienen zu einem Screening visit. Die Patienten wurden ergänzend zu dem bereits erhaltenem Informationsschreiben ausführlich über Ziele, Ablauf, Nutzen-Risiko-Verhältnis, erwartete Nebenwirkungen sowie Rechte und Pflichten aufgeklärt. Jedem Patienten wurde eine Telefonnummer mitgeteilt, unter welcher der Prüfarzt bei Fragen bezüglich der Studie oder im Notfall erreichbar wäre. Nachdem alle Fragen der Patienten vom Prüfarzt beantwortet wurden, musste eine Einverständniserklärung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie von allen Probanden unterschrieben werden. Im Screening visit wurde die zurückliegende und aktuelle Krankengeschichte mit Schwerpunkt auf Diagnose, Dauer, Intensität und bisherige Therapieversuche der Kälteurtikaria erfasst. Anschließend folgte eine allgemeine klinische körperliche Untersuchung, eine Messung der Vitalparameter Puls, Blutdruck sowie Körpergröße und Gewicht. Die benannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden überprüft, Begleiterkrankungen und –medikamente wurden protokolliert. Jeder Patient erhielt eine Screeningnummer, die Daten wurden pseudonymisiert in einem Case Report Form (CRF) dokumentiert. Erfüllte der Patient alle Kriterien, wurde ein EKG sowie eine venöse Blutentnahme durchgeführt und folgende Parameter durch das Zentrallabor der Charité-Universitätsmedizin Berlin bzw. das Labor der Johannes Gutenberg-Universität bestimmt: Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Kreatinin, AP, ALT, AST, GGT, Blutbild und Differentialblutbild. Bei gebärfähigen Frauen wurde eine Urinprobe entnommen und eine Schwangerschaft mittels β -HCG-Test ausgeschlossen. Anschließend wurde der ACUSI-Fragebogen von allen Patienten ausgefüllt.

2.6.2 Telefonkontakt

Im Rahmen einer sich an das Screening anschließenden Baseline-Phase durften die Patienten an sieben aufeinander folgenden Tagen keine Antihistaminika einnehmen. Um dies zu erfragen und die Compliance zu erhöhen, wurden die Patienten telefonisch kontaktiert. Die Dauer der Baseline-Periode war auf 28 Tage begrenzt. Patienten, denen während dieser 28 Tage eine 7-tägige Phase ohne Antihistaminika nicht gelang, mussten von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden.

2.6.3 Visiten 2, 3 und 4

Wurden alle Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie erfüllt, erschienen die Patienten spätestens 28 Tage nach der Screening visit zur Visite 2 (Abb. 2.3). Nach der

Dokumentation möglicher Änderungen der Begleitmedikation wurde eine Kälteprovokation mittels TempTest® 3.0 Gerätes durchgeführt. Bei fehlender Reaktion auf die Kälteprovokation wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Zeigte die Kälteprovokation ein positives Ergebnis, wurden Schwellentemperatur und –zeit gemessen und der DLQI-Fragebogen vom Patienten ausgefüllt. Nach ausführlicher Aufklärung über die korrekte Einnahme des Prüfpräparates wurde die Studienmedikation (5 mg Desloratadin) ausgehändigt und ein Termin für Visite 3 in 14 ± 2 Tagen vereinbart. Die Patienten begannen mit der Einnahme des Präparates am Abend der Visite 2. Nachdem die Studienmedikation einmal täglich über 14 ± 2 Tage eingenommen worden war, erschienen die Probanden zur Visite 3, in Rahmen derer mögliche unerwünschte Wirkungen, Änderungen hinsichtlich der Begleitmedikation sowie aktuelle urtikarielle Beschwerden erfasst wurden. Erneut wurde ein Kälteprovokationstest durchgeführt. Wenn dieser negativ war, wurde die Studienteilnahme aufgrund mangelnder Reaktion auf den Kältereiz abgeschlossen. War die Kälteprovokation positiv, so wurde die Teilnahme an der Studie fortgesetzt, Schwellentemperatur und –zeit bestimmt und der DLQI-Fragebogen beantwortet. Anschließend folgten Randomisierung und doppelblinde Ausgabe der Studienmedikation (5 mg bzw. 10 mg Desloratadin) für die nächsten 14 ± 2 Tage. 12 bis maximal 16 Tage später stellten sich die Patienten zur Visite 4 vor, derer Ablauf bis auf die Randomisierung mit der Visite 3 identisch war: bei negativer Kälteprovokation wurde die Studienteilnahme abgeschlossen, bei positiver Kälteprovokation erhielten die Patienten 5 mg bzw. 20 mg Desloratadin ebenfalls für weitere 14 ± 2 Tage.

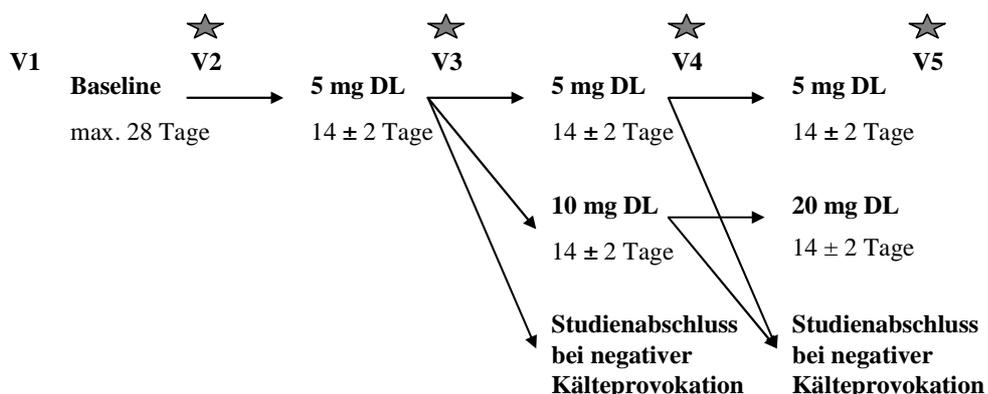


Abb. 2.3: Schematische Darstellung des Studienablaufs und der Randomisierungsarme.

★ : Kälteprovokation, Schwellenzeit- und Schwellentemperaturmessungen.

2.6.4 Visite 5 und Studienabschluss

14 ± 2 Tage nach der Visite 4 erschienen die Patienten zur Visite 5, die unabhängig vom Resultat der Kälteprovokation zum Studienabschluss führte. Die Einnahme neuer Begleitmedikamente, neu aufgetretener Nebenwirkungen, bedingt durch die Studienmedikation, und Änderungen hinsichtlich kälteurtikarieller Beschwerden wurden erfragt. Die Patienten mussten wieder den DLQI-Fragebogen ausfüllen. Ein Kälteprovokationstest wurde durchgeführt und bei einer nach der Kältestimulation auf dem Testareal aufgetreten Quaddel wurden Schwellentemperatur und –zeit bestimmt. Der Studienabschluss wurde im CRF dokumentiert.

Tab. 2.1: Tabellarische Übersicht des Studienablaufes. Die grau markierten Maßnahmen bzw. Visiten wurden nur bei einer vorausgegangen positiven Kälteprovokation durchgeführt.

	Screening	Telefonkontakt	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5
Zeitlicher Verlauf	0	nach 7 Tagen ohne AH	Ausgangs-Werte	14 ± 2 Tage nach V2	14 ± 2 Tage nach V3	14 ± 2 Tage nach V4
Patientenaufklärung	x					
Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien	x					
Erhebung der medizinischen Krankengeschichte	x					
Überprüfung der Begleitmedikation	x	x	x	x	x	x
Körperliche Untersuchung	x					
Blutentnahme, Schwangerschaftstest	x					
EKG	x					
Kälteprovokationstest			x	x	x	x
Schwellenzeit- und Schwellentemperaturmessungen			x	x	x	x
Randomisierung				x		
Ausgabe der Studienmedikation			5 mg	5 mg oder 10 mg	5 mg oder 20 mg	
Rückgabe der Studienmedikation				x	x	x
Evaluation des ACUSI	x					
Evaluation des DLQI			x	x	x	x
Überprüfung der Nebenwirkungen				x	x	x

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin unter Verwendung des Programms *SPSS 18.0* (SPSS Software GmbH, München) durchgeführt.

Die primäre statistische Analyse erfolgte basierend auf der Intention To Treat (ITT) Population, die aus allen Patienten mit mindestens einer Wirksamkeitsmessung nach Studientherapie bestand. Patienten, die vorher die Studie beendeten, wurden aus allen Untersuchungen ausgeschlossen.

Zum Vergleich der Wirksamkeit der Behandlungsstrategien (Desloratadin 5 mg gegen Aufdosierung auf 10 mg und 20 mg) wurde der Exakte Test nach Fisher angewandt. Sekundärparameter für die Therapieanalyse (Schwellenzeit und –temperatur) wurden je nach Skalierung und Verteilung mit Hilfe parametrischer und nicht-parametrischer Methoden untersucht. Dabei wurden die Differenzen zum Baselinewert berechnet und mittels des Mann-Whitney Tests vergleichend zwischen den beiden Studienarmen beurteilt. Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben diente den Vorher-Nachher-Kontrollen.

Aufgrund des Studiendesigns ergaben sich systematische fehlende Werte, wenn im Fall eines Therapieerfolgs keine Quaddeln mehr provoziert werden konnten. Der Ersatz fehlender Werte basierte auf dem Last Observation Carried Forward Prinzip: 1) zeigte der Kälteprovokationstest bei *Visite 4* ein negatives Ergebnis (keine Quaddel), so wurde dieser Wert auch für die folgende *Visite 5* angenommen; 2) ließ sich für einen sekundären Zielparameter kein Wert aufgrund fehlender Reaktion oder fehlender Visite nach erfolgreicher Behandlung bestimmen, so wurde bei der Schwellentemperatur der höchste bzw. bei der Schwellenzeit der niedrigste Wert des jeweiligen Tests angenommen.

Als statistisch signifikant wurden p-Werte $\leq 0,05$ (zweiseitig) gewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Rekrutierung und Studienpopulationen

Im Studienverlauf zeigte sich, dass die ursprünglich geplante Patientenverteilung (15 Probanden pro Studienzentrum) aufgrund unterschiedlicher Rekrutierungsanstrengungen nicht eingehalten werden konnte. Daher wurden 21 Probanden in Berlin und 10 in Mainz eingeschlossen. Um dieses Ziel zu erreichen, musste die Studie um zwei Monate verlängert werden und wurde im April 2010 abgeschlossen.

Insgesamt wurden an beiden teilnehmenden Zentren 37 Patienten gescreent. Die Probandenanzahl reduzierte sich jedoch im Verlauf wie folgt: ein Studienteilnehmer widerrief in der Screeningphase sein Einverständnis, 5 weitere Patienten verstießen gegen die Einschlusskriterien, weil sie beim Screening keine positive Kälteprovokationsreaktion aufwiesen (Abb. 3.1). Von den verbliebenen 31 Patienten konnten 28 in die Intention To Treat Population aufgenommen werden, da bei zwei Studienteilnehmern ein geplanter Ausschluss vor der Randomisierung aufgrund fehlender urtikarieller Symptome erfolgte und eine Patientin aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ebenfalls vor der Randomisierung ihre Studienteilnahme beendete. Von diesen 28 Probanden wurden 13 Patienten in die 5 mg Gruppe und 15 Patienten in die Gruppe mit Aufdosierung randomisiert.

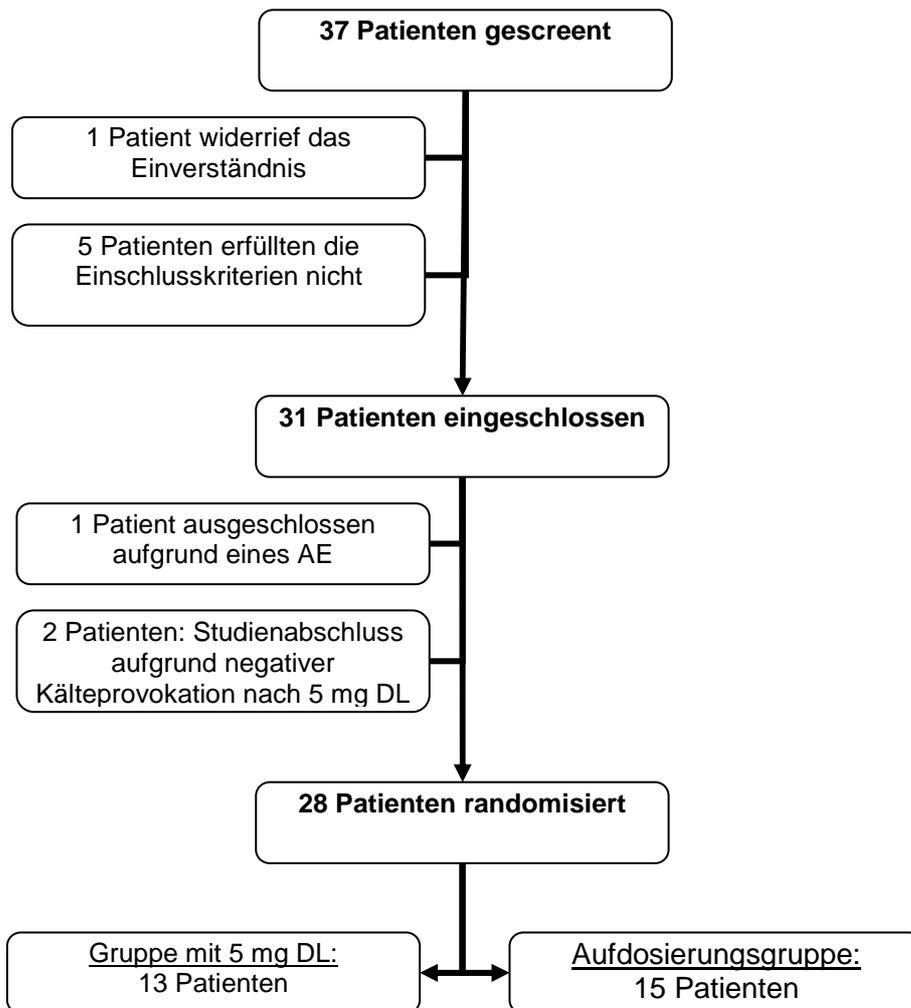


Abb. 3.1: Schematische Darstellung der Patientenanzahl im Studienverlauf.

3.2 Demographische Daten

Die Analyse der demographischen Daten bezieht sich auf alle 31 Probanden. Unterschiede in den Ergebnissen bei Einschränkung auf die 28 Patienten der ITT Population bestanden nicht. Bezüglich des Alters, der Geschlechterverteilung, der anthropometrischen Variablen sowie der KU-Dauer und des Erstmanifestationsalters waren die Studienarme vergleichbar. Ausführliche demographische Daten sind für das gesamte Patientenkollektiv und einzelne Studiengruppen in der Tab. 3.1 dargestellt.

Die in die Studie aufgenommenen Probanden erfüllten die initialen Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien. Insgesamt 21 Frauen (67,7%) und 10 Männer (32,3%) nahmen an der Studie teil. Die Patienten wiesen ein durchschnittliches Alter von 47 Jahren auf, wobei der jüngste Proband 21 und der älteste 66 Jahre alt war (Abb. 3.2). Die mittlere Körpergröße der Studienteilnehmer betrug 170 cm, das durchschnittliche Gewicht 78,7 kg, was einem durchschnittlichen Body Mass Index von 27,1 entsprach.

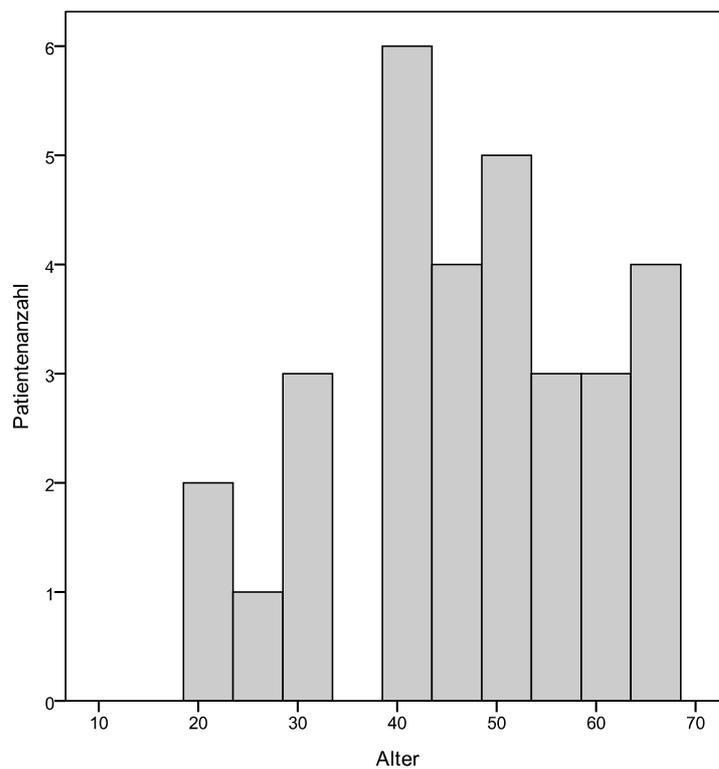


Abb. 3.2: Histogrammdarstellung des Patientenalters (47 ± 13 Jahre, $n=31$).

In der Urtikariaanamnese zeigte sich eine mittlere Krankheitsdauer von 11,2 Jahren. Das Alter bei der Erstmanifestation lag im Mittel bei 35,8 mit einer Spannweite zwischen 6 und 65 Jahren.

Befunde der körperlichen Untersuchungen und der EKGs ergaben ebenso wie Blutparameter keine nennenswerten Pathologien.

Tab. 3.1: Demographische und anthropometrische Daten des gesamten Untersuchungskollektivs und beider Studienarme.

	Mittelwert \pm Standardabweichung		
	Gesamtes Kollektiv (n=31)	Gruppe mit 5 mg DL (n=13)	Gruppe mit DL-Aufdosierung (n=15)
Alter (Jahre)	47,0 \pm 13,1	44,7 \pm 14,7	48,4 \pm 12,9
Körpergröße (cm)	170,0 \pm 9,4	168,2 \pm 9,8	171,0 \pm 8,9
Gewicht (kg)	78,7 \pm 15,0	79,0 \pm 14,1	76,5 \pm 14,0
Body Mass Index	27,1 \pm 4,1	27,9 \pm 4,2	26,0 \pm 3,7
KU-Dauer (Jahre)	11,2 \pm 10,7	9,5 \pm 10,1	12,8 \pm 11,8
Alter bei Erstmanifestation (Jahre)	35,8 \pm 13,5	35,3 \pm 17,2	35,6 \pm 10,9

3.3 Beurteilung der KU-Schwere mittels des ACUSI-Fragebogens

Im ACUSI-Gesamtergebnis zeigte sich bei 71% des Studienkollektivs eine mittelschwere und bei 29% eine schwere Ausprägung der KU (Tab. 3.2). Eine leichte Form der Erkrankung war bei keinem Patienten festzustellen. Diese Ergebnisse wichen von der Patientenselbsteinschätzung ihres KU-Schweregrades geringfügig ab. So beurteilten 9,7% der Probanden ihre KU als leicht, 54,8% als mittelschwer und 35,5% als schwer.

Bei der Analyse des ACUSI-Fragebogens wurde festgestellt, dass die Ausprägung der KU bei den Studienteilnehmern sehr heterogen war. So gaben 35,5% der Patienten Quaddeln, Rötung und Pruritus als schlimmste jeweils aufgetretene Symptome an. Weitere 35,5% der Probanden hatten bereits Schwindel, Kreislauf- und Schluckbeschwerden bis hin zur Luftnot. Angioödeme an Haut und Schleimhaut traten dagegen in 12,9% der Fälle auf. 5 von insgesamt 31 Patienten waren schon einmal aufgrund ihrer KU bewusstlos oder hatten einen Schock entwickelt.

Die Mehrzahl der Patienten (64,5%) gaben an, ganzjährig unter der KU zu leiden, und nur bei zwei Probanden traten die Beschwerden ausschließlich im Winter auf. 71% der Studienteilnehmer berichteten über tägliches oder fast tägliches Auftreten der Beschwerden, während insgesamt zwei Patienten seltener als einmal wöchentlich KU-Symptomatik aufwiesen.

Kältemeidung als eine ausreichende therapeutische Maßnahme gaben 25,8% der Probanden an. Die meisten Patienten (61,2%) mussten zur Symptomreduktion Antihistaminika einnehmen. Weitere 13% mussten bereits aufgrund der KU Notfallmedikation anwenden oder von einem Notarzt behandelt werden.

Tab. 3.2: Schwere der Kälteurtikaria basierend auf dem ACUSI-Fragebogen vor Therapiebeginn in absoluter und prozentualer Patientenhäufigkeit (n=31).

		Patientenanzahl	%
Maximale Beschwerden	Quaddeln, Rötung, Juckreiz	11	35,5
	Angioödeme	4	12,9
	Schwindel, Schluckbeschwerden/Luftnot	11	35,5
	Bewusstlosigkeit/Schock	5	16,1
Jahreszeit, in der Beschwerden auftreten	Ausschließlich im Winter	2	6,5
	Winter, Frühjahr, Herbst	9	29,0
	Alle Jahreszeiten	20	64,5
Notwendige Therapie	Kältevermeidung	8	25,8
	Antihistaminika	19	61,2
	Notfallmedikation	2	6,5
	Notarzt	2	6,5
Häufigkeit der Beschwerden	Selten, 1-2 mal pro Monat	2	6,5
	Gelegentlich, 1 mal pro Woche	0	0
	Häufig, mehrmals pro Woche	7	22,5
	Täglich, fast täglich	22	71,0
Ergebnis ACUSI	Leichte KU	0	0
	Mittelschwere KU	22	71,0
	Schwere KU	9	29,0

Patientenselbst-einschätzung der KU	Leicht	3	9,7
	Mittel	17	54,8
	Schwer	11	35,5

3.4 Überprüfung der Wirksamkeit

3.4.1 Symptomfreiheit

Das Auftreten von Quaddeln nach dem Kälteprovokationstest stellte das wichtigste Wirksamkeitskriterium und den primären Studienendpunkt dar.

Von den 31 in die Studie aufgenommenen Probanden zeigten alle ein positives Ergebnis im Kälteprovokationstest bei der Visite 2. Nach der Gabe von 5 mg DL entwickelten zwei Patienten keine Quaddeln mehr. Da dies vor der Randomisierung geschah, flossen diese Ergebnisse nicht in die Auswertung ein.

In der analysierten ITT-Population reagierten alle 28 Patienten positiv auf die Kälteprovokation bei der Visite 3. Nach Ersetzung der fehlenden Werte zeigten in der Gruppe mit Aufdosierung insgesamt 5 von 15 Patienten (33,3%) keine Quaddeln mehr, während es in der Gruppe mit konstanter Dosis 0 von 13 Patienten (0%) waren (Abb. 3.3). Von diesen 5 beschwerdefreien Patienten reagierten 2 bereits bei der Visite 4, d.h. unter 10 mg DL, nicht auf die Kältestimulation, die 3 weiteren Patienten zeigten unter 20 mg DL ein negatives Ergebnis im Kälteprovokationstest.

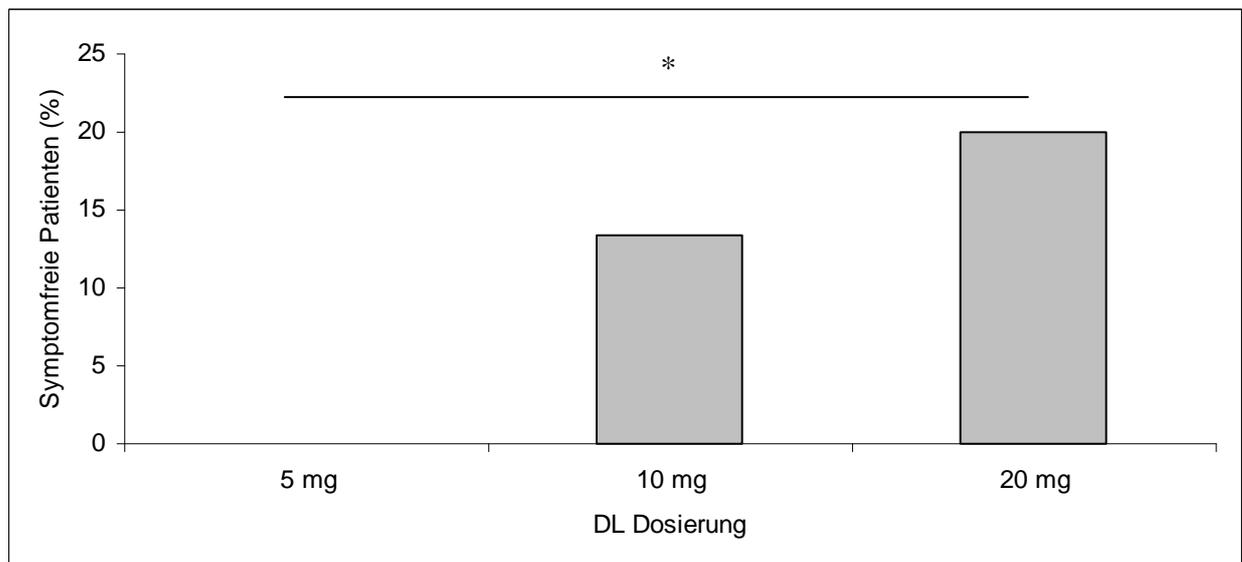


Abb. 3.3: Prozentuale Darstellung der symptomfreien Patienten nach Therapie mit 5 mg, 10 mg und 20 mg Desloratadin. 5 mg vs. 10 mg ($p=0,484$), 5 mg vs. 20 mg ($p = 0,044$), $n=28$.

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Gruppe mit Aufdosierung am Ende der Therapie signifikant weniger Quaddeln im Provokationstest aufwies als die Gruppe mit konstanter Dosis ($p = 0,044$ im Exakten Fisher-Test). Innerhalb der Aufdosierungsgruppe konnte ebenfalls ein tendenzieller Vorteil der Dosiserhöhung gezeigt werden (Visite 3 vs. Visite 5 $p = 0,063$).

3.4.2 Schwellenzeiten

3.4.2.1 Schwellenzeit mit konfluierenden und nicht konfluierenden Quaddeln

Die Analyse der Schwellenzeiten (CSTT) wurde getrennt für zwei verschiedene Definitionen durchgeführt: kürzeste Zeit mit einer konfluierenden sowie kürzeste Zeit mit einer nicht konfluierenden Quaddel (s. 2.4.4). Dabei zeigte sich, dass vor der Therapie bei der Hälfte der Gesamtpopulation die CSTT bei 30,0 sek oder weniger lag. Es gab außerdem deutliche Unterschiede zwischen der Zeit des Auftretens von konfluierenden und nicht konfluierenden Urticae. So traten nicht konfluierende Quaddeln früher auf als konfluierende: innerhalb der ersten Messminute entwickelten sich nicht konfluierende Urticae insgesamt 17 mal, während konfluierende Quaddeln innerhalb desselben Zeitraumes nur 9 mal beobachtet wurden (Abb. 3.4). Mit steigender Messzeit änderte sich diese Verteilung. So präsentierten sich zwischen 1,5 und 3 Minuten 7 Quaddeln als nicht konfluierend und 12 als konfluierend. Nur wenige Probanden wiesen dagegen CSTT-Werte über 3,5 Min auf: insgesamt 1 nicht konfluierende versus 3 konfluierende Quaddeln. Die ausführlichen Daten zum Verlauf der Mittelwerte der CSTT in beiden Studiengruppen – sowohl in Bezug auf konfluierende als auch nicht konfluierende Quaddeln – sind in der Tab. 3.3 dargestellt.

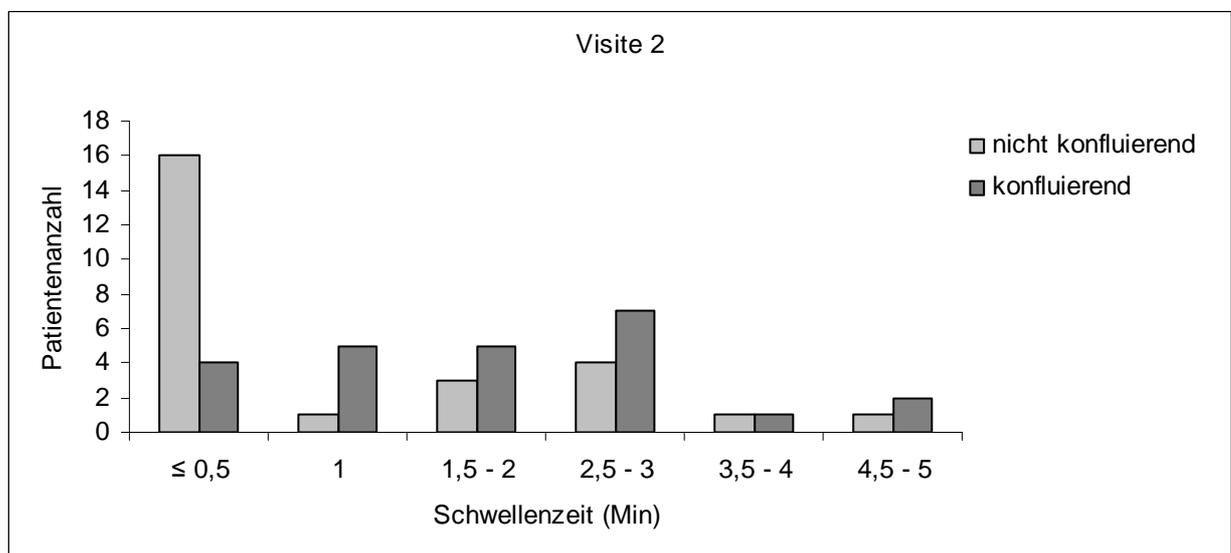


Abb. 3.4: Häufigkeit der Schwellenzeiten mit konfluierenden und nicht konfluierenden Quaddeln in beiden Studiengruppen vor der Therapie (n=28).

Tab. 3.3: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Schwellenzeiten (konfluierend und nicht konfluierend) in beiden Studiengruppen zu unterschiedlichen Messpunkten.

		Mittelwerte \pm Standardabweichungen (sek)			
		Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5
CSTT (konfluierend)	Konstante Dosis (n = 13)	82,0 \pm 69,3	123,0 \pm 93,2	175,0 \pm 94,7	171,8 \pm 92,0
	Aufdosierung (n = 15)	145,7 \pm 77,9	168,5 \pm 58,1	175,0 \pm 76,6	180,0 \pm 81,2
CSTT (nicht konfluierend)	Konstante Dosis (n = 13)	88,2 \pm 91,3	84,6 \pm 67,9	68,5 \pm 48,3	82,5 \pm 57,1
	Aufdosierung (n = 15)	56,0 \pm 55,9	98,0 \pm 72,0	89,2 \pm 56,9	114,4 \pm 88,2

Im Folgenden wird auf die CSTT mit konfluierender Quaddel eingegangen (Abb. 3.5 a). Verwendet man diese Definition, so präsentieren sich folgende CSTT-Werte im Median: vor Therapiebeginn in der Gruppe mit konstanter Dosis 60,0 sek und in der Gruppe mit Dosiserhöhung 135,0 sek; bei der Visite 3 im Studienarm mit 5 mg DL 105,0 sek und in der Aufdosierungsgruppe (5mg) 180,0 sek. Allerdings waren alle erwähnten Differenzen nicht signifikant. Bei der V4 lag der Median in der Gruppe mit konstanter Dosis bei 195,0 sek, in der Gruppe mit Aufdosierung (10mg) sank er dagegen auf 165,0 sek. Der Vergleich der Behandlungsgruppen sowie der Messzeitpunkte V3 und V4 ergab einen p-Wert von 0,662. Die letzte Messung lieferte identische Ergebnisse in beiden Studiensubpopulationen, der Median betrug in jeder Gruppe 210,0 sek ($p = 0,109$). Signifikante Diskrepanzen zwischen den Studienarmen sowie zwischen Messungen V3 und V5 konnten nicht festgestellt werden ($p = 0,494$). Die getrennte Auswertung der Unterschiede zwischen V3 und V5 nach Studiensubpopulationen ergab ebenso keine statistisch relevanten Ergebnisse: in der Gruppe mit konstanter 5mg-Dosis lag der p-Wert bei 0,181 und in der Aufdosierungsgruppe (20mg) bei 0,066.

Die Analyse der CSTT mit nicht konfluierenden Urticae ergab mehr statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (Abb. 3.5 b). Hier betrug der Median in beiden Studiengruppen vor Therapiebeginn jeweils 30,0 sek und nach Gabe von 5 mg DL (V3) jeweils 60,0 sek. In der Gruppe mit konstanter Dosis veränderte sich der Medianwert im Verlauf der Studie nicht und lag bei Visite 4 und 5 bei je 60,0 sek (alle Vergleiche n.s.). Dagegen wurde in der Aufdosierungsgruppe ein stetiger Anstieg der CSTT-Mediane im Therapieverlauf registriert: bei Visite 4 (10mg) wurden 90,0 sek und bei der letzten Messung (20mg) 120,0 sek (im Vergleich zur V3 $p = 0,027$) erreicht. Der Gruppenvergleich der Mediandifferenzen bei Visite 5 (60,0 sek vs. 120,0 sek) brachte mit $p = 0,024$ ebenfalls ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Aufdosierungsgruppe. Bei der Untersuchung der Differenzen zwischen Visite 3 und 5 und den beiden Studiensubpopulationen zeigte sich ein knapp über der Signifikanzschwelle liegendes Resultat von $p = 0,054$.

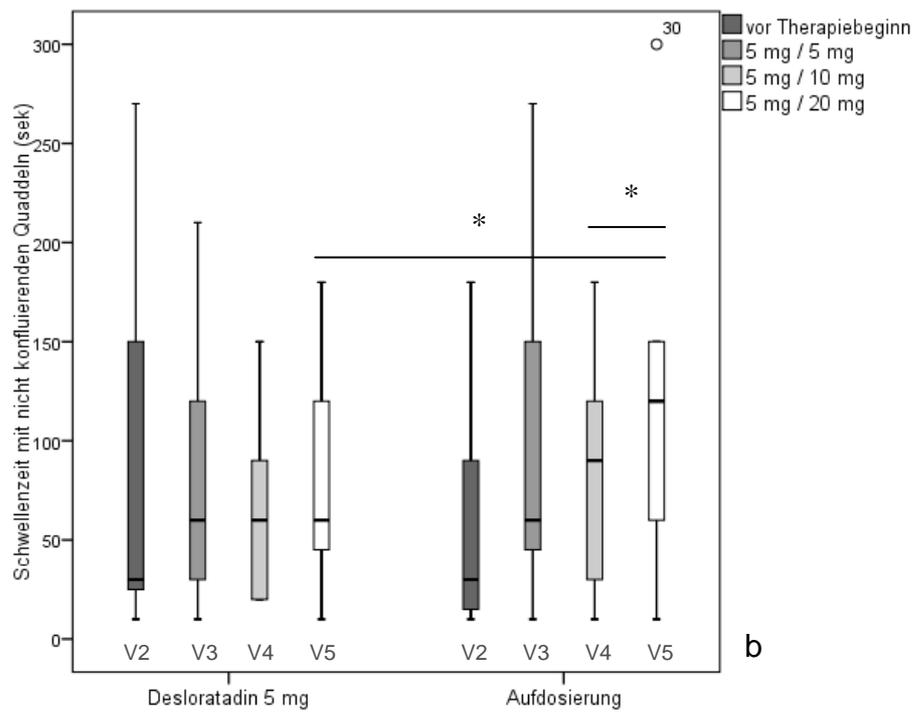
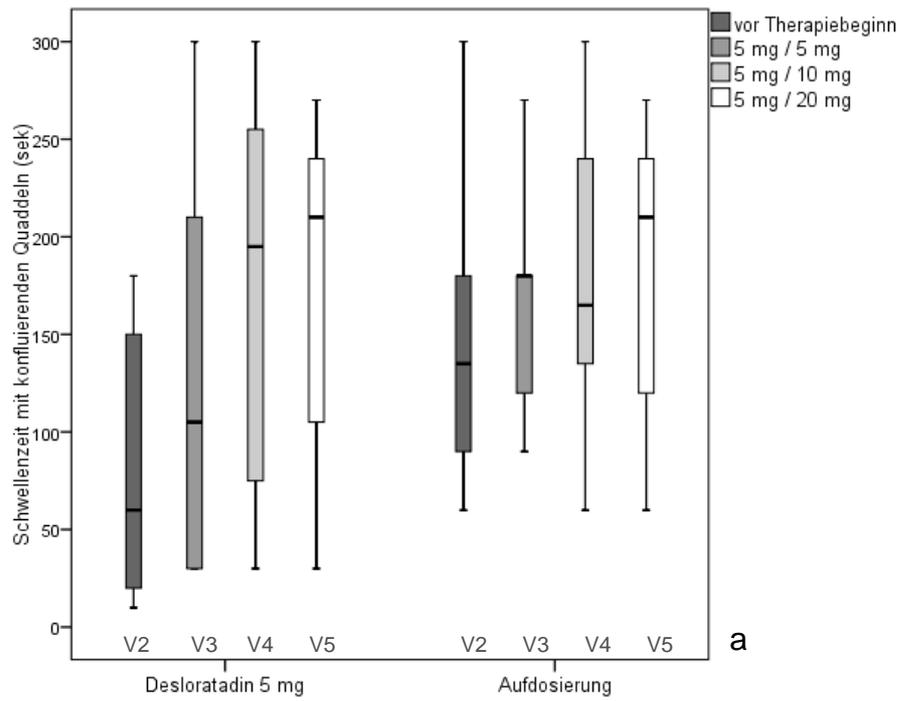


Abb. 3.5: Boxplots präsentieren den Verlauf der CSTT in beiden Studiengruppen. a) CSTT mit konfluierender Quaddel, b) CSTT mit nicht konfluierender Quaddel. V2-V5 = Visiten 2-5. o = Ausreißer, n = 28.

3.4.2.2 Längste Zeit ohne Quaddeln

Die längste Zeit, während der im Schwellenzeittest keine Quaddeln entstanden, (LZOQ) stellte ein klinisch bedeutsames Kriterium für Krankheitsaktivität und Therapieerfolg dar. Vor Therapiebeginn lag der Median der LZOQ im gesamten Patientenkollektiv bei 45 sek. 8 Patienten (26,7%) wiesen eine schwerere KU mit einer LZOQ unter 10 sek auf. Geringe, nicht signifikante Unterschiede der Mittelwerte zeigten sich zwischen den beiden Studiengruppen sowohl vor der Therapie als auch bei der Visite 3 (Tab. 3.4).

Tab. 3.4: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der längsten Zeit ohne Quaddeln in beiden Studiengruppen zu unterschiedlichen Messpunkten.

	Mittelwerte ± Standardabweichungen (sek)			
	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5
Konstante Dosis (n = 13)	84,4 ± 84,3	83,3 ± 88,6	49,2 ± 41,0	62,7 ± 50,6
Aufdosierung (n = 15)	52,7 ± 48,4	78,6 ± 65,5	74,6 ± 39,1	74,4 ± 70,6

Bei V3 betrug der Median in der Gruppe mit konstanter 5mg-Dosis 45,0 sek. Bei Visite 4 und 5 lag er jeweils bei 30,0 sek (Abb. 3.6). Dieser Verlauf präsentierte sich als nicht signifikant. In der Aufdosierungsgruppe zeigte der Median bei Visite 3 (5mg) einen Wert von 60,0 sek, er stieg bei Visite 4 (10mg) auf 90,0 sek und sank bei Visite 5 (20mg) wieder bis auf 30,0 sek. Der Vergleich der genannten Änderungen innerhalb der Aufdosierungsgruppe war nicht signifikant.

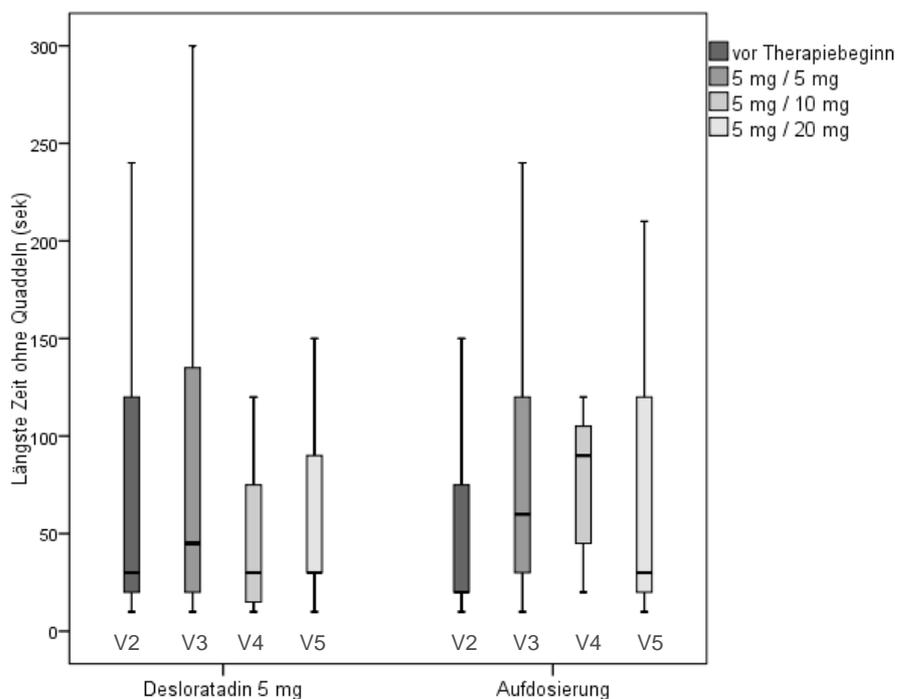


Abb. 3.6: Boxplots stellen Änderungen der Längsten Zeit ohne Quaddeln in den beiden Studiengruppen im Therapieverlauf dar. Signifikante Unterschiede lagen nicht vor, V2-V5 = Visiten 2-5, n = 28.

Betrachtet man die Absolutdifferenzen zwischen Visiten 3 und 5 (5 mg vs. 20 mg) innerhalb der Aufdosierungsgruppe, so zeigt sich hier eine durchschnittliche Zunahme der Schwellenzeit um 90,0 sek ($p = 0,086$). In der Gruppe mit konstanter Dosis wurde dagegen keine Änderung der LZOQ in Absolutzahlen erreicht.

3.4.3 Schwellentemperaturen

3.4.3.1 Schwellentemperatur mit konfluierenden und nicht konfluierenden Quaddeln

Die Auswertung der Schwellentemperatur (Critical Temperature Treshold, CTT) erfolgte analog der Analyse der Schwellenzeit getrennt für zwei Definitionen: höchste Temperatur mit nicht konfluierender und mit konfluierender Quaddel (s. 2.4.3). Die Verteilung der CTT bei Patienten der beiden Studiengruppen vor Therapiebeginn ist in der Abb. 3.7 dargestellt. Es zeigte sich, dass konfluierende Quaddeln bei niedrigeren Temperaturen entstehen, während nicht konfluierende Urticae häufiger im oberen Messbereich erscheinen. So wies die Mehrzahl der Probanden nicht konfluierende Quaddeln bei Temperaturen über 20 °C auf ($n = 20, 74,1\%$). Der Großteil der konfluierenden Urticae manifestierte sich dagegen im Bereich zwischen 12 und 23 °C ($n = 24, 85,7\%$). Die niedrigste CTT lag bei 6 °C und der Maximalwert bei 28 °C. Der Median für konfluierende Quaddeln im gesamten ITT-Kollektiv betrug 14 °C und für nicht konfluierende Quaddeln 22 °C. Genaue Angaben zu Mittelwerten sind in der Tab. 3.5 aufgeführt.

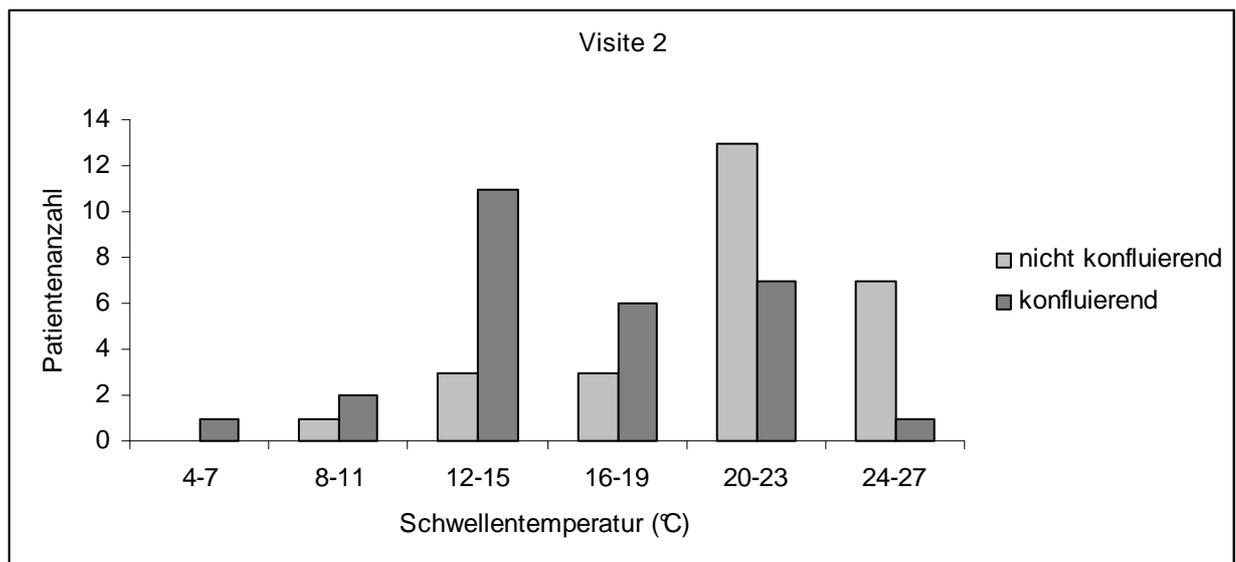


Abb. 3.7: Verteilung der Schwellentemperaturen in der gesamten ITT-Population vor Therapiebeginn ($n=28$, ein Wert für nicht konfluierende CTT fehlt).

Tab. 3.5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Schwellentemperatur (mit konfluierenden und nicht konfluierenden Quaddeln) in beiden Studiengruppen im Therapieverlauf.

		Mittelwerte ± Standardabweichungen (°C)			
		Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5
CTT (konfluierend)	Konstante Dosis (n = 13)	17,1 ± 4,1	12,7 ± 6,1	13,1 ± 5,9	12,0 ± 5,0
	Aufdosierung (n = 15)	14,4 ± 4,9	12,1 ± 3,6	10,8 ± 4,8	10,5 ± 4,0
CTT (nicht konfluierend)	Konstante Dosis (n = 13)	19,7 ± 5,4	16,9 ± 5,5	17,0 ± 5,9	17,0 ± 4,8
	Aufdosierung (n = 15)	20,8 ± 3,5	16,4 ± 5,1	16,6 ± 4,8	14,4 ± 5,0

Bei Visite 3 sank der Median der nicht konfluierenden CTT auf 18 °C in beiden Behandlungsgruppen. Die Schwellentemperatur in Bezug auf konfluierende Quaddeln war in beiden Studienarmen ebenfalls äquivalent und erreichte einen Medianwert von 12 °C (Abb. 3.8 b). Bei Visite 4 wurde eine weitere Senkung der CTT mit nicht konfluierenden Urticae beobachtet: in der Gruppe mit konstanter Dosis (5 mg) betrug der Median 15 °C, in der Aufdosierungsgruppe (10 mg) 16 °C. Dieser Unterschied war ebenso wie die Differenz zwischen V3 und V4 nicht signifikant. Im Gegensatz dazu stieg die CTT mit nicht konfluierenden Quaddeln bei V4 etwas an. In der Gruppe mit 5 mg DL nahm der Median um 2 °C und in der Gruppe mit Aufdosierung (10 mg) um 1 °C zu. Dieser Anstieg war weder zwischen den einzelnen Studiensubpopulationen noch im Vergleich zu den Daten von V3 signifikant. Auch die letzte Schwellentemperaturmessung bei V5 ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die CTT mit nicht konfluierenden Quaddeln sank innerhalb der Aufdosierungsgruppe (20 mg) weiter und zeigte einen Median von 15 °C. In der Gruppe mit konstanter DL Dosis (5 mg) wurde ein Anstieg der nicht konfluierenden CTT von 15 °C bei V4 auf 17 °C bei V5 festgestellt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen bei V5 war mit $p = 0,642$ nicht signifikant. Das Gegenüberstellen von Daten von Visite 3 und der letzten Messung zeigte keine signifikanten Unterschiede - sowohl im gesamten Patientenkollektiv ($p = 0,871$) als auch innerhalb der Studienarme (Gruppe mit 5 mg: $p = 0,443$; Gruppe mit Aufdosierung: $p = 0,477$).

Die CTT mit konfluierenden Quaddeln fiel bei Studienabschluss in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zu V4 ab: In der Gruppe mit konstanter Dosis (5 mg) konnte eine Reduktion um 2 °C (Median = 12 °C) erzielt werden, in der Aufdosierungsgruppe (10 mg) ebenfalls um 2 °C, allerdings lag der Median bei 11 °C (Abb. 3.8a). Die Unterschiede zwischen den Untersuchungsarmen bei V5 waren mit $p = 0,313$ nicht signifikant. Auch der Vergleich von V5 mit V3 zeigte weder in der Gesamtpopulation noch innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen statistische Signifikanzen.

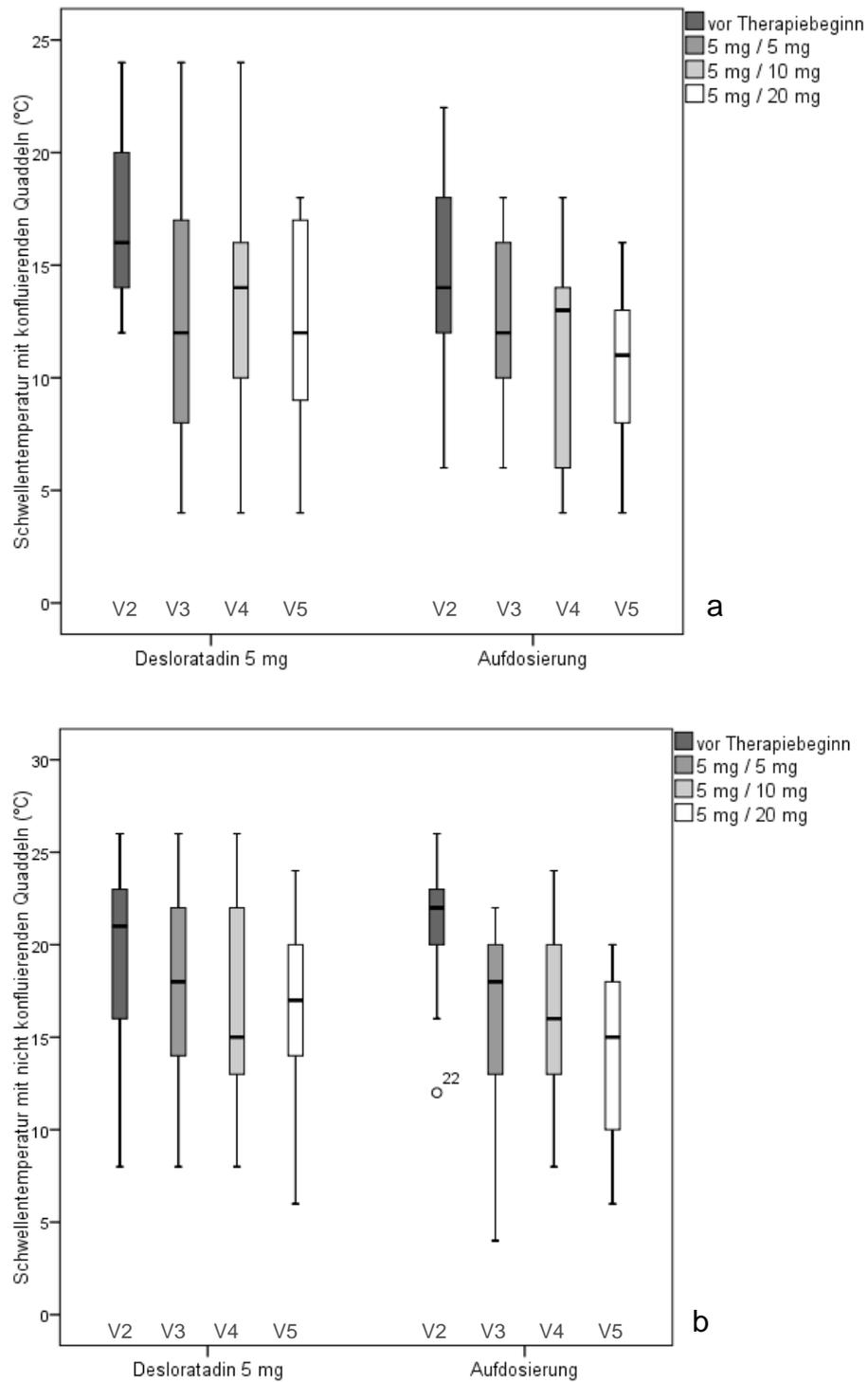


Abb. 3.9: Boxplots präsentieren Schwellentemperatur in beiden Behandlungsgruppen im Therapieverlauf. a) Schwellentemperatur mit konfluierenden Quaddeln, b) mit nicht konfluierenden Quaddeln. \circ = Ausreißer. Signifikante Unterschiede lagen nicht vor, V2-V5 = Visiten 2-5, n = 28.

3.4.3.2 Niedrigste Temperatur ohne Quaddeln

Die Therapiewirksamkeit wurde unter anderem anhand der Temperatur, bei der im Kältetest keine Quaddeln mehr entstanden (Niedrigste Temperatur ohne Quaddeln, NTOQ), beurteilt. Vor Behandlungsbeginn zeigte die Hälfte der 28 Patienten der ITT-Population erst ab 22 °C keine Quaddeln mehr, und die Spannweite der NTOQ lag zwischen 14 und 28 °C. Nach Gabe von 5 mg DL sank die NTOQ in der Gruppe mit konstanter Dosis auf 18 °C im Median und in der Aufdosierungsgruppe auf 20 °C ($p = 0,786$). Die Mittelwerte der NTOQ bei der Visite 3 waren in beiden Studienarmen (jeweils 5 mg) annähernd gleich (Tab. 3.6 und Abb. 3.9).

Tab. 3.6: Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Niedrigsten Temperatur ohne Quaddeln zu allen Messzeitpunkten getrennt für beide Studienarme.

	Mittelwerte ± Standardabweichungen (°C)			
	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5
Konstante Dosis (n = 13)	21,3 ± 4,1	18,2 ± 5,0	18,0 ± 5,3	19,0 ± 4,8
Aufdosierung (n = 15)	22,4 ± 3,3	18,4 ± 5,1	17,7 ± 5,0	16,4 ± 5,0

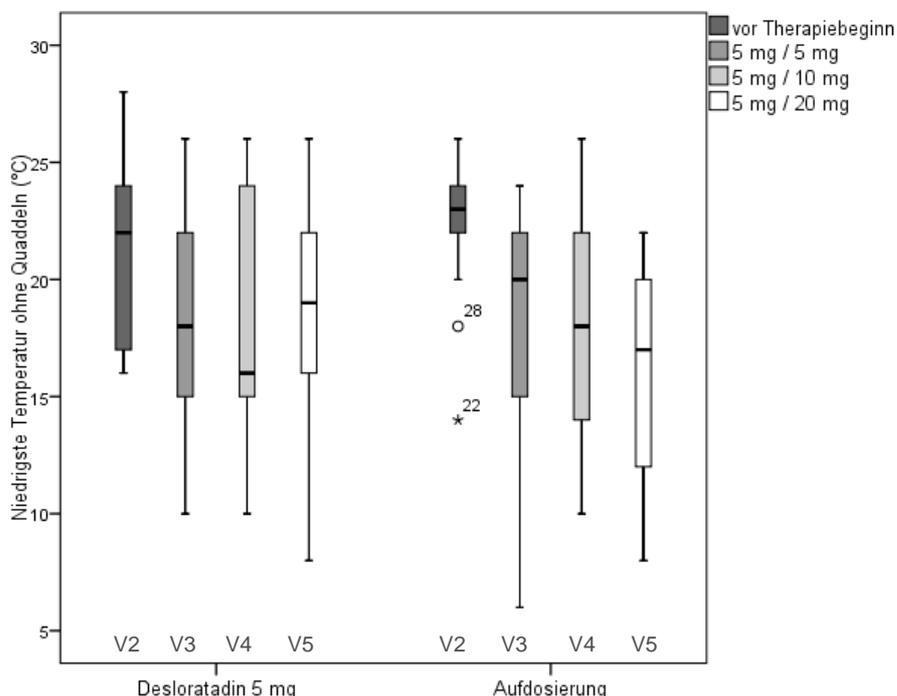


Abb. 3.9: Änderung der Niedrigsten Temperatur ohne Quaddeln im Therapieverlauf in beiden Studiengruppen. \circ = Ausreißer, * = Extremwert. Signifikante Unterschiede lagen nicht vor. V2-V5 = Visiten 2-5, n = 28.

Bei V4 betrug der Median der NTOQ in der 5 mg-Gruppe 16 °C und in der Gruppe mit Dosiserhöhung (10 mg) 18 °C, diese Temperaturreduktion war aber im Vergleich zu Visite 3 nicht signifikant. Weitere Therapie führte in der Gruppe mit konstanter Dosis zu

einem Anstieg der NTOQ. So lagen bei V5 (5 mg) sowohl der Median- als auch der Mittelwert bei 19 °C. In der Aufdosierungsgruppe wurde dagegen ein weiterer geringer Abfall der NTOQ bei V5 (20 mg) beobachtet: Der Median sank im Vergleich zu V4 (10 mg) um 1,0 °C und der Mittelwert um 1,3 °C. Die beschriebenen Differenzen sowohl innerhalb der einzelnen Subpopulationen bei V5, als auch zwischen V3 und V5 im gesamten ITT-Kollektiv, waren statistisch nicht signifikant.

3.4.4 Quaddelgröße

Ein weiterer Parameter zur objektiven Beurteilung der Therapiewirksamkeit war der mittlere Quaddeldurchmesser nach dem Kälteprovokationstest. Die Analyse der Quaddelgröße in der gesamten ITT-Population vor der Behandlung ergab einen Mittelwert von $16,5 \pm 6$ mm sowie einen Median von 17,0 mm (Abb. 3.10 präsentiert ausführlichere Daten). Nach der Gabe von 5 mg DL lag der Median in der Gruppe mit konstanter Dosierung bei 15,0 mm und im Studienarm mit Aufdosierung bei 14,0 mm. Dieser Unterschied präsentierte sich mit $p = 0,945$ als nicht signifikant, was für eine erfolgreiche Randomisierung bezüglich dieser Variable sprach.

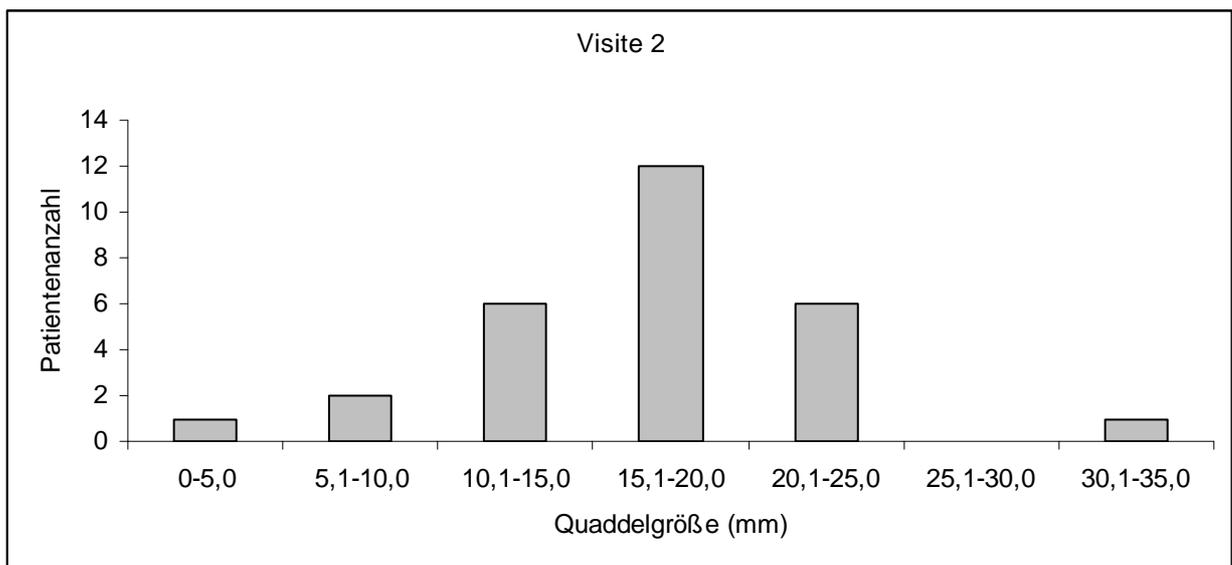


Abb. 3.10: Verteilung des Quaddeldurchmessers nach dem Kälteprovokationstest in der gesamten ITT-Population bei Visite 2 (n = 28).

Die Quaddelgrößemessungen bei Visite 4 zeigten einen im Vergleich zu V3 identischen Medianwert von 15,0 mm in der Gruppe mit konstanter Dosis. In der Gruppe mit Dosiserhöhung wurde dagegen eine geringgradige Zunahme des Quaddeldurchmessers von 14,0 (unter 5 mg) auf 14,25 mm (unter 10 mg) festgestellt (Abb. 3.11). Die aufgezeigten Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen und Visite 3 und 4 wiesen einen p-Wert von 0,036 auf.

Bei Visite 5 betragen die Mediane der Quaddelgröße in der Gruppe mit konstanter Dosis (5 mg) 14,5 mm und im Studienarm mit Aufdosierung (20 mg) 15,0 mm. Die Quaddelgröße nahm in der Gruppe mit Aufdosierung signifikant stärker ab als in der Gruppe mit konstanter Dosis: (-4,5 vs. +2,0 mm verglichen mit der Visite 3, $p = 0,005$). Auch innerhalb des Studienarmes mit Aufdosierung war die Differenz der Absolutwerte mit $p = 0,017$ hochsignifikant. Derselbe Vergleich innerhalb der Gruppe mit konstanter DL-Dosis zeigte keine signifikante Reduktion der Quaddelgröße ($p = 0,209$).

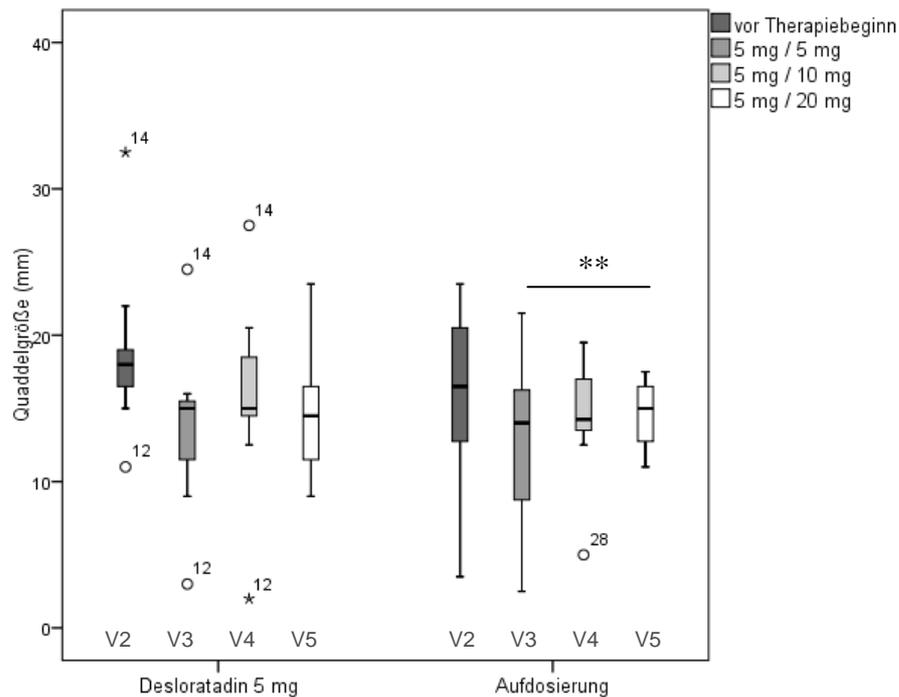


Abb. 3.11: Änderung der Quaddelgröße in beiden Studiengruppen zu unterschiedlichen Messzeitpunkten. ○ = Ausreißer, * = Extremwerte, V2-V5 = Visiten 2-5, $n = 28$.

3.4.5 Größe der Erytheme

Bei der Analyse der Erythemgröße 10 Minuten nach der Kälteprovokation bei 4 °C wurden relevante Unterschiede zwischen den Ergebnissen in beiden Studiengruppen festgestellt. Der mittlere gemessene Durchmesser der Rötung betrug bei Visite 2 in der Gesamtpopulation $22,0 \pm 9,5$ mm, wobei der Ausgangswert in der Gruppe mit konstanter Dosis bei 23,1 mm und in der Aufdosierungsgruppe bei 22,6 mm lag (Tab. 3.7). Nach der Gabe von 5 mg DL nahm die Erythemgröße in beiden Gruppen ähnlich wenig ab. Bei Visite 4 wurde eine stärkere Reduktion der Rötung in der Gruppe mit Aufdosierung (10 mg) registriert, dieses Ergebnis war jedoch im Vergleich zu den Messwerten der Visite 3 (5 mg) nicht signifikant.

Tab. 3.7: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Erythemgröße in beiden Studiengruppen zu unterschiedlichen Messpunkten.

	Mittelwerte ± Standardabweichungen (mm)			
	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5
Konstante Dosis (n = 13)	23,1 ± 10,7	17,2 ± 3,5	19,0 ± 4,4	16,0 ± 4,5
Aufdosierung (n = 15)	22,6 ± 8,1	17,0 ± 5,4	17,7 ± 3,8	15,7 ± 3,0

Der Vergleich der Mediane bei Messpunkt V3 und V5 in der Gruppe mit konstanter 5mg-Dosis zeigte eine nicht signifikante Reduktion des Erythemdurchmessers um 2,75 mm (Abb. 3.12). Innerhalb des Studienarmes mit Aufdosierung wurde eine Abnahme der Erythemgröße um 1,0 mm (5 mg bei V3 vs. 20 mg bei V5) erreicht, die sich aufgrund einer geringeren Streubreite mit $p = 0,008$ als signifikant präsentierte.

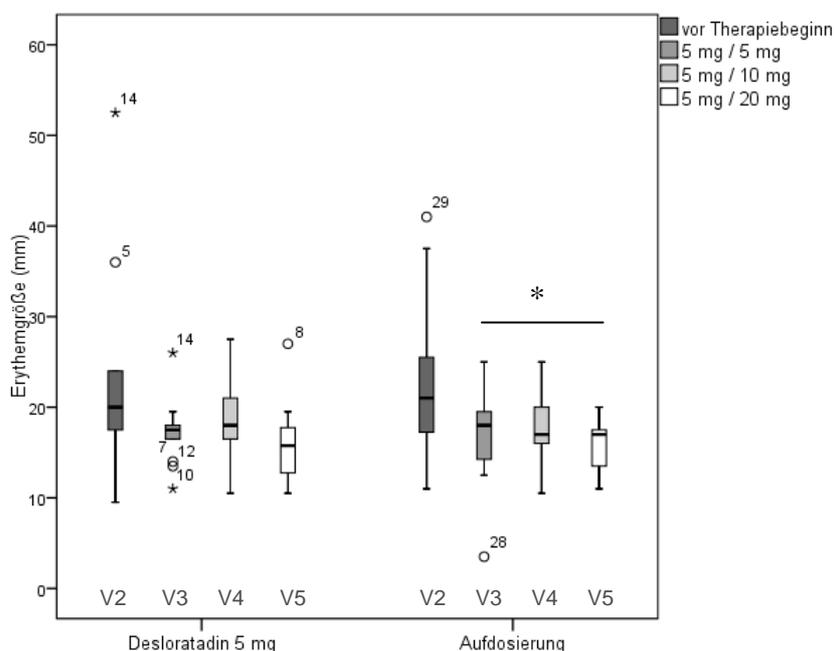


Abb. 3.12: Boxplots präsentieren Änderungen des Erythemdurchmessers in beiden Studiengruppen zu unterschiedlichen Messpunkten. \circ = Ausreißer, * = Extremwerte, V2-5 = Visiten 2-5, $n = 28$.

Das Gegenüberstellen von Therapie mit konstanter DL-Dosis und Aufdosierung zeigte eine tendenziell stärkere Abnahme des Rötungsdurchmessers zugunsten der Aufdosierungsstrategie ($p = 0,068$). Hier nahm die Erythemgröße durchschnittlich um 3,5 mm ab, in der Gruppe mit 5 mg DL konnte eine Reduktion von nur 2 mm erreicht werden.

3.5 Subjektive Parameter

3.5.1 Juckreizstärke

Die Pruritusintensität stellte ein subjektives Kriterium für die Therapiewirksamkeit dar. Der Großteil der Patienten (76,7%) gab bei Visite 2 Juckreiz an, 36,7% aller Patienten beschrieben den Pruritus als mild, jeweils 20% als moderat bzw. stark (Tab. 3.8). Die Pruritusstärke in der Gruppe mit konstanter DL-Dosis betrug im Median 1,0 und im Studienarm mit Aufdosierung 0,0. Dieser Unterschied wies eine Signifikanz von $p = 0,047$ auf.

Tab. 3.8: Prozentuale Häufigkeit der Juckreizschwere bei Patienten in beiden Studiengruppen im Studienverlauf. 5 mg: Studienarm mit konstanter Dosis 5 mg DL, A: Studienarm mit DL-Aufdosierung. $n = 28$.

	<u>Visite2</u>		<u>Visite 3</u>		<u>Visite4</u>		<u>Visite 5</u>	
	5 mg	A	5 mg	A	5 mg	A	5 mg	A
Kein Juckreiz	7,7	26,7	7,7	53,3	15,4	53,8	25,0	40,0
Milder Juckreiz	30,8	46,7	46,2	20,0	23,1	38,5	41,7	40,0
Moderater Juckreiz	23,1	20,0	23,1	13,3	23,1	7,7	25,0	10,0
Starker Juckreiz	38,5	6,7	23,1	13,3	38,5	0	8,3	10,0

Die Häufigkeit der Patienten mit Juckreiz lag in der Studiengruppe mit Aufdosierung vor der Therapie bei 73,3%. Diese reduzierte sich bei Visite 3 (5 mg) auf 46,7% und bei Visite 4 (10 mg) auf 46,2%, stieg jedoch bei Visite 5 (20 mg) auf 60% an. In der Gruppe mit konstanter DL-Dosis hatten 92,3% der Probanden vor Therapiebeginn Pruritus. Die gleiche Anzahl der Patienten wies bei Visite 3 (5 mg) einen Juckreiz auf, erst bei Visite 4 und 5 (jeweils 5 mg) ging die Zahl der Studienteilnehmer mit Juckreiz leicht zurück (Abb. 3.13). Die beschriebenen Unterschiede zeigten ebenso wie die Absolutwerte der Pruritusintensität keine Signifikanz.

Ausschließlich der Gruppenvergleich bei Visite 5 zeigte relevante Differenzen. So lag die Juckreizstärke in der Gruppe mit konstanter Dosis (5 mg) im Median bei 1,0 und in der Gruppe mit Aufdosierung (20 mg) bei 0,0. Dieses Ergebnis entsprach den Ausgangswerten bei der Visite 2. Die statistische Signifikanz lag bei 0,047.

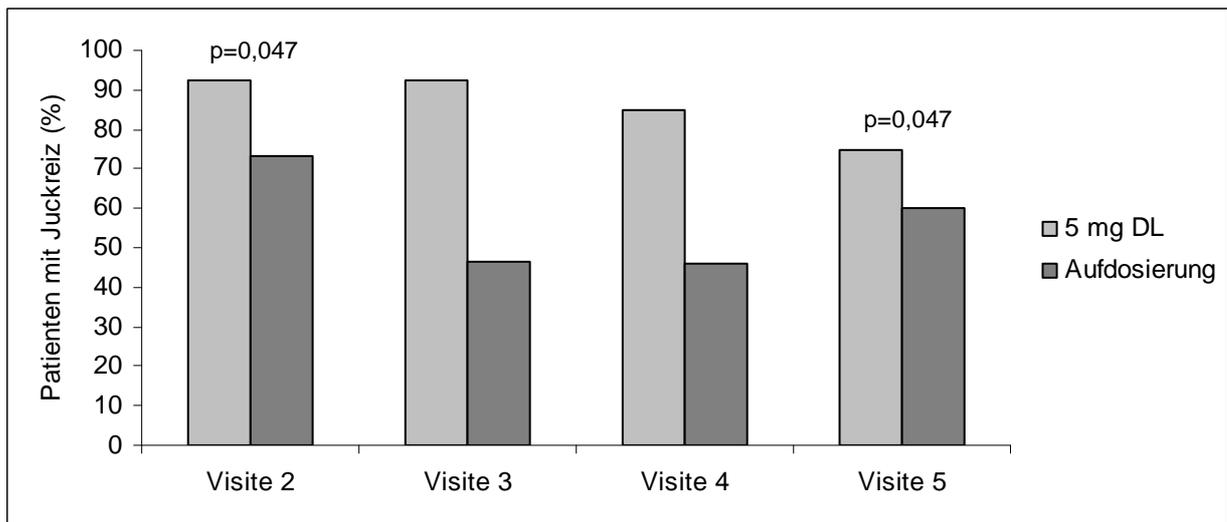


Abb. 3.13: Prozentsatz der Patienten mit Juckreiz in beiden Studienarmen vor Therapie und im Therapieverlauf. Der Gruppenvergleich war bei Visite 2 und 5 signifikant (jeweils $p = 0,047$), alle anderen Differenzen wiesen keine Signifikanzen auf, $n = 28$.

3.5.2 Veränderungen des Brennens

Nur wenige Patienten der Gesamtpopulation – insgesamt 30% – gaben unbehandelt nach der Kälteprovokation ein Brennen an. Diese Zahl stieg bei Visite 3 auf 35,7% an, reduzierte sich bei Visite 4 auf 23,1% und betrug bei der letzten Messung 40,9%. Unterschiede in der Ausprägung des Brennens sowie in der Patientenhäufigkeit zwischen den beiden Studienarmen sind in der Tabelle 3.9 und Abbildung 3.14 aufgeführt.

Tab. 3.9: Prozentsatz der Patienten mit unterschiedlicher Schwere des Brennens im Studienverlauf. 5 mg: Studienarm mit konstanter Dosis 5 mg DL, A: Studienarm mit DL-Aufdosierung. $n = 28$.

	<u>Visite2</u>		<u>Visite 3</u>		<u>Visite 4</u>		<u>Visite 5</u>	
	5 mg	A	5 mg	A	5 mg	A	5 mg	A
Kein Brennen	53,8	80,0	69,2	60,0	69,2	84,6	58,3	60,0
Leichtes Brennen	15,4	13,3	15,4	33,3	7,7	15,4	33,3	20,0
Moderates Brennen	23,1	0	0	6,7	15,4	0	0	10,0
Starkes Brennen	7,7	6,7	15,4	0	7,7	0	8,4	10,0

Für das Brennen konnten jedoch weder im Gruppenvergleich noch innerhalb der einzelnen Studiensubpopulationen im Therapieverlauf statistische Differenzen ermittelt werden. Die stärkste tendenzielle Reduktion der Intensität des Brennens konnte nach der Gabe von 5 mg DL bei Visite 5 erreicht werden (Tab. 3.9).

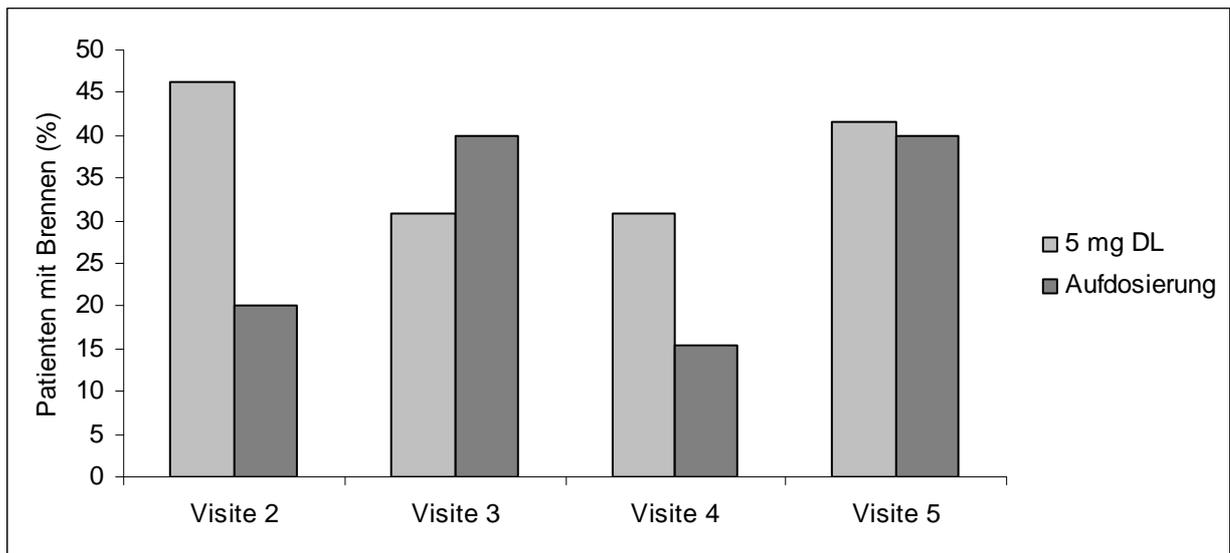


Abb. 3.14: Prozentuale Darstellung der Patienten mit Brennen in beiden Studiengruppen zu unterschiedlichen Messpunkten. Alle Unterschiede zeigten sich als nicht signifikant, n = 28.

3.5.3 DLQI: Analyse der Lebensqualität

Das Design des DLQI-Fragebogens ermöglichte sowohl eine Gesamtbeurteilung der Lebensqualität als auch eine getrennte Auswertung der einzelnen sich auf das Leben der KU-Patienten auswirkenden Faktoren. Vor Therapiebeginn konnte bei nur 6,7% aller Patienten keine Auswirkung auf ihr Leben durch die KU eruiert werden (Abb. 3.15). Die Analyse der DLQI-Summe ergab beim Großteil der Studienteilnehmer eine geringe (36,7%) oder gravierende (ebenfalls 36,7%) KU-bedingte Einschränkung der Lebensqualität. Nur ein Patient hatte einen DLQI-Wert von 22, was einer extremen Beeinträchtigung der Lebensqualität entsprach. Untersucht man die DLQI-Scores bei Visite 2 getrennt nach Studienarmen, so zeigen sich keine relevanten Unterschiede.

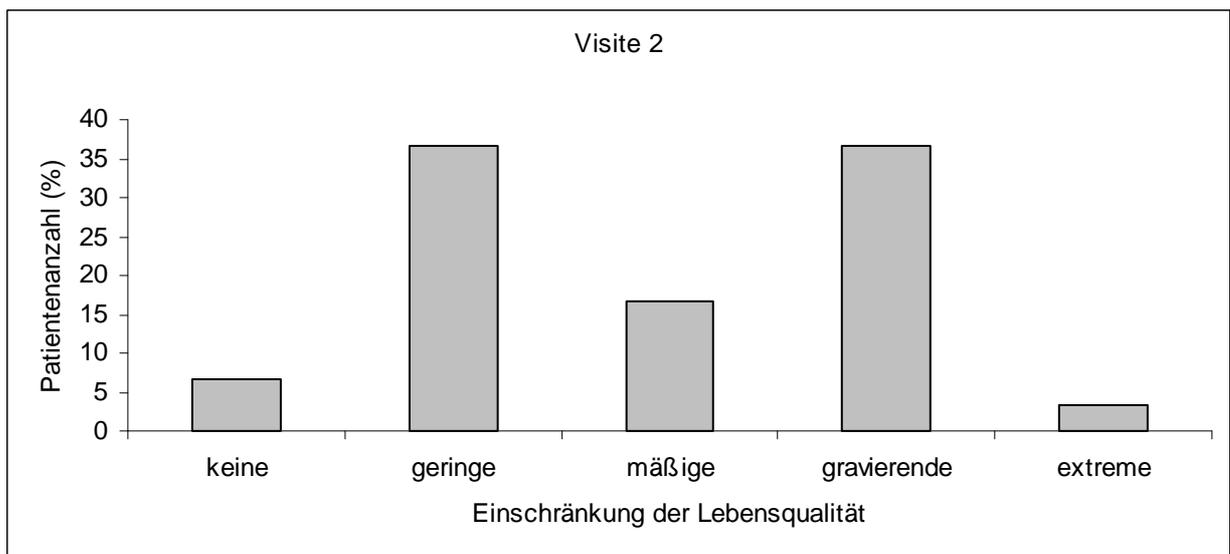


Abb. 3.15: Prozentuale Verteilung der KU-bedingten Lebensqualitätseinschränkung bei Patienten der ITT-Population vor Therapiebeginn (n = 28).

Nach Gabe von 5 mg DL stieg die Anzahl der Patienten ohne Lebensqualitätseinschränkung auf insgesamt 5 (16,7%). 4 davon gehörten der Gruppe mit Aufdosierung an, 1 Patient war in der Gruppe mit konstanter DL-Dosis. Analysiert man die Mediane der DLQI-Summe, so weisen die Probanden der Gruppe mit konstanter Dosis eine mäßige Einschränkung auf, während sich in der Aufdosierungsgruppe eine geringe Einschränkung zeigt (Abb. 3.16 und 3.17). Alle genannten Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant.

Bei Visite 4 erreichte der Anteil der Studienteilnehmer ohne Lebensbeeinträchtigung 21,4%. Dabei ließ sich bei 33,3% der Probanden in der Gruppe mit Aufdosierung (10 mg) und nur bei 7,7% der Patienten der Gruppe mit 5 mg DL kein Effekt der KU auf das Leben feststellen (n.s.). Auch in den anderen Kategorien präsentierte sich eine tendenziell geringere Beeinträchtigung der Lebensqualität zugunsten der Aufdosierungsgruppe: Geringe Einschränkung 40,0% vs. 38,5%, mäßige Einschränkung 6,7% vs. 30,8%, gravierende Einschränkung 20,0% vs. 23,1% (alle Unterschiede nicht signifikant). Extreme Einschränkungen der Lebensqualität wurden bei Visite 4 nicht beobachtet. Diese Umverteilungen im Vergleich zu Visite 3 (5 mg in beiden Studiengruppen) hatten keinen Einfluss auf die Medianwerte und wiesen im Gruppenvergleich gegenüber V3 keine Signifikanzen auf.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Visite 5 (Abb. 3.16 und 3.17). Bei insgesamt 28% der Probanden der Gesamtpopulation konnte keine Lebensbeeinträchtigung eruiert werden. Bemerkenswert ist jedoch, dass ein Patient trotz Dosiserhöhung im Vergleich zu V4 eine extreme Einschränkung zeigte. Die Mediane entsprachen in beiden Studiengruppen einer geringen Lebensqualitätseinschränkung. Statistisch signifikante Ergebnisse konnten weder innerhalb der einzelnen Studienarme bei V5 (5 mg vs. 20 mg) noch im Gruppenvergleich gegenüber V3 (beide Studiengruppen 5 mg) präsentiert werden.

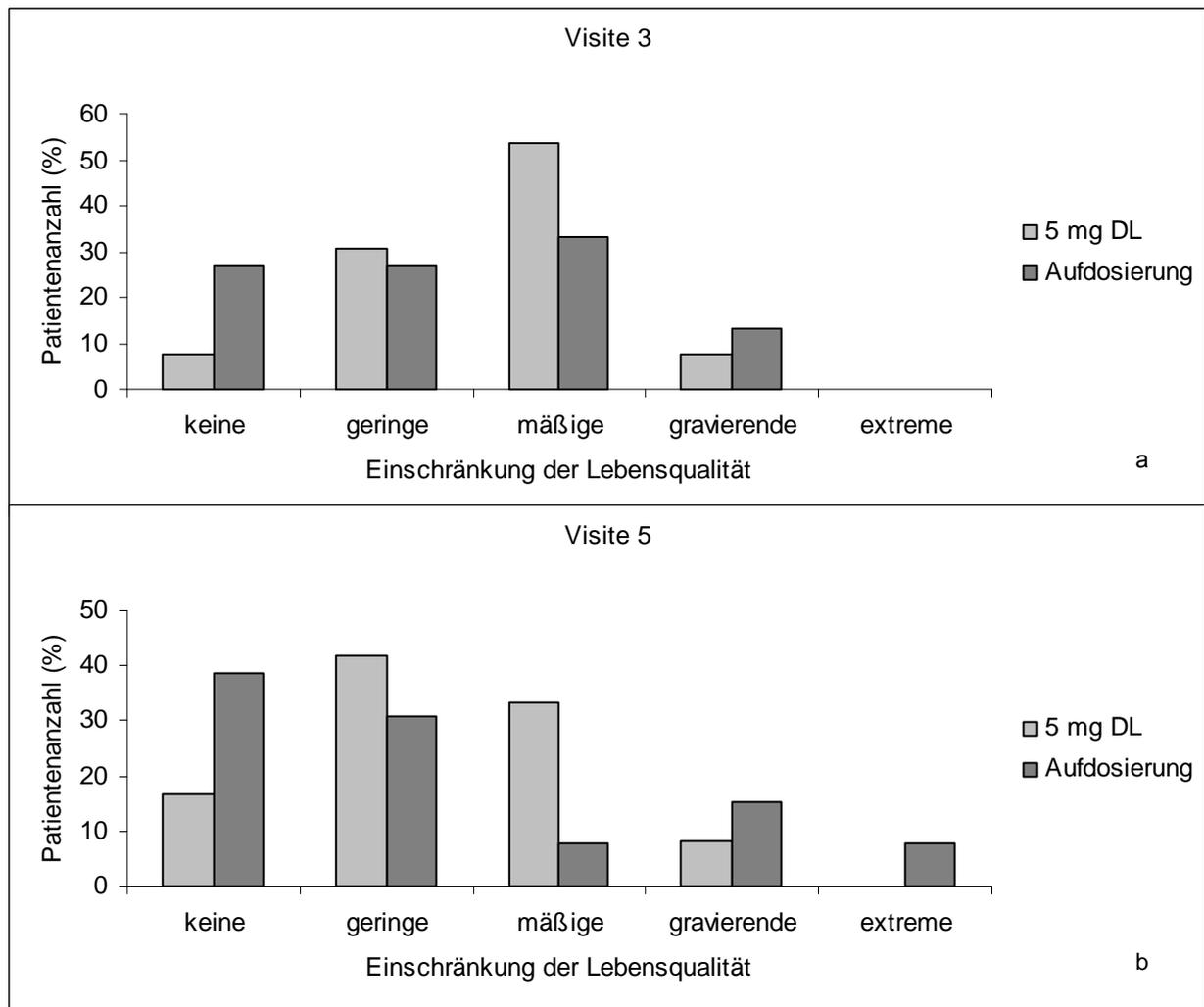


Abb. 3.16: Darstellung der Lebensqualitätseinschränkung bei Patienten der beiden Studienarme. KU-Einfluss auf die Lebensqualität bei a) Visite 3 (5 mg in jeder Studiengruppe) und b) bei Visite 5 (5 mg vs. 20 mg). n = 28.

Die Analyse der einzelnen Subkategorien des DLQI ergab in nur einem Punkt relevante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Diese Kategorie fasst Behinderungen während Einkäufen und Haus- bzw. Gartenarbeit sowie bei der Wahl der Kleidung zusammen. In der Aufdosierungsgruppe konnte eine signifikante Reduktion dieser Behinderungen im Vergleich der V3 (5 mg) mit den Daten der letzten Messung (20 mg) erzielt werden ($p = 0,047$). Auch das Gegenüberstellen der Studienpopulationen bei Visite 5 zeigte eine signifikante Minderung der genannten Beeinträchtigungen zugunsten der Aufdosierungsgruppe ($p = 0,042$). Bezüglich anderer DLQI-Subkategorien (KU-Beschwerden, soziale und sportliche Aktivitäten, Beruf, Partnerschaft sowie mit der Therapie verbundene Probleme) konnten keine signifikanten Differenzen zwischen den Studiengruppen festgestellt werden.

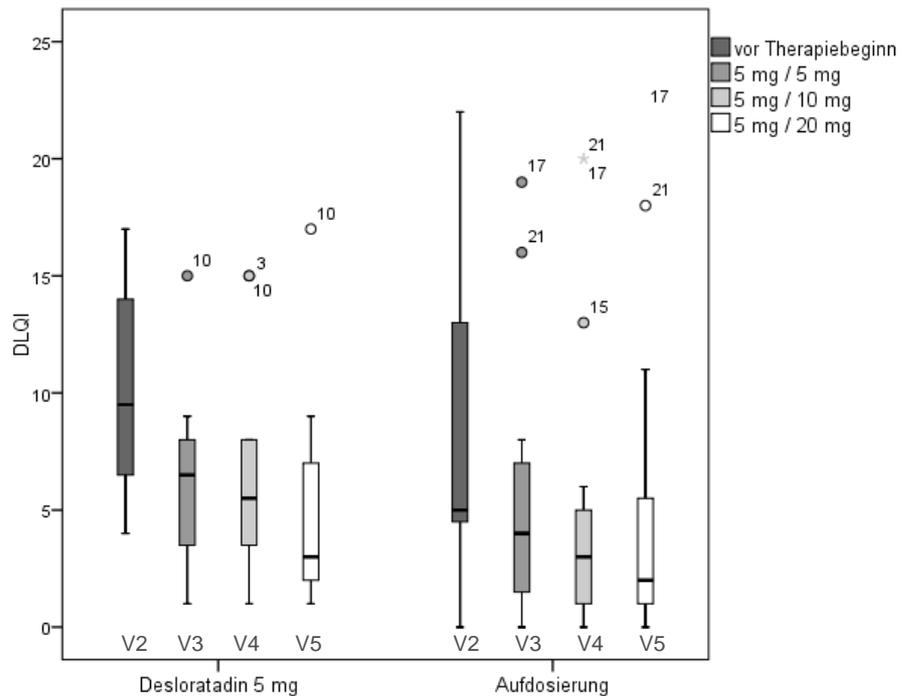


Abb. 3.17: Boxplots präsentieren Änderungen des DLQI-Scores im Therapieverlauf in beiden Studienarmen. Signifikante Unterschiede des Gesamtscores lagen nicht vor. o = Ausreißer, * = Extremwert, V2-5 = Visiten 2-5, n = 28.

3.6 Explorative Analysen

In den explorativen Analysen wurde die Abhängigkeit des DLQI, seiner Subskalen und des ACUSI von potentiellen Risikofaktoren oder Risikomarkern jeweils mittels Spearmanscher Rangkorrelationen untersucht. Es wurden für BMI, Alter und Urtikariadauer keine Zusammenhänge gefunden.

Außerdem wurde bei der Interpretation der Studienergebnisse die Hypothese gestellt, dass die Wirkung des Prüfpräparates von seiner Konzentration und damit vom Körpergewicht der Patienten abhängt. Um dies zu überprüfen wurde ein cut-off von 75 kg basierend an klinischen Beobachtungen frei gewählt und die gesamte ITT-Population in zwei Gruppen aufgeteilt: Probanden mit einem Körpergewicht ≤ 75 kg sowie Studienteilnehmer, die mehr als 75 kg wogen. Anschließend wurden die wichtigsten Endpunkte der Studie getrennt für diese Populationen untersucht. Dabei konnten in der Gruppe mit niedrigerem Gewicht hochsignifikante Ergebnisse bezüglich der Variablen Schwellenzeit mit konfluierenden sowie nicht konfluierenden Urticae, Quaddelgröße und DLQI (Gesamtscore ebenso wie Subkategorien Beschwerdenschwere und Beeinträchtigung der Haushaltsarbeit) festgestellt werden, die in der Tabelle 3.10 ausführlich dargestellt sind. In der Population mit höherem Körpergewicht waren dagegen alle Endpunkte nicht signifikant.

Tab. 3.10. Darstellung der explorativen Analyse. Gezeigt werden signifikante Endpunkte bei Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 75 kg. V3-V5 = Visiten 3-5.

Untersuchte Parameter und Zeitpunkt	Mittelwert	Test	N	p
Schwellenzeit mit nicht konfluierenden Quaddeln bei allen Patienten ≤ 75 kg im Therapieverlauf	Visite 3: 1,55 sek Visite 4: 1,80 sek Visite 5: 2,65 sek	Friedman Test: Vergleich der Studienarme im Therapieverlauf (V3 vs. V4 vs. V5)	10	0,016
Schwellenzeit mit nicht konfluierenden Quaddeln bei allen Patienten ≤ 75 kg bei Visite 5	Gruppe mit 5 mg DL: 3,83 sek Aufdosierungsgruppe: 8,60 sek	Mann-Whitney-U Test: Gruppenvergleich bei V5	11	0,017
Schwellenzeit mit konfluierenden Quaddeln bei allen Patienten ≤ 75 kg im Therapieverlauf	Visite 3: 1,22 sek Visite 4: 2,11 sek Visite 5: 2,67 sek	Friedman Test: Vergleich der Studienarme im Therapieverlauf (V3 vs. V4 vs. V5)	9	0,003
Schwellenzeit mit konfluierenden Quaddeln: Differenz zwischen Visite 3 und Visite 5	Gruppe mit 5 mg DL: 3,00 sek Aufdosierungsgruppe: 8,00 sek	Mann-Whitney-U Test: Vergleich der Differenz zwischen beiden Studienarmen (V3 vs. V5)	10	0,009
Längste Zeit ohne Quaddeln: Differenz zwischen Visite 3 und Visite 5	Gruppe mit 5 mg DL: 3,80 sek Aufdosierungsgruppe: 7,83 sek	Mann-Whitney-U Test: Vergleich der Differenz zwischen beiden Studienarmen (V3 vs. V5)	11	0,044
Quaddelgröße bei Visite 5	Gruppe mit 5 mg DL: 6,33 mm Aufdosierungsgruppe: 2,33 mm	Mann-Whitney-U Test: Gruppenvergleich bei V5	9	0,036
Quaddelgröße: Differenz zwischen Visite 3 und Visite 5	Gruppe mit 5 mg DL: 6,33 mm Aufdosierungsgruppe: 2,33 mm	Mann-Whitney-U Test: Vergleich der Differenz zwischen beiden Studienarmen (V3 vs. V5)	9	0,039
DLQI-Gesamtscore bei Visite 5	Gruppe mit 5 mg DL: 8,20 Aufdosierungsgruppe: 4,17	Mann-Whitney-U Test: Gruppenvergleich bei V5	11	0,041
DLQI-Subkategorie „Beschwerdenschwere“ bei Visite 5	Gruppe mit 5 mg DL: 8,92 Aufdosierungsgruppe: 4,08	Mann-Whitney-U Test: Gruppenvergleich bei V5	12	0,015
DLQI-Subkategorie „Beeinträchtigung der Haushaltsarbeit“ bei Visite 5	Gruppe mit 5 mg DL: 8,75 Aufdosierungsgruppe: 4,25	Mann-Whitney-U Test: Gruppenvergleich bei V5	12	0,022

3.7 Überprüfung der Sicherheit

Nebenwirkungen, die während der Einnahme der Studienmedikation auftraten – treatment-emergent adverse events (AEs) – wurden insgesamt 27-mal dokumentiert, bei 6 Patienten des ersten und bei 6 Patienten des zweiten Studienarms (Tab. 3.11). Unterschiede wurden in der Anzahl der AEs in den Studienarmen festgestellt: In der Gruppe mit konstanter Dosis wurden insgesamt 8 Events berichtet, in der Aufdosierungsgruppe wurden dagegen 19 Nebenwirkungen beobachtet. Allerdings zeigte sich diesbezüglich kein signifikantes Ergebnis im Chi-Quadrat Trendtest ($p = 0.22$).

Am häufigsten traten Kopf- und Rückenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Infektionen – sowohl viral als auch bakteriell – auf. Die meisten AEs waren zum Zeitpunkt des Studienabschlusses vollständig abgeklungen, bei zwei Patienten wurde eine Weiterbeobachtung der Nebenwirkungen war eine weitere Beobachtung nicht möglich. Von den erwähnten 27 AEs wurde nur in einem Fall ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat gesehen. Dabei trat nach Gabe von 10 mg DL leichte Müdigkeit auf, die ca. 3 Wochen lang bestand und nach Studienabschluss abklang.

Bei einer Patientin traten unter 5 mg DL mäßige Schmerzen im rechten Oberbauch auf, was zu einem Absetzen der Studienmedikation und Studienabbruch führte. Die Patientin wurde anschließend ambulant betreut, eine Ursache der Symptomatik ließ sich jedoch nicht eruieren, eine therapeutische Intervention war nicht notwendig. Nach einer Bestehensdauer von ungefähr 8 Wochen bildeten sich die Beschwerden spontan zurück. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde für unwahrscheinlich gehalten.

Keines der beschriebenen AEs wurde als schwerwiegend klassifiziert. Todesfälle wurden nicht registriert.

Tab. 3.11: Auflistung aller aufgetretenen AEs mit ihrem Ausgang und Zusammenhang mit dem Studienmedikament nach Gabe von 5 mg, 10 mg und 20 mg DL, n = 28.

	AE	N	Ausgang des AEs	Zusammenhang mit der Studienmedikation
DL 5 mg	Schmerzen rechts abdominal	2	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich
	Grippale Symptome	2	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich
	Laryngitis	1	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich
	Gastritis	1	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich
	Kopfschmerzen	1	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich
	Rückenschmerzen	1	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich
	Husten	1	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich
Aufdosierung	Müdigkeit	1	vollständig abgeklungen	wahrscheinlich
	Brennen und Schmerzen retrosternal	1	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich
	Brennen im Mund	1	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich
	Kopfschmerzen	3	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich
	Grippale Symptome	3	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich
	Rückenschmerzen	2	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich
	Nausea	2	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich
	Diarrhoe	1	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich
	Husten	1	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich
	Hypertonie	1	unbekannt	unwahrscheinlich
	Schwindel nach Kälteexposition	1	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich
	Schmerzen in Zehengrundgelenken	1	unbekannt	unwahrscheinlich
	Dyshydrotisches Fußekzem	1	vollständig abgeklungen	unwahrscheinlich

4. Diskussion

Zahlreiche klinische Studien der vergangenen Jahre zur Behandlung der Kälteurtikaria und die klinische Erfahrung zeigen, dass die zur Zeit bekannten Therapieoptionen bei weitem nicht zufriedenstellend sind. Die am weitesten verbreitete und von den Leitlinien empfohlene pharmakologische Intervention zur Reduktion der urtikariellen Beschwerden sind orale nicht-sedierende Antihistaminika. Für Patienten, die auf die Standarddosis nicht ausreichend ansprechen, empfehlen die aktuellen Leitlinien eine bis zu vierfache Dosiserhöhung. Dieser Empfehlung liegt jedoch nicht genügend Evidenz zugrunde und die Erhöhung der Antihistaminikadosis ist off-label. Die vorliegende Arbeit stellt eine der ersten Studien dar, in der Effekte einer solchen Dosiserhöhung bei KU-Patienten charakterisiert werden. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass Desloratadin in vierfacher Dosierung im Vergleich zur Standarddosis von 5 mg urtikarielle Symptome effektiver reduziert und darüber hinaus eine Verbesserung zahlreicher betrachteter Parameter wie Juckreizstärke, Quaddel- und Erythemgröße sowie Schwellenzeit bewirkt. Es zeigte sich außerdem eine gute Verträglichkeit von höheren Desloratadindosen.

4.1 Dosiserhöhung führt zu einer effektiveren Symptomreduktion

Die Krankheitsaktivität und die Therapieresponse der KU werden anhand von Quaddelauftreten sowie Schwellenzeiten und Schwellentemperaturen beurteilt¹³. Im Einzelnen zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eine signifikante Reduktion des Auftretens von Quaddeln im Kälteprovokationstest zugunsten der Dosiserhöhung. Es wurde demonstriert, dass ein Drittel der KU-Patienten von der Aufdosierung profitierte und beschwerdefrei wurde, während unter der Standardtherapie bei keinem Probanden eine Symptombefreiung erzielt wurde. Somit wird offensichtlich, dass die 4-fache Dosiserhöhung von DL eine effektivere symptomatische Therapie darstellt als die empfohlene Standarddosis.

Diese Resultate bestätigen die Daten von Siebenhaar et al. aus dem Jahr 2009¹¹⁷. In dieser crossover-Studie wurden 30 KU-Patienten mit 5 mg DL, 20 mg DL und Placebo jeweils 7 Tage lang behandelt. Dabei wurde gezeigt, dass Beschwerdefreiheit im Sinne von Quaddelauftreten unter 20 mg DL signifikant häufiger erzielt wird als unter 5 mg. Auch Juhlin et al. untersuchte therapeutische DL-Effekte bei KU-Patienten⁸⁰. Allerdings wurden in dieser Studie nicht unterschiedliche Behandlungsstrategien verglichen, sondern die primäre Wirksamkeit von 5 mg DL wurde kritisch betrachtet. Dafür erhielten

insgesamt 12 Patienten 5 mg DL über vier Tage, anschließend wurde ein Eiswürfeltest durchgeführt und Quaddelbildung, Juckreiz sowie Schwellenzeit ermittelt. Ein positiver Einfluss auf alle betrachteten Parameter konnte demonstriert werden. Bei einem Patienten zeigte sich unter 5 mg DL eine Therapieresistenz, die nach der Dosiserhöhung auf 10 mg DL behoben wurde und Beschwerdefreiheit erreicht wurde. Des Weiteren werden höhere Dosen anderer nicht-sedierender Antihistaminika als DL für die KU-Behandlung als wirksam beschrieben. Beispielsweise präsentierten Bonadonna et al. sowie Villas et al. eine gute Wirksamkeit für 10 mg Cetirizin und Loratadin und ein signifikantes Nachlassen des Auftretens von Urticae^{82, 87}. Die Effektivität einer 4-fachen Aufdosierung konnte am Beispiel von Ebastin von Magerl et al. gezeigt werden¹¹⁹. Die erwähnten Studien zeichnen sich durch eine gute Vergleichbarkeit aus und unterstützen die Hypothese, dass höhere Dosen als die Standarddosierung im Vergleich zu Placebo eine effektive Symptomreduktion bewirken. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit hatten sie jedoch kein dosis-steigerndes Design und dienten nicht dem unmittelbaren Vergleich von zwei verschiedenen Behandlungsstrategien.

Analysiert man Studienergebnisse nicht nur für die KU, sondern auch für andere Urtikariaformen, so findet man in der Literatur auch widersprüchliche Fakten bezüglich der AH-Dosissteigerung. In einer Studie von Asero et al. wurden für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria 10 mg und 30 mg Cetirizin eingesetzt¹²⁰. Diese Aufdosierung führte nur bei einem von 22 Patienten zu einer relevanten Symptomreduktion. Die Autoren postulierten, dass eine Dosiserhöhung einen sehr limitierten Effekt habe und im Fall eines Nichtansprechens auf die Standarddosierung alternative medikamentöse Optionen – z.B. Kortikosteroide und Immunmodulatoren – indiziert seien. Es bleibt unklar, warum die Studien von Bonadonna et al. sowie Asero bei identischem Prüfpräparat und ähnlicher Patientenanzahl so diametrale Ergebnisse aufweisen. Zu vermuten sind Unterschiede in der Pathogenese zwischen chronischer spontaner Urtikaria und KU und dementsprechend der Wirkweise bzw. Wirksamkeit von Cetirizin in beiden Patientengruppen. Auch Dubertret et al. berichteten über eine signifikante Reduktion der Quaddelbildung nach Gabe von Mizolastin in Standarddosis⁷⁹. Weitere experimentelle Studien sollten sich der Charakterisierung der Unterschiede bei den Pathomechanismen verschiedener Urtikariaformen widmen, um die unterschiedliche Wirksamkeit von Antihistaminika zu verstehen. Die gewonnenen Erkenntnisse könnten einen gezielteren Antihistaminika-Einsatz in der klinischen Anwendung zur Folge haben.

Die neuesten wissenschaftlichen Daten sprechen allerdings – analog zu den in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnissen – für die Dosiserhöhung. Die im Jahre 2010 publizierte Studie von Staevska et al. kommt zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit therapieresistenter chronischer spontaner Urtikaria eine bis zu 4-fache Aufdosierung von DL bzw. Levocetirizin die Symptomkontrolle wesentlich verbessert, ohne gleichzeitig die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu steigern¹⁰⁴. Es wurde demonstriert, dass sich die Anzahl der symptomfreien Patienten unter Dosiserhöhung im Vergleich zur Standardtherapie verdoppelt. Die vorliegende Arbeit bestätigt diese Ergebnisse für die KU und zeigt darüber hinaus mit 0% vs. 33% beschwerdefreien Patienten eine noch höhere Responderrate zugunsten der Aufdosierungsstrategie.

In Bezug auf Schwellenwerte, die laut Leitlinien und klinischer Erfahrung für die Schwere der KU ebenso wie für die Therapieresponse eine große Rolle spielen, gelang es in dieser Studie ausschließlich für die Schwellenzeit signifikante Differenzen zwischen den unterschiedlichen DL Dosierungen zu zeigen. Unterschiede der Schwellentemperaturen wurden weder beim Vergleich der beiden Behandlungsstrategien noch innerhalb der einzelnen Studiengruppen im Therapieverlauf festgestellt.

In diesem Punkt weichen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit von der bis jetzt einzigen Studie ab, die den therapeutischen Einfluss von DL auf CTT und CSTT untersuchte. In der Studie von Siebenhaar et al. wurden 30 KU-Patienten cross-over mit Placebo, 5 mg und 20 mg DL behandelt und den Provokationstests mittels eines TempTest[®] 2.0-Gerätes ausgesetzt. Die auf diese Weise gewonnenen Daten demonstrierten, dass Schwellenzeit und –temperatur unter 20 mg DL im Vergleich zur Standarddosis und Placebo signifikant verbessert werden¹¹⁷.

In der von Metz et al. kürzlich publizierten crossover-Studie, in der 21 KU-Patienten mit 20 mg Rupatadin placebo-kontrolliert behandelt wurden, konnten ebenfalls signifikante Änderungen der CTT und CSTT demonstriert werden. Beim Vergleich mit Placebo zeigte sich hier eine signifikante Reduktion der Schwellentemperatur sowie eine hochsignifikante Verlängerung der Schwellenzeit⁸¹.

Die erwähnten Abweichungen zwischen den aufgezeigten Studien bezüglich der Schwellentemperatur sind am ehesten durch die relativ geringe Anzahl an Probanden und ein unterschiedliches Design der vorliegenden Arbeit zu erklären. Durch die Patientenaufteilung in zwei Studienarmen, wurde eine Reduktion der Probandenzahlen

pro Gruppe und somit weniger deutliche Unterschiede zwischen Behandlungsstrategien bewirkt.

Zu bedenken ist, dass gerade die CTT einen für den Patientenalltag entscheidenden Parameter darstellt und zahlreiche Aktivitäten im Freien, im Wasser ebenso wie im Haushalt beeinflusst. Korrelationen zwischen der Schwellentemperatur und subjektiv empfundener Krankheitsschwere wurden bereits von Mlynek et al. dargelegt ⁷⁶. Die vorliegende Untersuchung schaffte die Grundlagen für eine Fallzahlplanung klinischer Folgestudien, die auf die Charakterisierung der Senkung der Schwellentemperatur fokussiert sein sollten.

Ein weiteres Kriterium für die Beurteilung der Therapiewirksamkeit ist die Größe der Quaddeln. In der vorliegenden Studie zeigte sich unter Dosissteigerung eine hochsignifikante Abnahme des Quaddeldurchmessers, während in der Gruppe mit Standarddosis im Laufe der Therapie sogar ein geringer, nicht signifikanter Anstieg der Urticagröße beobachtet wurde. Diese Daten befürworten die Erhöhung der DL-Dosis als zweiten therapeutischen Schritt bei schwerer KU. Es gilt jedoch zu überprüfen, wie diese im Kälteprovokationstest gewonnenen Ergebnisse auf den Patientenalltag übertragbar sind und wie sich die beschriebene Reduktion des Quaddeldurchmessers im alltäglichen Leben bemerkbar macht und auf diese Weise zur Verbesserung der Lebensqualität beiträgt.

Die von Siebenhaar et al. publizierte und bereits oben erwähnte crossover-Studie zur KU-Therapie mit DL stellt auch in Hinsicht auf die Quaddelgröße eine in Teilen vergleichbare Arbeit dar. Allerdings wurde hier die Größe der Urticae nicht wie in der vorliegenden Studie zweidimensional, sondern mit Hilfe von Volumetrie dreidimensional vermessen. Beim Vergleich von Placebo, 5 mg und 20 mg DL konnte die größte Abnahme des Quaddelvolumens nach Gabe von 20 mg DL demonstriert werden ¹¹⁷. Diese Ergebnisse wurden in der vorliegenden Arbeit anhand einfacherer Parameter bestätigt.

Die Studien von Ring et al. und Monroe et al., welche die Wirksamkeit von 5 mg DL bei Patienten mit chronischer idiopathischer Urtikaria analysierten, präsentierten ähnliche Resultate. Dabei konnte sowohl eine Reduzierung der Quaddelanzahl, als auch der Größe der Urticae gegenüber Placebo gezeigt werden ^{121, 122}. In der vorliegenden Arbeit wurde nur der Quaddeldurchmesser nach Gabe von 5 mg und 20 mg DL verglichen. Es wäre interessant zu überprüfen, wie sich die Größe der Quaddeln vor Therapie von derer nach Behandlung mit 5 mg und 20 mg unterscheidet.

Erytheme bilden zusammen mit Quaddeln und Pruritus die klassische Trias der Urtikaria. Da das Auftreten von Rötungen in den Leitlinien nur nebenbei erwähnt wird und es in der Literatur bis jetzt nur eine Studie zum Auftreten der Erytheme bei der KU gab, wurde dieser Parameter hier gesondert untersucht ¹¹⁹. Somit stellt die vorliegende Arbeit die erste klinische Studie dar, in der die Erythemgröße bei KU-Patienten ohne Therapie sowie Effekte der medikamentösen Behandlung mit nicht-sedierenden Antihistaminika näher beleuchtet wurden. Die gewonnenen Daten zeigen, dass Patienten vor Therapiebeginn im Durchschnitt eine Erythemgröße von $22,0 \pm 9,5$ mm aufwiesen. Im Verlauf der Behandlung mit 5 mg und 20 mg DL konnte eine signifikante Abnahme des Rötungsdurchmessers zugunsten der höheren Dosis erreicht werden. Dennoch war die beschriebene Reduktion sehr gering und wies keine Dosis-Wirkungsbeziehung auf, was ihre klinische Relevanz in Frage stellt.

Agrund der fehlenden Literatur bezüglich der Größe der Erytheme, ist eine kritische Beurteilung dieser Ergebnisse angebracht. Es ist anzunehmen, dass die angewandte Messmethode aufgrund der oft unscharfen Begrenzung und der Asymmetrie der Erytheme kein optimales Messverfahren darstellt. In möglichen Folgestudien sollten deshalb standardisierte Geräte eingesetzt werden, die eine objektive Ermittlung der Erythemgröße selbst bei diffusen Verteilungsmustern ermöglichen können.

Der Juckreiz nach Kälteexposition wird von vielen Patienten als sehr belastend empfunden und stellt somit den die Lebensqualität am meisten beeinflussenden Faktor dar ¹²².

Die erwartete Reduktion der Pruritusstärke unter erhöhter Dosis von DL konnte anhand von in dieser Arbeit gewonnenen Daten nicht demonstriert werden. Außerdem präsentierten sich die Ausgangswerte in beiden Studienarmen als nicht identisch, was auf eine in dieser Beziehung unzureichend balancierte Randomisierung hindeutet. Der nach Therapieende entstandene Unterschied zwischen den Studienpopulationen entsprach genau den Ausgangswerten. Im Verlauf der Therapie zeigten sich keinerlei Veränderungen der Mediane der Juckreizstärke in den beiden Behandlungsgruppen.

Eine mögliche Erklärung dafür könnte das kleine Untersuchungskollektiv sein. Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass Pruritus einen sehr subjektiven Parameter darstellt, der von zahlreichen bio-psycho-sozialen Faktoren abhängig ist und intraindividuell zwischen unterschiedlichen Messzeitpunkten stark variieren kann. Folgestudien sollten daher detaillierter auf Juckreiz eingehen, seine Charakteristika untersuchen sowie mit

größeren Patientenzahlen arbeiten. Da auch bei pathogenetischen Aspekten des Entstehens von Juckreiz viele Fragen noch offen sind, könnten zukünftige *in-vivo* Studien zu einem besseren Verständnis des Phänomens Pruritus beitragen.

Bei der Analyse der Literatur hinsichtlich der Juckreizstärke finden sich kontroverse Daten. Beispielsweise konnten Siebenhaar et al. eine signifikante Abnahme des Pruritus ausschließlich bei dem Vergleich von 20 mg DL mit Placebo feststellen. Zwischen 5 mg und 20 mg DL zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Juckreizausprägung¹¹⁷. Da in der vorliegenden Studie keine Placebogruppe mitgeführt wurde, ist hier möglicherweise eine weitere Erklärung für das Ausbleiben statistisch signifikanter Unterschiede zu finden.

Im Gegensatz dazu existieren zahlreiche Studien, die eine signifikante Pruritusreduktion bei Patienten mit anderen Urtikariaformen nach Gabe von nicht-sedierenden Antihistaminika beschreiben. So zeigten Monroe et al. sowie Ring et al. unter Therapie der chronischen spontanen Urtikaria mit 5 mg DL eine durchschnittliche Abnahme des Juckreizes um 60-70% gegenüber Placebo^{121, 122}. Auch die Kombination von DL und Montelukast führte in einer Untersuchung aus dem Jahr 2004 zu einer signifikanten Besserung des Pruritus verglichen mit Placebo¹²³. Für die KU konnten von Dubertret et al. unter Anwendung von Mizolastin ähnliche Resultate präsentiert werden. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch Vorsicht geboten, da sowohl das Prüfpräparat als auch die Methoden zur Beurteilung von Juckreizintensität starke Unterschiede mit der vorliegenden Arbeit aufweisen.

Inwieweit sich das Empfinden von Brennen vom Pruritus unterscheidet, ist bis jetzt wenig untersucht. Manche Autoren differenzieren diese beiden Symptome nicht. Als Beispiel kann an dieser Stelle eine Studie von Yosipovitch et al. benannt werden, in der Juckreizcharakteristika bei 100 Patienten mit chronischer Urtikaria analysiert wurden. Das Pruritusempfinden wurde dabei von den meisten Patienten als brennend, stechend oder prickelnd angegeben¹²⁴. Somit wurde Brennen von den Autoren als eine der Juckreizformen klassifiziert. Die aktuellen Leitlinien empfehlen dagegen eine exaktere und demzufolge eine für Juckreiz und Brennen separate Beurteilung^{1, 13}.

Demnach wurden diese Parameter in der vorliegenden Arbeit getrennt untersucht. Im Einzelnen zeigte sich, dass vor Therapiebeginn ca. ein Drittel aller Patienten nach der Kälteprovokation Brennen empfanden. Unterschiede hinsichtlich der Brennintensität nach Therapie mit 5 mg und 20 mg DL konnten nicht demonstriert werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Brennen ein weniger für die KU charakteristisches Merkmal zu sein scheint.

Die beschriebenen Ergebnisse spiegeln sich in der Arbeit von Siebenhaar et al. wider, in der für die Brennstärke keine signifikanten Differenzen nach Therapie von 5 mg, 20 mg DL und Placebo gefunden wurden. Die Autoren schlossen daraus, dass eine Unterscheidung zwischen Pruritus und Brennen nicht nötig ist ¹¹⁷.

Demgegenüber zeigten Magerl et al., dass Brennintensität bei KU nach Therapie mit 20 mg Ebastin im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert wird ¹¹⁹. In einer anderen KU-Studie wies der Vergleich von 20 mg Rupatadin und Placebo in gleicher Weise eine signifikante Abnahme der Brennstärke auf ⁸¹.

Die Frage, warum die hier vorgestellten Studien so widersprüchliche Daten aufzeigen, bleibt offen. Zu vermuten wäre, dass verschiedene Antihistaminika trotz ähnlicher Pharmakodynamik eine gewisse spezifische Wirkung für unterschiedliche urtikarielle Symptome haben. Es wäre denkbar, dass Ebastin und Rupatadin effektiver als DL Brennen unterdrücken. Andererseits muss in Betracht gezogen werden, dass auch die Probanden „Jucken“ und „Brennen“ unterschiedlich interpretieren. Möglicherweise spielen hier auch die Form der Fragestellung und die Auswahlmöglichkeiten bei der Antwort eine Rolle.

Die aufgezeigten Unterschiede zwischen den einzelnen Studien könnten als ein Anhaltspunkt für mögliche Folgearbeiten dienen. Von besonderer Bedeutung sind eine genauere Untersuchung klinischer Juckreiz- sowie Brenncharakteristika und eine therapeutische Optimierung der Symptomkontrolle. Darüber hinaus ist es nötig, dass zentrale und periphere Entstehungsmechanismen von Pruritus und insbesondere die neuroimmunologische Interaktion zwischen Mastzellen und sensorischen Nervenfasern genauer erforscht werden.

Chronische Urtikaria hat einen großen Einfluss auf alle Bereiche des alltäglichen Lebens unabhängig vom Alter der Patienten oder der Urtikariaform ¹²⁵. Studien konnten belegen, dass Nesselsucht zu den dermatologischen Erkrankungen mit stärkster Beeinträchtigung der Lebensqualität gehört ^{126, 127}. Speziell für KU fehlten jedoch bis heute solche Daten.

In der vorliegenden Arbeit gelang es, die Lebensqualität der KU-Patienten ohne Behandlung sowie nach Therapie mit 5 mg und 20 mg DL darzustellen. Im Einzelnen zeigte sich vor der Therapie eine DLQI-Summe von $9,23 \pm 5,7$, was einer mäßigen Lebensqualitätsbeeinträchtigung entspricht. Im Therapieverlauf konnte keine signifikante Minderung dieses Scores erreicht werden. Ausschließlich in Bezug auf eine Subkategorie des DLQI-Fragebogens präsentierte sich eine signifikante Reduktion –

und damit eine Verbesserung der Lebensqualität – zugunsten der höheren DL-Dosis. Diese Kategorie spiegelte Schwierigkeiten bei Haus- und Gartenarbeit sowie krankheitsbedingte Beeinträchtigung bei der Wahl der Kleidung wider.

Es wäre denkbar, dass durch die erreichten Besserungen in diesen Bereichen Patienten etwas entlastet werden konnten. Allerdings waren in den Kategorien Beschwerdestärke, Beruf, Freizeitaktivität und Partnerschaft keine Änderungen, weder nach Gabe von 5 mg, noch unter 20 mg DL, nachweisbar. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür könnte die geringe Patientenanzahl sein, da insbesondere subjektive Parameter von multiplen Faktoren abhängen und für Signifikanzen deutlich höhere Fallzahlen nötig sind. Der DLQI-Fragebogen bezieht sich auf die ganze letzte Woche vor dem Ausfüllen und wird vermutlich unter anderem im Fall der KU durch Witterungsverhältnisse beeinflusst, die in dieser Studie nicht erfasst wurden.

Da bei der Analyse der DL-Effektivität in dieser Studie zahlreiche objektive Endpunkte signifikante Werte aufwiesen, wird eine absolute Wirkungslosigkeit auf die Lebensqualität für unwahrscheinlich gehalten. Vielmehr ist von einer geringen Sensitivität des DLQI-Fragebogens für Veränderungen der Krankheitsaktivität bei der KU auszugehen. Auch unter Experten der Lebensqualitätsanalyse wird der DLQI aufgrund seiner eingeschränkten Validität kritisiert ^{128, 129}. Als mögliche Alternativen werden für die Beurteilung der Lebensqualität bei dermatologischen Erkrankungen Skindex-17 und WHOQOL-Instrumente empfohlen ^{128, 130}. Auch der neue auf chronische spontane Urtikaria orientierte Fragebogen namens CU-Q₂oL wurde bereits in Studien angewandt und zeichnete sich durch gute Reliabilität und Validität sowie deutliche Korrelationen mit der Erkrankungsschwere aus ^{104, 131-133}.

Der Einfluss auf die Lebensqualität spielt nicht nur unmittelbar für den Patienten eine Rolle. Zusätzlich stellt er ein wichtiges Kriterium für die Beurteilung des Therapieerfolgs dar und ist für den Vergleich internationaler Studien von Bedeutung. Es besteht der Bedarf für einen KU-spezifischen Lebensqualitätsfragebogen, der in der klinischen Anwendung ebenso wie im Rahmen klinischer Studien reproduzierbare Ergebnisse aufweist.

Ein sehr wichtiges Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass unter der Einnahme von hohen DL-Dosen die Anzahl an unerwünschten Ereignissen nicht ansteigt. Auch die in der DL-Fachinformation erwähnte Sedierung trat im Rahmen der vorliegenden Arbeit bei Dosiserhöhung nur in einem Fall auf. Die Vermutung, dass eine Aufdosierung mit

einer erhöhter Anzahl an Nebenwirkungen einhergeht, konnte – mit der Einschränkung der begrenzten Fallzahl – widerlegt werden.

Zahlreiche weitere Studien bestätigten ebenfalls die Sicherheit von nicht-sedierenden Antihistaminika. So zeigten Siebenhaar et al., dass Müdigkeit als einziges mit DL im Zusammenhang stehendes unerwünschtes Ereignis gleich oft unter 5 mg wie unter 20 mg DL auftrat¹¹⁷. 4-fache Dosierungen von Ebastin und Rupatadin führten auch nicht zu einem häufigeren Auftreten von Nebenwirkungen und wurden von KU-Patienten gut toleriert^{81, 119}.

Aufgrund der zentralen Rolle der H1-Rezeptor-Aktivierung in der Pathogenese der KU lässt sich eine ähnliche Wirkweise von unterschiedlichen nicht-sedierenden Antihistaminika vermuten und die erwähnten Studien können miteinander verglichen werden. Bei der Interpretation der hier und anderweitig gezeigten Resultate kann man schlussfolgern, dass nicht-sedierende Antihistaminika ein sicheres Wirksamkeitsprofil bei Patienten mit KU aufweisen, selbst wenn sie in höheren Dosen als empfohlen eingenommen werden.

Gleichwohl muss die Frage nach kognitiver und psychomotorischer Beeinträchtigung durch nicht-sedierende Antihistaminika, die möglicherweise vom Patienten nicht wahrgenommen und angegeben wird, gestellt werden. Dieser Aspekt wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. In der Literatur finden sich jedoch viele Studien, die gegen negative Einflüsse von nicht-sedierenden Antihistaminika auf die Psychomotorik sprechen. Das bestätigten bereits Magerl et al., indem sie sensitive psychometrische Tests während der Therapie mit 20 mg Ebastin anwandten und keine Unterschiede zu Placebo feststellten¹¹⁹. Des Weiteren führten Staevska et al. unter der Behandlung mit unterschiedlich hohen Dosen von DL und Levocetirizin elektroenzephalografische Kontrollen durch. Pathologische Veränderungen wurden dabei nicht registriert. Paradoxa Weise zeigte sich sogar eine Verbesserung der kognitiven Leistung in der mit Levocetirizin behandelten Gruppe. Die Autoren vermuteten, dass nicht-sedierende Antihistaminika durch eine Beschwerdereduktion zu einer besseren Schlafqualität mit anschließender längerer Wachheit tagsüber führen¹⁰⁴. Außerdem gibt es Daten, die kein gehäuftes Auftreten von Somnolenz sogar unter extrem hohen Mengen von nicht-sedierenden Antihistaminika aufweisen. Beispielsweise wurde in einem Fallbericht dargestellt, dass ein Patient mit chronischer idiopathischer Urtikaria unter täglicher Anwendung von 50 mg Cetirizin keinerlei Beeinträchtigungen der Psychomotorik und keine Behinderungen der alltäglichen Aktivitäten einschließlich Autofahren aufwies¹³⁴. Für DL konnten identische Ergebnisse

in präklinischen Studien präsentiert werden: Unter 45 mg pro Tag ergaben sich keine Hinweise auf Somnolenz ¹³⁵.

Aufgrund der hier und anderweitig aufgezeigten Daten kann man davon ausgehen, dass DL ein sicheres Präparat ist und die Einnahme von höheren Dosen mit einem geringen Risiko für unerwünschte Ereignisse einhergeht.

Bezogen auf die Studienzielsetzung können zusammengefasst eine häufigere Beschwerdefreiheit im Sinne von Quaddelauftreten, Verlängerung der Schwellenzeit, Abnahme der Urtica- und Erythemgröße unter höheren DL-Dosierungen als Reduktion der Krankheitsaktivität eingeschätzt werden. Diese Effekte beruhen vermutlich sowohl auf einer vermehrten Inhibition der H₁-Mastzellrezeptoren als auch auf einer direkten Blockade von Entzündungsmediatoren durch die höhere DL-Konzentration. *In-vitro* Experimente bestätigten bereits diese Hypothesen ¹³⁶⁻¹³⁸.

4.2 TempTest[®] als standardisiertes diagnostisches Verfahren

Objektivität und exakte Reproduzierbarkeit stellen nach wie vor Probleme bei der Durchführung von Kälteprovokationstests dar. Die älteste und immer noch am häufigsten angewandte Methode ist die dermale Applikation eines Eiswürfels ³¹. Dabei soll die Provokationstemperatur im Bereich zwischen 0 und 4 °C liegen ^{1, 32}. Aufgrund der begrenzten Zeit in der klinischen Routine wird jedoch oft der Beginn des Eiswürfelschmelzens nicht abgewartet und ein Stück Eis, das eine deutlich niedrigere Temperatur aufweist, auf die Haut gelegt. Dies hat eine niedrigere Provokationstemperatur zur Folge, wobei deren Abweichung nicht messbar ist. Es führt zu einer Unvergleichbarkeit der Ergebnisse der Kälteprovokation bei einem Patienten zu unterschiedlichen Messzeitpunkten und macht außerdem einen interindividuellen Vergleich unmöglich. Andererseits birgt solch ein direkter Hautkontakt mit Kälte unter 0 °C eine hohe Gefahr von thermischen Schädigungen. Ein weiterer Nachteil des Eiswürfeltests besteht in den limitierten Möglichkeiten zur Bestimmung der Schwellenzeit und insbesondere der Schwellentemperatur ^{24, 139}.

Bezüglich der Sensitivität konnte in einer Studie gezeigt werden, dass nach einer 5-minütigen Provokation mit einem Eiswürfel 51% der KU-Patienten ein positives Ergebnis entwickelten. Eine auf 10 Minuten verlängerte Eisstimulation führte bei 72% der Patienten zu einem Quaddelauftreten. Erst nach 20 Minuten erreichte die Anzahl der Patienten mit einer positiven Reaktion 100% ⁴⁰. Das Hauptproblem bei solch einer langen Provokationszeit ist eine sich im Laufe des Tests ändernde Temperatur.

Außerdem können dabei thermisch bedingte Hautschäden mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auftreten.

Mit der Entwicklung des TempTest[®]-Messsystems wurde eine einfachere, objektive und standardisierte Methode zur Bestimmung von CTT und CSTT erschaffen. Das in dieser Studie eingesetzte TempTest[®] 3.0-Gerät erlaubt eine zehntelgradgenaue und reproduzierbare Messung von Schwellenzeit und –temperatur in einem Intervall zwischen 4 und 42 °C. Standardisiert wird als tiefste Temperatur 4 °C angewandt sodass die Gefahr von thermischen Hautschädigungen geringer ist. Im Vergleich zu dem Eiswürfeltest zeichnet sich TempTest[®] 3.0 durch eine höhere Sensitivität aus, so zeigten 92% der KU-Patienten in einer Studie ein positives Ergebnis bei der 5-minütigen Kälteprovokation ⁷⁵.

Somit wird offensichtlich, dass TempTest[®] 3.0 sowohl für diagnostische Zwecke als auch für den Einsatz in klinischen Studien besser geeignet ist als der Eiswürfeltest. Seine breite Anwendung ist jedoch aufgrund der zur Zeit hohen Kosten des Gerätes limitiert. Interdisziplinäre Arbeit zwischen Dermatologen und Ingenieuren ist nötig, um die Produktionskosten des Geräts zu senken und somit seinen Gebrauch in dermatologischen Praxen zu ermöglichen.

4.3 Schwellenwerte mit konfluierenden und nicht konfluierenden Quaddeln

Bei der Kältestimulation können je nach Temperatur, Kontaktzeit mit Kälte sowie dem individuellen Erkrankungsschweregrad konfluierende, sich etwas über das Testareal hinaus erstreckende Quaddeln oder nicht konfluierende, nur einen Teil des Testfeldes einnehmende Urticae entstehen. Für die Diagnosestellung hat dieser Unterschied keine Bedeutung, da die Entwicklung von jedem Quaddeltyp als eine positive Reaktion gilt und das Bestehen einer KU beweist. In den Leitlinien wird daher zwischen beiden Reaktionen nicht unterschieden ¹. Für wissenschaftliches Arbeiten ist jedoch eine hohe Präzision und somit eine exakte Definition erforderlich.

In der vorliegenden Arbeit wurden Schwellenwerte getrennt für konfluierende und nicht konfluierende Quaddeln betrachtet. Es zeigte sich, dass konfluierende Urticae bei Schwellentemperaturmessung niedrigere Werte und bei Schwellenzeit höhere Werte aufwiesen als nicht konfluierende Quaddeln. Dies wurde bereits im Vorfeld vermutet und kann mit den pathogenetischen Grundmechanismen der KU erklärt werden. Mit der Erhöhung der Temperatur bzw. Verkürzung der Provokationszeit findet eine geringer ausgeprägte Aktivierung von Mastzellen statt, was zu einer Abnahme der

Quaddelgröße und somit zum Auftreten von immer weniger konfluierenden Urticae bis hin zum Auftreten einer negativen Reaktion führt.

Bei genauer Analyse der gewonnenen Daten wurde festgestellt, dass konfluierende Urticae bei niedrigeren Temperaturen entstehen, während nicht konfluierende Quaddeln häufiger im oberen Messbereich erscheinen. Bei der Betrachtung der Schwellenzeiten fiel auf, dass beide Methoden für die Beurteilung der Therapiewirksamkeit gut geeignet sind, eine fehlerfreie Ablesung der beiden definierten Quaddelformen vorausgesetzt.

Die Frage, welche Definition eine bessere Messmethode darstellt, konnte in dieser Studie nicht endgültig beantwortet werden. Die Ergebnisse deuten aber darauf hin, dass eine ausschließliche Bestimmung von Schwellenwerten mit konfluierenden Urticae falsch niedrige CTT- und zu hohe CSTT-Befunde ergeben könnte. Da im alltäglichen Patientenleben das Verteilungsmuster der Quaddeln eine eher sekundäre Rolle spielt und die Quaddelentstehung an sich für die Lebensqualität entscheidend ist, sollten die Schwellenwerte vorzugsweise mit nicht konfluierenden Urticae ermittelt werden, das Auftreten einer Quaddelreaktion überhaupt also die KU definieren.

In der Literatur finden sich kaum Daten zum Vergleich der genannten Messmethoden. So wird die verwendete Definition in den meisten Studien nicht angegeben^{75, 76, 81, 119}. Vermutlich werden unterschiedliche Quaddelformen von vielen Autoren nicht differenziert. Es ist davon auszugehen, dass sowohl konfluierende als auch nicht konfluierende Urticae in Studien als eine positive Reaktion bewertet wurden. Für einen optimalen Vergleich internationaler Studien ist jedoch eine einheitliche Definition nötig. Die verwendete Methode sollte daher in künftigen Arbeiten immer angegeben werden.

4.5 Dosierung nach Körpergewicht als mögliche Optimierung der Therapie

Antihistaminika werden seit über 60 Jahren zur Behandlung der urtikariellen Beschwerden eingesetzt. Die Leitlinien empfehlen eine individuelle dem Schweregrad der Erkrankung angepasste Dosierung¹³. Diese Empfehlung basiert jedoch ausschließlich auf klinischen Beobachtungen. Bis jetzt wurden keine – bis auf präklinische sowie einzelne Fallberichte – Studien durchgeführt, die Dosierungsalgorithmen von verschiedenen nicht-sedierenden Antihistaminika systematisch gewichtsbezogen analysierten.

Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit die Abhängigkeit von therapeutischen DL-Effekten vom Körpergewicht explorativ untersucht. Im Einzelnen zeigte sich, dass bei Patienten > 75 kg keiner der untersuchten Endpunkte signifikant war, während in der Gruppe ≤ 75 kg zahlreiche Kriterien sich als hochsignifikant

präsentierten. Alle signifikant unterschiedlichen Werte dieser Studie gründen ausschließlich auf der Gruppe ≤ 75 kg. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die DL-Wirkung vom Körpergewicht abhängig ist. Diese Zusammenhänge sind aber bis jetzt in der Literatur nicht beschrieben. Vermutlich ist die Konzentration des Medikamentes an den Zielzellen bei höherer Körpermasse nicht ausreichend, um genügend H₁-Rezeptoren zu blockieren.

Die dargestellten Ergebnisse sprechen dafür, dass die Dosierung von DL möglicherweise adaptiert nach Körpergewicht erfolgen sollte. Die vorliegende Studie liefert erstmals Hinweise auf diese mögliche Option zur Verbesserung der Therapie. Diese Hypothese muss daher in Folgestudien überprüft werden. Auf diese Weise könnten eventuell neue Algorithmen für die DL-Dosierung entwickelt werden. Außerdem gilt es zu beurteilen, ob diese Daten auf andere nicht-sedierende Antihistaminika und andere Formen der Urtikaria übertragbar sind.

4.6 Ausblick

Die vorliegende Arbeit stellt eine der ersten Studien dar, die therapeutische Effekte von höheren Dosen eines nicht-sedierenden Antihistaminikums bei physikalischer Urtikaria mittels eines direkten Aufdosierungsdesigns untersucht. In Bezug auf die gestellte Fragestellung wurde mit dieser Studie am Beispiel von DL demonstriert, dass die Aufdosierungsstrategie eine signifikante Verbesserung der Symptome bei KU bewirkt. Die objektiv beurteilten Parameter Quaddelanzahl und -größe, Durchmesser der Erytheme und Schwellenzeit zeigten deutliche Reduktionen. Unerwünschte Ereignisse traten unter Therapie mit höheren als empfohlenen DL-Mengen nicht signifikant häufiger auf. Somit wurde die Sicherheit von DL bewiesen und das Auftreten von Nebenwirkungen als Argument gegen die Dosiserhöhung ausgeschlossen.

Allerdings lässt die vorliegende Studie einige Fragen offen. So wurde keine Besserung der Schwellentemperatur nach Dosiserhöhung festgestellt. Auch hinsichtlich subjektiver Parameter wie Pruritus, Brennen und Lebensqualität zeigte sich keine relevante Verbesserung. Zukünftig müssen weitere experimentelle und klinische Studien durchgeführt werden, welche die in dieser Arbeit gewonnenen Ansätze zum Einsatz von DL vertiefen und die Wirksamkeit im Hinblick auf Schwellentemperatur und Juckreiz steigern. Auf diese Weise könnten die Lebensqualität von Patienten mit KU positiv beeinflussende Erkenntnisse gesammelt werden.

Es gilt außerdem zu überprüfen, ob die hier gezeigte Dosierung von DL nach Körpergewicht begründet ist. Dringend werden Studien benötigt, welche neue

Dosierungsalgorithmen an größeren Patientenkollektiven untersuchen. Hierdurch könnte die Therapie individualisierter und effektiver werden. Eventuell würde diese individuelle Dosisadaptation zu einer Beschwerdereduktion bei therapieresistenten Patienten mit überdurchschnittlichem Körpergewicht führen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit anderer nicht-sedierender Antihistaminika unter einer Dosiserhöhung müssen weiter erforscht werden. Hierfür ist der Einsatz von objektiven, standardisierten Verfahren wie beispielsweise TempTest® 3.0 erforderlich, die eine optimale und präzise Diagnostik und Therapieerfolgskontrolle bieten können. Unter Berücksichtigung der Schwächen der vorliegenden Arbeit und durch den Einschluss von größeren Patientenzahlen könnten weitere aussagekräftige und vergleichbare Daten gewonnen werden.

Diese Studie trägt in ihrer Gesamtheit zu einer Verbesserung der Versorgung von KU-Patienten bei. Sie bildet die Grundlage für weitere klinische Studien, welche die hier aufgeworfenen und offengebliebenen Fragen zu beantworten haben.

5. Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung

Kälteurtikaria ist eine mastzellvermittelte Erkrankung, die durch Kälteexposition provoziert wird und mit Bildung von Quaddeln, Juckreiz und Rötungen bis hin zu systemischen Reaktionen einhergeht. Neben Kältemeidung sind nicht-sedierende Antihistaminika Therapie der ersten Wahl. In therapierefraktären Fällen empfehlen die aktuellen Leitlinien eine bis zu 4-fache Erhöhung der Standarddosis. Diese Empfehlung basiert hauptsächlich auf klinischen Beobachtungen und es besteht ein Mangel an unterstützender Evidenz. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist der Vergleich zweier verschiedener Behandlungsstrategien (konstant 5 mg gegen Aufdosierung bis hin zur 4-fachen Dosis) hinsichtlich Effektivität und Sicherheit von Desloratadin bei schwerer Kälteurtikaria.

Methoden

Es wurde eine bizenrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie mit 28 Kälteurtikariapatienten durchgeführt. In einem Studienarm erhielten Probanden täglich 5 mg Desloratadin. In dem anderen Studienarm wurden Patienten über je 14 Tage täglich mit 5 mg, danach mit 10 mg und anschließend mit 20 mg Desloratadin behandelt. Alle 14 Tage wurde die Haut mit Hilfe von TempTest[®] 3.0 standardisiert kälteprovoziert. Bei einem negativen Testergebnis wurde die Studienteilnahme beendet, bei einer positiven Reaktion bekamen Patienten die nächste Desloratadindosis in Abhängigkeit vom Studienarm. Krankheitsaktivität und Therapieerfolg wurden anhand von Schwellentemperaturen und Schwellenzeiten (CTT, CSTT) beurteilt. Quaddelgröße, Erythemdurchmesser, Brennen, Pruritus, Lebensqualität und Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurden charakterisiert.

Ergebnisse

Es wurde gezeigt, dass die Aufdosierung statistisch signifikant häufiger zu einer Beschwerdefreiheit im Sinne von Quaddelaufreten führt als die Standarddosis. Unter Dosiserhöhung wurden eine signifikante Verlängerung der Schwellenzeit (CSTT) sowie eine Abnahme der Quaddel- und Erythemgröße beobachtet. Schwellentemperatur (CTT), Pruritus, Brennen und Lebensqualität wurden unter höheren Desloratadindosen nicht signifikant verbessert. Desloratadin wurde gut toleriert, die Aufdosierung führte nicht zu einem signifikant häufigeren Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Schlussfolgerung

Eine bis zu 4-fache Dosissteigerung von Desloratadin reduziert die Symptome der schweren Kälteurtikaria effektiver als die empfohlene Standarddosis, ohne mit einer erhöhten Anzahl an unerwünschten Ereignissen einherzugehen. Somit liefert diese Studie Evidenz für aktuelle Leitlinien, die eine Dosiserhöhung von nicht-sedierenden Antihistaminika bei therapieresistenter Urtikaria empfehlen.

Schlagwörter: Urtikaria, Kälte, Therapie, Antihistaminikum, Desloratadin, TempTest®

6. Summary

Background and Rationale

Acquired cold urticaria is a mastcell-mediated disease provoked by exposure to cold and is associated with the formation of wheals, pruritus, erythema and systemic reactions. In addition to avoiding the cold, non-sedating antihistamines are the therapy of choice. In therapy-refractory cases, current guidelines recommend to increase antihistamine doses up to four times the standard. This recommendation is based primarily on clinical observations and there is a lack of supporting evidence. The aim of this study is to compare two different treatment strategies (5 mg and up to four times the standard dose) with regard to efficacy and safety of desloratadine in severe cold urticaria.

Methods

A bicenter, prospective, randomized, double-blind study with 28 patients with acquired cold urticaria was conducted. In one study group, subjects received 5 mg of desloratadine per day for 14 days. In the other study group, patients were treated daily with 5 mg, then with 10 mg, followed by 20 mg of desloratadine for 14 days. Every 14 days the skin was provoked using a standardized Temptest[®] 3.0 protocol. Where test results were negative, participation in the study was terminated. In cases of positive test results, patients were confirmed at different doses of desloratadine, depending on the study group. The activity of the disease and success of the treatment were evaluated on the basis of threshold temperatures and time thresholds (CTT, CSTT). Size of wheals and erythema, burning, pruritus, quality of life and occurrence of adverse events were characterized.

Results

Updosing of desloratadine resulted in an improvement of symptoms significantly more often than in cases where the standard dose was given. After dose increase, a significant extension of the threshold time (CSTT) and a decrease in the size of wheals and erythema were observed. Threshold temperature (CTT), pruritus, burning, and quality of life were not significantly more improved by higher doses of desloratadine. Desloratadine was well tolerated; the increased dosage did not result in a significantly increased incidence of adverse reactions including somnolence.

Conclusion

An up to 4-fold increase in dosage of desloratadine reduces symptoms of severe acquired cold urticaria more effectively than the standard recommended dose, without inducing an increased number of adverse events. Thus, this study provides evidence in support of current guidelines, which recommend a dose increase of non-sedating antihistamines in cases of treatment-resistant urticaria.

Key Words: Urticaria, cold, therapy, antihistamine, desloratadine, TempTest[®]

7. Literaturverzeichnis

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1417-26.
2. Paul E, Greilich KD. [Epidemiology of urticaria diseases]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 1991;42(6):366-75.
3. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2) LEN task force report(1). *Allergy*.
4. Schafer T, Ring J. Epidemiology of urticaria. *Monogr Allergy* 1993;31:49-60.
5. Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14(3):214-20.
6. Hellgren L. The prevalence of urticaria in the total population. *Acta Allergologica* 1972;27(3):236-40.
7. Margolis CF, Nisi R. Urticaria in a family practice. *J Fam Pract* 1985;20(1):57-64.
8. Paul E, Greilich KD, Dominante G. Epidemiology of urticaria. *Monogr Allergy* 1987;21:87-115.
9. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004;64(22):2515-36.
10. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *The Journal of Dermatology* 2007;34(5):294-301.
11. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, et al. Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001;6(2):123-7.
12. Raap U, Liekenbrocker T, Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. [New therapeutic strategies for the different subtypes of urticaria]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2004;55(4):361-6.
13. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1427-43.
14. Black AK, Lawlor F, Greaves MW. Consensus meeting on the definition of physical urticarias and urticarial vasculitis. *Clinical and Experimental Dermatology* 1996;21(6):424-6.

15. Castells MC, Horan RF, Sheffer AL. Exercise-induced anaphylaxis (EIA). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 1999;17(4):413-24.
16. Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(2):225-46, vi.
17. Shelley WB, Rawnsley HM. Aquagenic Urticaria. Contact Sensitivity Reaction to Water. *Jama* 1964;189:895-8.
18. Henz BM, Zuberbier T. [Urticaria. New developments and perspectives]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2000;51(5):302-8.
19. Fleischer M, Grabbe J. [Physical urticaria]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2004;55(4):344-9.
20. Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. *The British Journal of Dermatology* 2003;148(3):501-6.
21. Hartmann K. [Urticaria. Classification and diagnosis]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2004;55(4):340-3.
22. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *The British Journal of Dermatology* 1999;140(4):667-71.
23. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *The British Journal of Dermatology* 1997;136(2):197-201.
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. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004;114(5):1224-5.
25. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clinical and Experimental Dermatology* 2007;32(3):241-5.
26. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1990;85(6):965-81.
27. 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. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1986;78(3 Pt 1):417-23.

28. Kivity S, Schwartz Y, Wolf R, Topilsky M. Systemic cold-induced urticaria--clinical and laboratory characterization. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1990;85(1 Pt 1):52-4.
29. 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.
30. 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.
31. Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Bakhos D, Chabane MH, Leynadier F. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Archives of Dermatology* 1998;134(1):106-7.
32. 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.
33. Krause K, Degener F, Altrichter S, et al. [Cold-induced urticaria and angioedema. Classification, diagnosis and therapy]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2010;61(9):743-9.
34. Mahmoudi M. Cold-induced urticaria. *J Am Osteopath Assoc* 2001;101(5 Suppl):S1-4.
35. Burns MR, Schoch DR, Grayzel AI. Cold urticaria and an oral contraceptive. *Ann Intern Med* 1983;98(6):1025-6.
36. Chang TW. Cold Urticaria and Photosensitivity Due to Griseofulvin. *Jama* 1965;193:848-50.
37. Houser DD, Arbesman CE, Ito K, Wicher K. Cold urticaria. Immunologic studies. *Am J Med* 1970;49(1):23-33.
38. Lin RY, Schwartz RA. Cold urticaria and HIV infection. *The British Journal of Dermatology* 1993;129(4):465-7.
39. Mahmoudi M, Naguwa S. Cold-induced urticaria associated with hypothyroidism. *J Am Osteopath Assoc* 1999;99(8):394.
40. Neittaanmaki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1985;13(4):636-44.
41. Tyson CJ, Czarny D. Cold-induced urticaria in infectious mononucleosis. *Med J Aust* 1981;1(1):33-5.

42. Wanderer AA, Nuss DD, Tormey AD, Giclas PC. Urticarial leukocytoclastic vasculitis with cold urticaria. Report of a case and review of the literature. *Archives of Dermatology* 1983;119(2):145-51.
43. Curnow JS. Stable low temperature source to test for cold urticaria. *Med Biol Eng Comput* 1978;16(2):215-6.
44. Czarnetzki BM, Frosch PJ, Sprekeler R. Localized cold reflex urticaria. *The British Journal of Dermatology* 1981;104(1):83-7.
45. Illig L, Paul E, Bruck K, Schwennicke HP. Experimental investigations on the trigger mechanism of the generalized type of heat and cold urticaria by means of a climatic chamber. *Acta Derm Venereol* 1980;60(5):373-80.
46. Kaplan AP. Unusual cold-induced disorders: cold-dependent dermatographism and systemic cold urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1984;73(4):453-6.
47. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001;345(24):1748-57.
48. Hoffman HM, Wright FA, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet* 2000;66(5):1693-8.
49. Soter NA, Joshi NP, Twarog FJ, Zeiger RS, Rothman PM, Colten HR. Delayed cold-induced urticaria: a dominantly inherited disorder. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1977;59(4):294-7.
50. Wanderer AA. Systemic cold urticaria (atypical acquired cold urticaria). *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1991;87(1 Pt 1):137-8.
51. Koeppel MC, Bertrand S, Abitan R, Signoret R, Sayag J. [Urticaria caused by cold. 104 cases]. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123(10):627-32.
52. Moller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz BM. [Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 1996;47(7):510-4.
53. Kelly FJ, Wise RA. Observations on cold sensitivity. *Am J Med* 1953;15(3):431-8.
54. Samsøe-Jensen T. Cold urticaria; report of a case: passive transfer and in vitro experiments with skin cells. *Acta Derm Venereol* 1955;35(2):107-10.
55. Sherman WB, Seebohm PM. Passive transfer of cold urticaria. *J Allergy* 1950;21(5):414-24.

56. Akiyama T, Ushijima N, Anan S, Takahashi I, Yoshida H. A case of cold urticaria due to a serum factor belonging to the IGE class. *The Journal of Dermatology* 1981;8(2):139-43.
57. 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.
58. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, Beaven MA. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1975;55(6):394-402.
59. Mathews KP. Exploiting the cold-urticaria model. *N Engl J Med* 1981;305(18):1090-1.
60. Inoue S, Teshima H, Ago Y, Nagata S. Cold urticaria associated with immunoglobulin M serum factor. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1980;66(4):299-304.
61. Wanderer AA, Maselli R, Ellis EF, Ishizaka K. Immunologic characterization of serum factors responsible for cold urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1971;48(1):13-22.
62. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *The Journal of Investigative Dermatology* 1988;90(2):213-7.
63. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328(22):1599-604.
64. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, et al. Classification of anti-FcepsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002;110(3):492-9.
65. Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *International Archives of Allergy and Immunology* 1998;115(3):210-4.
66. Soter NA, Wasserman SI, Austen KF. Cold urticaria: release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. *N Engl J Med* 1976;294(13):687-90.
67. Wasserman SI, Ginsberg MH. Release of platelet factor 4 into the blood after cold challenge of patients with cold urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1984;74(3 Pt 1):275-9.
68. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002;46(5):645-57; quiz 57-60.

69. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64(12):1715-21.
70. Bentley B, 2nd. Cold-induced urticaria and angioedema: diagnosis and management. *Am J Emerg Med* 1993;11(1):43-6.
71. Illig L. Physical urticaria. Its diagnosis and treatment. *Curr Probl Dermatol* 1973;5:79-116.
72. Sibbald RG. Physical urticaria. *Dermatol Clin* 1985;3(1):57-69.
73. Toth-Kasa I, Abraham T, Obal F, Jr., Husz S. Electronic device producing various temperatures for testing cold and heat urticaria. *Arch Dermatol Res* 1981;271(4):447-9.
74. Kaplan AP, Beaven MA. In vivo studies of the pathogenesis of cold urticaria, cholinergic urticaria, and vibration-induced swelling. *The Journal of Investigative Dermatology* 1976;67(3):327-32.
75. Wanderer AA. Cold temperature challenges for acquired cold urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005;115(5):1096; author reply 7.
76. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *The British Journal of Dermatology*;162(1):198-200.
77. Zuberbier T, Henz BM, Fiebiger E, Maurer D, Stingl G. Anti-FcepsilonRIalpha serum autoantibodies in different subtypes of urticaria. *Allergy* 2000;55(10):951-4.
78. Fernando SL. Cold-induced anaphylaxis. *J Pediatr* 2009;154(1):148- e1.
79. Dubertret L, Pecquet C, Murrieta-Aguttes M, Leynadier F. Mizolastine in primary acquired cold urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003;48(4):578-83.
80. Juhlin L. Inhibition of cold urticaria by desloratadine. *J Dermatolog Treat* 2004;15(1):51-9.
81. 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.
82. Villas Martinez F, Contreras FJ, Lopez Cazana JM, Lopez Serrano MC, Martinez Alzamora F. A comparison of new nonsedating and classical antihistamines in the treatment of primary acquired cold urticaria (ACU). *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992;2(5):258-62.

83. Kreutner W, Hey JA, Anthes J, Barnett A, Young S, Tozzi S. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H1 receptor antagonist. 1st communication: receptor selectivity, antihistaminic activity, and antiallergenic effects. *Arzneimittelforschung* 2000;50(4):345-52.
84. Duc J, Pecoud A. Successful treatment of idiopathic cold urticaria with the association of H1 and H2 antagonists: a case report. *Ann Allergy* 1986;56(4):355-7.
85. Neittaanmaki H, Myohanen T, Fraki JE. Comparison of cinnarizine, cyproheptadine, doxepin, and hydroxyzine in treatment of idiopathic cold urticaria: usefulness of doxepin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1984;11(3):483-9.
86. St-Pierre JP, Kobric M, Rackham A. Effect of ketotifen treatment on cold-induced urticaria. *Ann Allergy* 1985;55(6):840-3.
87. Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, Canonica GW, Passalacqua G. Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003;49(4):714-6.
88. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. Is there a role for antileukotrienes in urticaria? *Clinical and Experimental Dermatology* 2006;31(3):327-34.
89. Hani N, Hartmann K, Casper C, et al. Improvement of cold urticaria by treatment with the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Acta Derm Venereol* 2000;80(3):229.
90. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;117(6):1415-8.
91. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, et al. Anti-Immunoglobulin E Treatment of Patients with Recalcitrant Physical Urticaria. *International Archives of Allergy and Immunology*;154(2):177-80.
92. Black AK, Eady RA, Greaves MW, Keahey TM, Sibbald G. Treatment of acquired cold urticaria by prednisone: dissociation of histamine release and clinical improvement [proceedings]. *Br J Clin Pharmacol* 1980;9(1):116P-7P.
93. Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *The British Journal of Dermatology* 2003;149(1):214-5.
94. Bentley-Phillips CB, Black AK, Greaves MW. Induced tolerance in cold urticaria caused by cold-evoked histamine release. *Lancet* 1976;2(7976):63-6.
95. Reimann S, Luger T, Metze D. [Topical administration of capsaicin in dermatology for treatment of itching and pain]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2000;51(3):164-72.

96. Toth-Kasa I, Jancso G, Obal F, Jr., Husz S, Simon N. Involvement of sensory nerve endings in cold and heat urticaria. *The Journal of Investigative Dermatology* 1983;80(1):34-6.
97. Leigh IM, Ramsay CA, Calnan CD. Cold urticaria-'desensitisation'. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1974;60(1):40-2.
98. Black AK, Sibbald RG, Greaves MW. Cold urticaria treated by induction of tolerance. *Lancet* 1979;2(8149):964.
99. Keahey TM, Indrisano J, Kaliner MA. A case study on the induction of clinical tolerance in cold urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1988;82(2):256-61.
100. Lockhart CH, Brownrigg JC. Anesthetic hazards of cold urticaria. *Anesthesiology* 1973;38(1):96-7.
101. Johnston WE, Moss J, Philbin DM, et al. Management of cold urticaria during hypothermic cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1982;306(4):219-21.
102. Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine : a comparative review. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(4):217-30.
103. DuBuske L. Desloratadine for chronic idiopathic urticaria: a review of clinical efficacy. *Am J Clin Dermatol* 2007;8(5):271-83.
104. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;125(3):676-82.
105. Purohit A, Melac M, Pauli G, Frossard N. Twenty-four-hour activity and consistency of activity of levocetirizine and desloratadine in the skin. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(4):388-94.
106. Afrime M, Gupta S, Banfield C, Cohen A. A pharmacokinetic profile of desloratadine in healthy adults, including elderly. *Clin Pharmacokinet* 2002;41 Suppl 1:13-9.
107. Pagliara A, Testa B, Carrupt PA, et al. Molecular properties and pharmacokinetic behavior of cetirizine, a zwitterionic H1-receptor antagonist. *J Med Chem* 1998;41(6):853-63.
108. Timmerman H. Why are non-sedating antihistamines non-sedating? *Clin Exp Allergy* 1999;29 Suppl 3:13-8.
109. Kreutner W, Hey JA, Chiu P, Barnett A. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H1 receptor antagonist. 2nd

communication: lack of central nervous system and cardiovascular effects. *Arzneimittelforschung* 2000;50(5):441-8.

110. Scharf M, Berkowitz D. Effects of desloratadine and alcohol coadministration on psychomotor performance. *Curr Med Res Opin* 2007;23(2):313-21.

111. Vuurman EF, Rikken GH, Muntjewerff ND, de Halleux F, Ramaekers JG. Effects of desloratadine, diphenhydramine, and placebo on driving performance and psychomotor performance measurements. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(5):307-13.

112. SP Europe ep. *Fachinformation Aerius*. In; 2009.

113. Berrino AM, Voltolini S, Fiaschi D, et al. Chronic urticaria: importance of a medical-psychological approach. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* 2006;38(5):149-52.

114. Nurnberg W, Grabbe J, Glawe HJ, Stoll R. [Sociomedical implications of the inability to commute in patients with cold urticaria]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*;61(3):241-5.

115. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 1996;193(4):324-7.

116. Krause K, Zuberbier T, Maurer M. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cold contact urticaria. *Current Allergy and Asthma Reports*;10(4):243-9.

117. 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. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009;123(3):672-9.

118. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology* 1994;19(3):210-6.

119. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy* 2007;62(12):1465-8.

120. Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clinical and Experimental Dermatology* 2007;32(1):34-8.

121. Monroe E, Finn A, Patel P, Guerrero R, Ratner P, Bernstein D. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003;48(4):535-41.

122. Ring J, Hein R, Gauger A, Bronsky E, Miller B. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *International Journal of Dermatology* 2001;40(1):72-6.
123. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004;34(9):1401-7.
124. Yosipovitch G, Ansari N, Goon A, Chan YH, Goh CL. Clinical characteristics of pruritus in chronic idiopathic urticaria. *The British Journal of Dermatology* 2002;147(1):32-6.
125. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *The Journal of Investigative Dermatology* 1996;107(5):707-13.
126. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *The British Journal of Dermatology* 2008;159(5):997-1035.
127. Grob JJ, Gaudy-Marqueste C. Urticaria and quality of life. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2006;30(1):47-51.
128. Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *The Journal of Investigative Dermatology* 2007;127(12):2726-39.
129. Wallenhammar LM, Nyfjall M, Lindberg M, Meding B. Health-related quality of life and hand eczema--a comparison of two instruments, including factor analysis. *The Journal of Investigative Dermatology* 2004;122(6):1381-9.
130. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *The British Journal of Dermatology* 2006;154(2):294-8.
131. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005;60(8):1073-8.
132. Mlynek A, Magerl M, Hanna M, et al. The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy* 2009;64(6):927-36.
133. Valero A, Herdman M, Bartra J, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(6):426-32.
134. Nordness M, Zacharisen MC. High dose cetirizine: a case report. *Cutis; Cutaneous Medicine for the Practitioner* 2003;71(5):396.

135. Henz BM. The pharmacologic profile of desloratadine: a review. *Allergy* 2001;56 Suppl 65:7-13.
136. Lippert U, Kruger-Krasagakes S, Moller A, Kiessling U, Czarnetzki BM. Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H1-antagonist decarboethoxy-loratadine and dexamethasone by human mast and basophilic cell lines. *Experimental Dermatology* 1995;4(4 Pt 2):272-6.
137. Lippert U, Welker P, Kruger-Krasagakes S, Moller A, Henz BM. Modulation of in vitro cytokine release from human leukemic mast cells (HMC-1) by glucocorticoids. *Skin Pharmacol* 1996;9(2):93-8.
138. Wang YH, Tache Y, Harris AG, Kreutner W, Daly AF, Wei JY. Desloratadine prevents compound 48/80-induced mast cell degranulation: visualization using a vital fluorescent dye technique. *Allergy* 2005;60(1):117-24.
139. Wanderer AA, St Pierre JP, Ellis EF. Primary acquired cold urticaria. Double-blind comparative study of treatment with cyproheptadine, chlorpheniramine, and placebo. *Archives of Dermatology* 1977;113(10):1375-7.

8. Anhang

8.1 Danksagung

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

Herrn Prof. Dr. med. W. Sterry, als Direktor der Hautklinik, und Herrn Prof. Dr. med. T. Zuberbier als Co-Klinikdirektor und Leiter der Allergologie für die Möglichkeit hier promovieren zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. med. M. Maurer für die Überlassung des Themas, seine kompetente Betreuung und konstruktive Kritik.

Mein Dank gilt im Besonderen meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. M. Magerl für die freundliche Betreuung, zahlreiche Ratschläge sowie motivierende Unterstützung während der Durchführung der Studie.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei der gesamten Arbeitsgruppe für die Hilfsbereitschaft und Ansprechbarkeit. Speziell Frau F. Degener danke ich für die Einarbeitung.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. P. Martus und Frau A. Schneider bin ich sehr für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie ihre Geduld bei vielen Fragen dankbar.

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

Mein Dank gebührt auch den zahlreichen freiwilligen Studienpatienten.

Meinem Verlobten, Andreas Gebhardt, danke ich für Beistand, Geduld und Zuversicht. Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Ina Pisarevskaja und Roman Pisarevskij, die mich während meines gesamten Studiums und darüber hinaus unterstützten und motivierten.

8.2 Lebenslauf

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

8.3 Publikationsliste

Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. Magerl M, **Pisarevskaja D**, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. *Allergy*. 2010 Jan;65(1):78-83.

D. Pisarevskaja, M. Maurer, M. Magerl. Hereditäres Angioödem – typische Probleme bei Diagnostik und Therapie. *Derm Praktische Dermatologie*. 2010 Feb: 70-73.

IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase – a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? Altrichter S, Peter HJ, **Pisarevskaja D**, Metz M, Martus P, Maurer M. *PLoS One*. 2011 Apr 12;6(4):e14794.

Chronic spontaneous urticaria: how to assess quality of life in patients receiving treatment. Weller K, Church MK, Kalogeromitros D, Krause K, Magerl M, Metz M, **Pisarevskaja D**, Siebenhaar F, Maurer M. *Arch Dermatol*. 2011 Oct;147(10):1221-3.

Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H(1)-antihistamine dose escalation. Magerl M, **Pisarevskaja D**, Staubach P, Martus P, Church MK, Maurer M. *Br J Dermatol*. 2012 May;166(5):1095-9.

Markus Magerl, Katharina Cierpinsky, **Dina Pisarevskaja**, Martin Metz, Marcus Maurer. Menstrual cycling affects disease activity in chronic spontaneous urticaria. Arbeit eingereicht.

Posterpräsentationen

- 1.2010 Karsten Weller, **Dina Pisarevskaja**, Marcus Maurer; Changes in disease specific quality of life in chronic urticaria patients can be assessed by CU-Q2oL; 37. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, Lübeck
- 12.2010 Markus Magerl, Katharina Cierpinsky, **Dina Pisarevskaja**, Martin Metz and Marcus Maurer; Menstrual cycling affects disease activity in chronic spontaneous urticaria; International Mast Cell and Basophil Meeting, Berlin

8.4 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Dina Pisarevskaja, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation zum Thema „Vergleich der Effekte von 5mg, 10mg und 20mg Desloratadin bei Patienten mit Kälteurtikaria“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift