

Aus dem  
CharitéCentrum 12 für Innere Medizin und Dermatologie  
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Torsten Zuberbier

Habilitationsschrift

DIFFERENTIALDIAGNOSTIK UND THERAPIE  
CHRONISCHER URTIKARIELLER HAUTERKRANKUNGEN

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Dermatologie und Venerologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Karoline Krause

Eingereicht: Mai 2013  
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich  
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Kerstin Steinbrink  
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Thilo Jakob

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>2. EINLEITUNG.....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>2.1. Quaddeln - ein weit verbreitetes Symptom der Haut .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>2.2. Urtikaria .....</b>  | <b>4</b>  |
| 2.2.1. Klinisches Bild und Pathophysiologie.....   | 4         |
| 2.2.2. Klassifikation .....  | 6         |
| 2.2.3. Diagnostik .....  | 8         |
| 2.2.4. Therapie .....  | 9         |
| <b>2.3. Differentialdiagnosen der Urtikaria .....</b>  | <b>10</b> |
| <b>2.4. Systemische Erkrankungen mit urtikariellen Hautveränderungen .....</b>   | <b>11</b> |
| 2.4.1. Urtikariavaskulitis .....   | 11        |
| 2.4.2. Autoinflammatorische Erkrankungen .....   | 13        |
| <b>3. ZUSAMMENFASSUNG EIGENER ARBEITEN IM WISSENSCHAFTLICHEN KONTEXT .....</b>   | <b>19</b> |
| <b>3.1. Differentialdiagnostik chronisch rezidivierender urtikarieller Hautveränderungen .....</b>                                 | <b>19</b> |
| <b>3.2. Urtikaria .....</b>  | <b>21</b> |
| 3.2.1. Antihistaminika-Updosing ist effektiv und unterstreicht die Bedeutung von Histamin als Mastzellmediator der Urtikaria ..... | 21        |
| 3.2.2. Platelet activating factor: Hinweise für eine Mastzell-unabhängige Funktion als Entzündungsmediator der Urtikaria .....     | 23        |
| <b>3.3. Systemische Erkrankungen mit urtikariellen Hautveränderungen .....</b>   | <b>24</b> |
| <b>4. DISKUSSION .....</b>   | <b>27</b> |
| <b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>  | <b>31</b> |
| <b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>   | <b>32</b> |
| <b>7. DANKSAGUNG .....</b>   | <b>42</b> |
| <b>8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>   | <b>44</b> |

## 1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

|       |   |
|-------|---|
| AOSD  | Adulter Morbus Still  |
| CAPS  | Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom                   |
| CCU   | Kältekontakturtikaria   |
| csU   | Chronische spontane Urtikaria                                 |
| DAMPs | Danger-associated molecular patterns                          |
| FCAS  | Familial cold autoinflammatory syndrome                       |
| FMF   | Familiäres Mittelmeerfieber                                   |
| HIDS  | Hyper-Immunglobulin-D-Syndrom                                 |
| HUVS  | Hypokomplementämisches Urtikariavaskulitis-Syndrom            |
| IL    | Interleukin   |
| MWS   | Muckle-Wells-Syndrom  |
| NLRP3 | Nucleotide binding domain like receptor protein 3             |
| NOMID | Neonatal-onset multisystemic inflammatory disorder            |
| NSAR  | Nicht-steroidale Antirheumatika                               |
| PAF   | Platelet activating factor                                    |
| PAMPs | Pathogen-associated molecular patterns                        |
| phU   | physikalische Urtikaria                                       |
| SchS  | Schnitzler-Syndrom  |
| sJIA  | Systemische juvenile idiopathische Arthritis                  |
| TRAPS | Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom |
| UV    | Urtikariavaskulitis   |

## 2. EINLEITUNG

### 2.1. Quaddeln - ein weit verbreitetes Symptom der Haut

Quaddeln (=Urticae) zählen zu den Primäreffloreszenzen der Haut und stellen eines der häufigsten Symptome dar, mit denen Dermatologen und Allergologen, aber auch Allgemeinmediziner und Kinderärzte in ihrer täglichen Praxis konfrontiert werden. Kennzeichnend für Urticae sind flache, hautfarbene bis rötliche erhabene Läsionen unterschiedlicher Größe, die in der Regel nur wenige Minuten bis Stunden bestehen und mit umschriebenem Pruritus einhergehen. Urticae treten regelmäßig bei Kontakt mit Brennnesseln und nach Insektenstichen auf. Gleichzeitig können sie Ausdruck diverser Unverträglichkeitsreaktionen der Haut auf Nahrungsmittel, Kontaktstoffe, Medikamente etc. sein (1). Zudem bilden sie die Grundlage des klinischen Erscheinungsbildes einer der häufigsten Hauterkrankungen, der Urtikaria.

### 2.2. Urtikaria

#### 2.2.1. *Klinisches Bild und Pathophysiologie*

Die Urtikaria zeichnet sich durch wiederkehrende, typischer Weise stark juckende Quaddeln aus, die in der Regel nur wenige Stunden (<24h) an Ort und Stelle bestehen bleiben (2). Diese können am gesamten Integument auftreten und von vereinzelt Läsionen bis hin zu exanthematischer Ausbreitung reichen (**Abb. 1A,B**). In einer Größenordnung von ca. 30-60% aller Fälle imponieren zusätzlich rezidivierende Angioödeme, die sich an den Schleimhäuten bzw. in der Subkutis manifestieren (**Abb. 1C,D**) (3-5). Letztere können bei Befall der oropharyngealen Schleimhäute mitunter zu lebensbedrohlichen Atemwegsverlegungen führen.

Abgesehen von der Gefahr durch akut auftretende Angioödeme stellt die Urtikaria an sich eine recht harmlose Hauterkrankung dar, die jedoch je nach Schwere des Verlaufs und Bestehensdauer mit einer massiven Einschränkung der Lebensqualität einhergehen kann (6, 7).

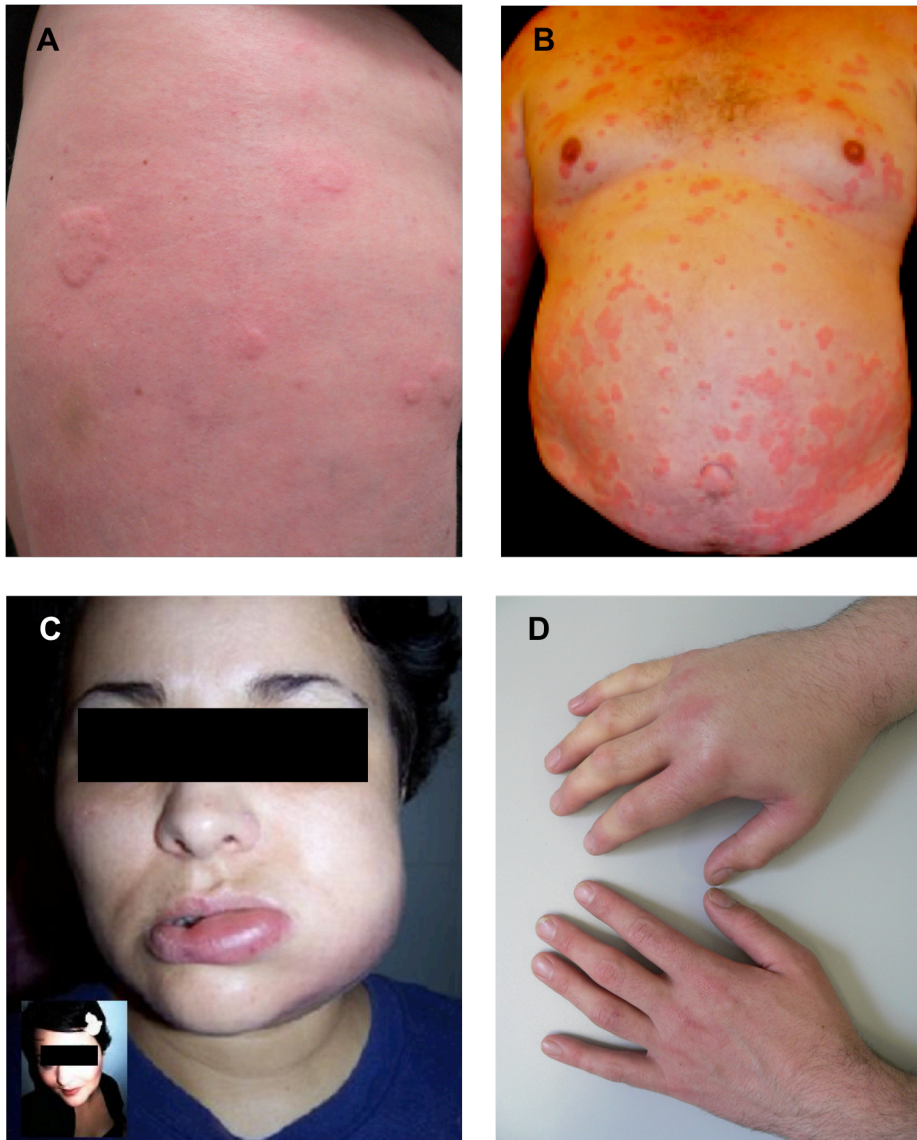


Abbildung 1: Klinisches Bild der Urtikaria (A,B) bzw. von Angioödemen (C,D)

Die Urtikaria kann in jedem Lebensalter auftreten, zeigt einen Häufigkeitsgipfel im frühen bis mittleren Erwachsenenalter (8) und eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts (9, 10).

Pathophysiologisch liegt der Urtikaria eine Aktivierung und Degranulation von Hautmastzellen zugrunde mit konsekutiver Freisetzung von Histamin und einer ganzen Reihe von anderen Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine, Leukotriene und Zytokine (11-13). Diese führen nachfolgend zu Vasodilatation und Extravasation (Ödembildung), Stimulierung freier Nervenendigungen (Pruritus) und Attraktion eines variablen entzündlichen Infiltrats aus Eosinophilen, Neutrophilen, Makrophagen und T-Lymphozyten (14). Die Mechanismen, die bei der Urtikaria zur Aktivierung von

Mastzellen führen, sind bisher noch weitgehend unbekannt bzw. lassen sich nur bei einem Teil von Patienten detektieren wie am Beispiel nachweisbarer funktioneller anti-IgE-Autoantikörper deutlich wird (15-17).

### 2.2.2. Klassifikation

Die Urtikaria lässt sich in eine spontan auftretende Form und verschiedene induzierbare Urtikariaformen, die durch spezifische Triggerfaktoren ausgelöst werden, untergliedern (**Tab. 1**).

| <b>Spontan</b>     | <b>Spontane Urtikaria</b>                  | Akute spontane Urtikaria<br>Chronische spontane Urtikaria  |
|--------------------|--|--|
| <b>Induzierbar</b> | <b>Physikalische Urtikaria</b>             | Urticaria factitia<br>Kältekontakturtikaria<br>Druckurtikaria<br>Solare Urtikaria<br>Wärmekontakturtikaria<br>Vibratorisches Angioödem |
|                    | <b>Andere induzierbare Urtikariaformen</b> | Cholinerge Urtikaria<br>Anstrengungsinduzierte Urtikaria<br>Kontakturtikaria<br>Aquagene Urtikaria                                     |

*Tabelle 1: Klassifikation der Urtikaria*

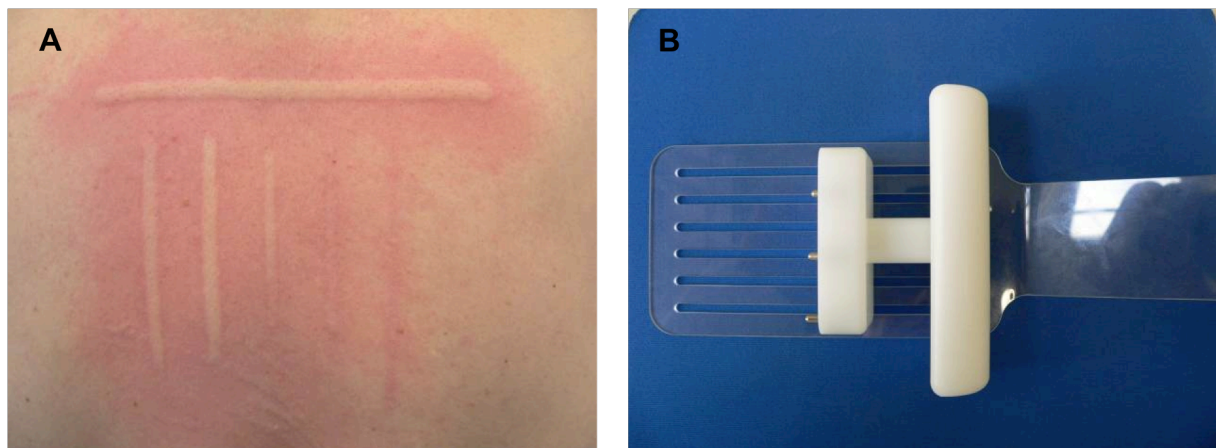
#### Spontane Urtikaria

Bei der spontanen Urtikaria treten die Symptome ohne primär ersichtlichen Auslöser auf. Gemäß den internationalen Leitlinien zur Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria unterscheidet man eine akute Form, die nach Tagen bis maximal 6 Wochen in Spontanremission geht von einer chronischen Variante, die länger als 6 Wochen, z.T. sogar viele Jahre bis Jahrzehnte bestehen bleibt (2). Schätzungen zufolge besitzt die akute Urtikaria eine Lebenszeitprävalenz von 20% (18). Ursächlich spielen hier insbesondere akute Infekte, Intoleranzen auf Nahrungsmittel und Medikamente eine Rolle (2). Die chronische spontane Urtikaria (csU) ist mit einer Punktprävalenz

von je nach Studie 0,5-1% in der Allgemeinbevölkerung (3, 9) immer noch eine häufige Erkrankung. Wie unsere und andere Untersuchungen zeigen konnten, liegen der csU ursächlich chronische Infekte, Intoleranzen auf Nahrungsmittel bzw. Medikamente sowie autoreaktive Prozesse und Autoimmunphänomene zugrunde (19-21).

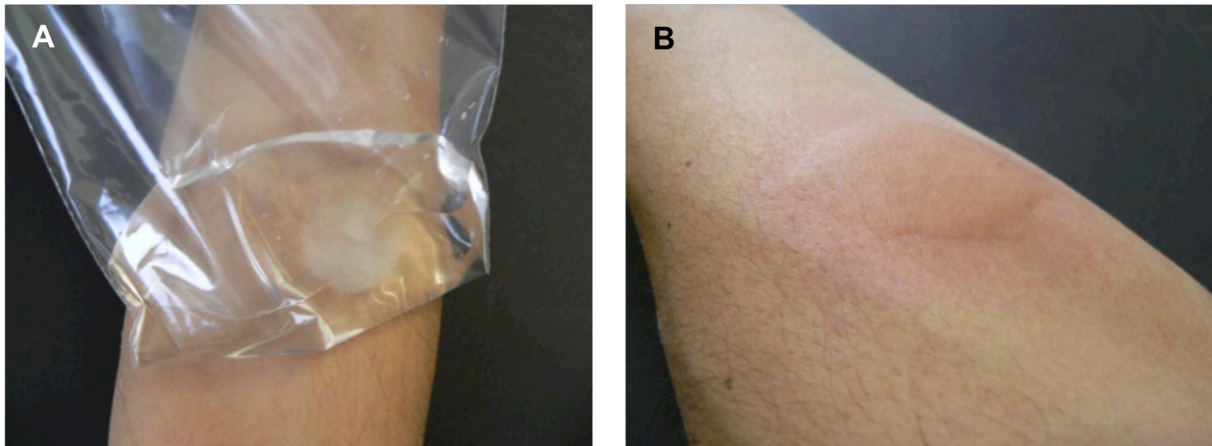
### Induzierbare Urtikaria

Die Gruppe der induzierbaren Urtikariaformen lässt sich durch physikalische oder andere spezifische Auslöser hervorrufen. Der auslösende Faktor ist in der Regel schnell identifiziert und führt wenige Minuten nach Reizapplikation zu lokalisiert auftretenden Quaddeln. Als häufigste physikalische Urtikaria (phU) gilt die Urticaria factitia (22), die infolge mechanischer Manipulation entsteht und im Unterschied zu anderen Urtikariaformen mit streifenförmiger Quaddelbildung einhergeht (**Abb. 2A**).



*Abbildung 2: Klinisches Bild der Urticaria factitia (A) und FricTest® Instrument (B)*

Die zweithäufigste phU, die Kältekontakturtikaria (CCU), wird, wie der Name andeutet, durch Kontakt mit kalten Gegenständen, Flüssigkeiten oder kalten Außentemperaturen ausgelöst (**Abb. 3**) und dient dank ihrer guten und einfachen Reproduzierbarkeit als viel genutzte Modellerkrankung.



*Abbildung 3: Kälteprovokationstestung mit schmelzendem Eiswürfel (A) und klinisches Bild der CCU wenige Minuten nach Provokation (B)*

Eine weitere häufige induzierbare Urtikariaform stellt die cholinerge Urtikaria dar. Diese wird nicht durch äußere Reize, sondern eine Erhöhung der Körperkerntemperatur, sei es durch körperliche Anstrengung, Hitze oder emotionale Erregung, manifest (23).

Epidemiologische Daten zur Prävalenz der einzelnen induzierbaren Urtikariaformen sind nicht erhältlich. Gemeinsam ist ihnen ferner die weitgehende Unkenntnis der zugrunde liegenden Ursachen.

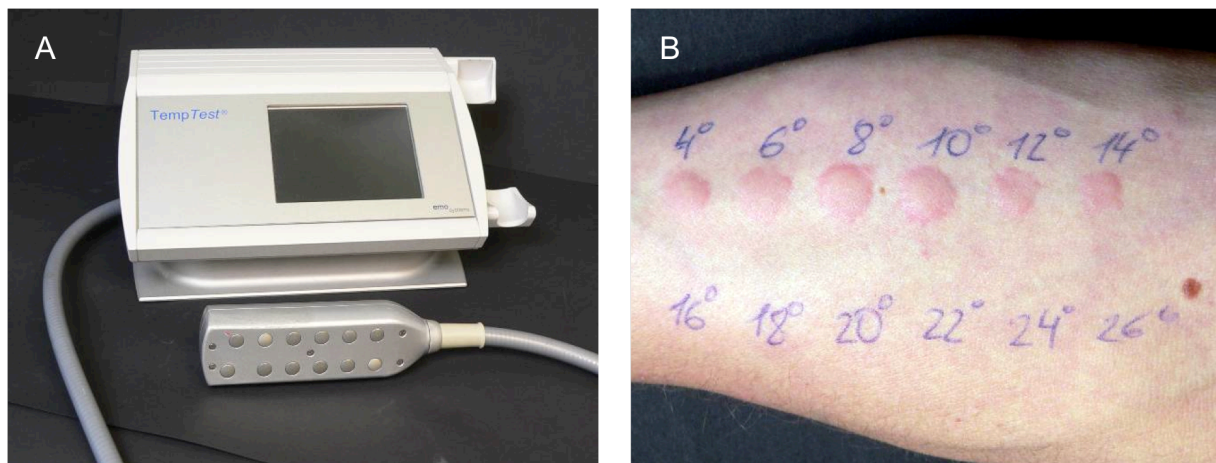
### *2.2.3. Diagnostik*

Bei Neuauftreten einer spontanen Urtikaria steht die Diagnosestellung anhand des typischen klinischen Bildes und der Anamnese im Vordergrund. Aufgrund der zu erwartenden Spontanheilung in über 90% der Fälle ist eine Ursachensuche bei akuter spontaner Urtikaria nicht angezeigt (2). Hingegen besitzt die befundadaptierte Ursachensuche bei der csU in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere und dem therapeutischen Ansprechen einen wichtigen Stellenwert. In Anlehnung an die individuelle Anamnese ist hier ein Basislabor mit Blutbild und Entzündungsparametern sowie ggf. ergänzend eine Fokussuche, die Durchführung einer pseudoallergenarmen Diät, eines autologen Serumtests bzw. Untersuchung der Schilddrüsenhormone einschließlich der Schilddrüsenautoantikörper zu empfehlen (2).



Die Diagnosestellung der induzierbaren Urtikariaformen beruht im Wesentlichen auf den typischen anamnestischen Angaben und der Durchführung von Provokationstestungen zur Auslösung des klinischen Erscheinungsbildes.

In den letzten Jahren wurden Testgeräte zur standardisierten Provokationstestung der beiden häufigsten physikalischen Urtikariaformen entwickelt und für den Einsatz bei pHU validiert (TempTest® zur Bestimmung von Schwellentemperatur bzw. -zeit bei CCU, **Abb. 4**; FricTest® zur Bestimmung der mechanischen Reizschwelle bei Urticaria factitia, **Abb. 2**). Die Instrumente ermöglichen es, den individuellen Schweregrad der Erkrankung und deren Änderung im Verlauf zu bestimmen (24). Damit stehen erste objektive Nachweisverfahren für die Wirksamkeit von Therapieverfahren bei diesen Urtikariaformen zur Verfügung (25).



*Abbildung 4: TempTest® Gerät (A) mit klinischem Befund nach Anwendung zur Schwellentemperaturbestimmung bei CCU (B)*

Angesichts der bisherigen Unkenntnis der zugrunde liegenden Mechanismen und Ursachen der induzierbaren Urtikaria ist eine Ursachensuche nicht zu empfehlen.

#### **2.2.4. Therapie**

Soweit möglich sollte insbesondere bei der csU eine ursächlich orientierte Therapie wie beispielsweise Infektsanierung oder pseudoallergenarme Aufbaukost im Vordergrund stehen. Bei fehlendem Hinweis auf zugrunde liegende Ursachen bzw. Vorliegen einer akuten oder induzierbaren Urtikaria rückt die symptomorientierte Therapie in den Fokus. Neben dem Versuch des weitgehenden Meidens spezifischer

Trigger bei der induzierbaren Urtikaria (was in der Praxis meist unmöglich ist) besteht die Therapie der ersten Wahl in der medikamentösen Behandlung mit nicht-sedierenden Antihistaminika (26). Einschränkend ist zu bemerken, dass es sich hierbei lediglich um eine Symptome unterdrückende Therapie handelt und ein Teil der betroffenen Patienten, wie verschiedene Studien zeigen, gar nicht oder nicht ausreichend auf die empfohlene Standarddosis eines Antihistaminikums ansprechen (27-29). Die Leitlinien zur Therapie der Urtikaria empfehlen in diesen Fällen eine Steigerung der Antihistaminikadosis auf das bis zu Vierfache der Tagesdosis. Ist auch dies nicht erfolgreich, so kann die Hinzunahme eines Leukotrienantagonisten erwogen werden (26). Die letzte Stufe der Leitlinienempfehlung beinhaltet die ergänzende Einnahme eines H<sub>2</sub>-Blockers bzw. den Einsatz von Immunsuppressiva wie Cyclosporin und die in den letzten Jahren zunehmend eingesetzte anti-IgE-Therapie. Letztere ist bisher nicht für diese Indikation zugelassen, hat sich aber bei sämtlichen Formen der schweren chronisch verlaufenden Urtikaria als äußerst effektiv erwiesen (30-32).

### **2.3. Differentialdiagnosen der Urtikaria**

In den meisten Fällen handelt es sich bei der Urtikaria anhand des typischen klinischen Bildes um eine Blickdiagnose, die durch eine entsprechende Anamnese komplettiert wird. Es gibt jedoch eine Reihe von dermatologischen und systemischen Erkrankungen, die ebenfalls mit urtikariellen Hautveränderungen einhergehen und das Bild einer Urtikaria imitieren können. Hierzu gehören beispielsweise Arzneimittel- oder Virusexantheme, prämonitorische bullöse Autoimmunerkrankungen sowie die Urtikariavaskulitis und autoinflammatorische Erkrankungen (1, 33, 34) (**Tab. 2**). Häufig wird die Diagnose einer Urtikaria erst dann infrage gestellt, wenn sich trotz intensiver Therapiemaßnahmen keinerlei Therapieerfolg einstellt.

|  |           |  |
|--|-----------|--|
| <b>Primär dermatologische Erkrankungen</b> | Akut      | Arthropodenbissreaktion<br>Urtikarielles Arzneimittelexanthem<br>Urtikarielles Virusexanthem<br>Sweet-Syndrom<br>Polymorphe<br>Schwangerschaftsdermatose |
|  | Chronisch | Kutane Mastozytose<br>(Prämonitorische) bullöse<br>Autoimmundermatosen<br>Wells-Syndrom  |
| <b>Systemische Erkrankungen</b>            |           | Urtikariavaskulitis<br>Autoinflammatorische<br>Erkrankungen  |

*Tabelle 2: Wichtige Differentialdiagnosen der Urtikaria*

## **2.4. Systemische Erkrankungen mit urtikariellen Hautveränderungen**

### *2.4.1. Urtikariavaskulitis*

Die Urtikariavaskulitis (UV) ist eine seltene Erkrankung, die durch das Auftreten von rezidivierenden Quaddeln, die typischerweise länger als 24h bestehen bleiben, charakterisiert ist. Die Diagnosestellung erfolgt histopathologisch bei Nachweis einer leukozytoklastischen Vaskulitis. Im Gegensatz zur herkömmlichen Urtikaria sind die Läsionen häufig mit Brennen oder Schmerzen verbunden und heilen bisweilen mit Purpura oder Hyperpigmentierungen ab (**Abb. 5**). Zusätzlich können Gelenkbeschwerden, Entzündungsvorgänge an verschiedenen Organsystemen (u.a. Lunge, Gastrointestinaltrakt, Niere, Herz, Augen, zentrales Nervensystem) und Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Fieber auftreten (35).

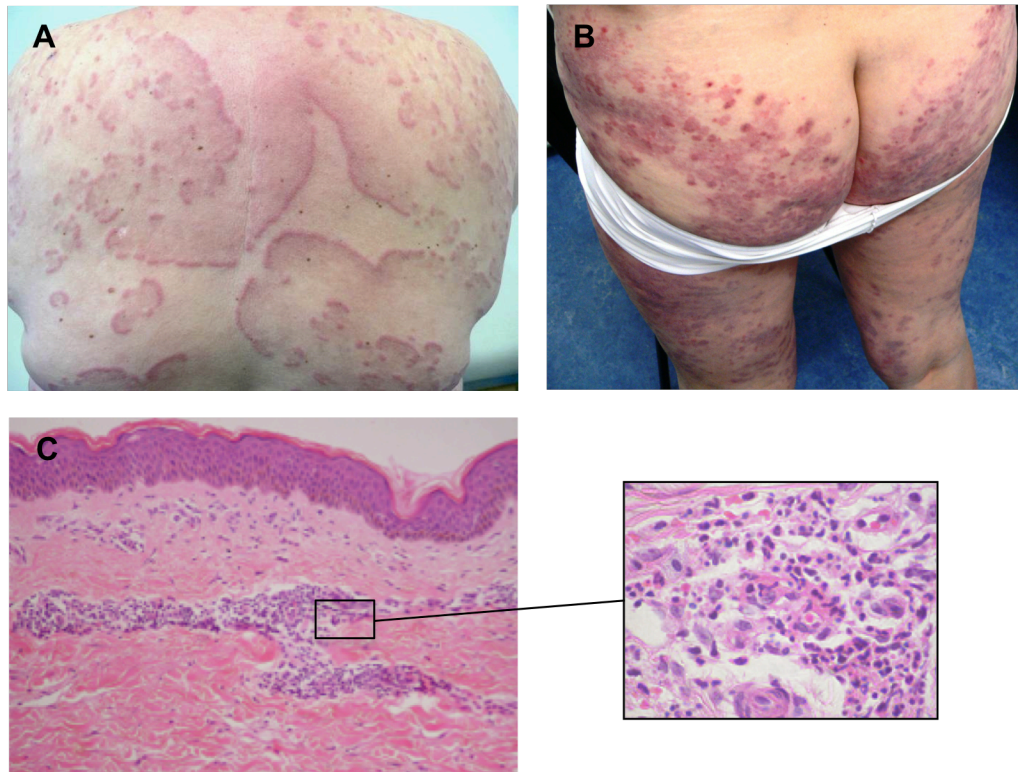


Abbildung 5: UV; klinisches Bild (A,B) und Histologie H.E. (C)

Es wird angenommen, dass der UV eine Typ-III-Immunreaktion zugrunde liegt. Bei ca. 30-75% der Patienten lassen sich zirkulierende Immunkomplexe nachweisen (36). Deutlich verminderte Komplementspiegel, auch als hypokomplementäres UV-Syndrom (HUVS) bezeichnet, kommen bei 10-20% der Patienten vor (37, 38). HUVS geht mit einer höheren Inzidenz der systemischen Organbeteiligung und einer vermehrten Krankheitsaktivität einher (35).

Die UV kann in Zusammenhang mit Kollagenosen, Medikamenteneinnahme, Infekten, hämatologischen Erkrankungen und körperlicher Anstrengung auftreten. Dennoch bleibt die Ätiologie der UV in den meisten Fällen unbekannt (39).

Im Allgemeinen sind vor allem Frauen im mittleren Lebensalter betroffen, die nicht selten unter einer erheblichen Morbidität und reduzierten Lebensqualität leiden (35). Die Therapie ist bisher leider in vielen Fällen schwierig und führt häufig trotz ständiger Medikamenteneinnahme nicht zu Beschwerdefreiheit. Außerdem ist die medikamentöse Behandlung oft mit beträchtlichen Nebenwirkungen verbunden.

Therapeutisch kommen bei leichter, auf die Haut beschränkter Ausprägung Antihistaminika als Therapie der ersten Wahl zur Anwendung (40). Wenn diese unzureichend sind, werden zusätzlich antiinflammatorische Medikamente wie nicht-

steroidale Antirheumatika (NSAR), Colchicin, Hydroxychloroquin oder Dapson eingesetzt (41). Bei Therapieresistenz kommt eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden oder mit anderen Immunsuppressiva wie Cyclosporin A, Azathioprin, Cyclophosphamid oder Methotrexat infrage (42). Insbesondere in der Langzeitanwendung haben letztgenannte Therapien jedoch ein schlechtes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

#### 2.4.2. Autoinflammatorische Erkrankungen

##### Das Konzept der Autoinflammation

Der Begriff „Autoinflammation“ wurde erstmals Ende der 90er Jahre im Rahmen der molekulargenetischen Beschreibung des Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziierten periodischen Syndroms (TRAPS) geprägt (43). Charakteristisch für autoinflammatorische Erkrankungen sind systemische Entzündungsvorgänge des Körpers ohne Anhalt für zugrunde liegende Infekte, Allergien, Immundefekte oder Autoimmunerkrankungen. Scheinbar spontan treten hierbei entzündliche Reaktionen auf, ohne dass Autoantikörper oder antigen-spezifische T-Lymphozyten nachzuweisen sind. Ursächlich handelt es sich dabei um eine Störung des angeborenen Immunsystems (44). Mittlerweile werden unter dem Begriff *autoinflammatorische Erkrankungen* sowohl genetisch bedingte Entitäten als auch erworbene multifaktorielle Erkrankungen zusammengefasst (**Tab. 3**) (45).

| Erkrankung  | Gen                    |
|---|------------------------|
| Hereditäre periodische Fiebersyndrome                               |                        |
| Familiäres MittelmeerFieber (FMF)                                   | <i>MEFV</i>            |
| TNF-Rezeptor-Assoziiertes Periodisches Syndrom (TRAPS)              | <i>TNFRSF1A</i>        |
| HyperIgD-Syndrom (HIDS)   | <i>Mevalonatkinase</i> |
| Cryopyrin-Assoziierte Periodische Syndrome (CAPS)                   | <i>NLRP3/CIAS1</i>     |
| Idiopathische Fiebersyndrome  |                        |
| Systemische Juvenile Idiopathische Arthritis (sJIA, M. Still)       | komplex                |
| Adulter M. Still  | komplex                |
| Schnitzler-Syndrom  | sporadisch?            |
| Periodisches Fieber, Aphthen, Pharyngitis, Adenitis Syndrom (PFAPA) | sporadisch?            |

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| Pyogene Erkrankungen  |                               |
| Pyogene Arthritis, Pyoderma gangränosum, Akne (PAPA)        | <i>PSTPIP1/CD2BP1</i>         |
| Granulomatöse Erkrankungen                                  |                               |
| Blau-Syndrom  | NOD2/CARD15                   |
| M. Crohn  | komplex (NOD2, ATG16L1, IRGM) |
| Autoinflammatorische Erkrankungen der Haut und des Skeletts |                               |
| Defizienz des IL-1 RezeptorAntagonisten (DIRA)              | <i>IL1RN</i>                  |
| Majeed-Syndrom  | <i>LPIN2</i>                  |
| Chronische Rezidivierende Multifokale Osteomyelitis (CRMO)  | <i>komplex</i>                |
| Synovitis Akne Pustulose Hyperostose Osteitis (SAPHO)       | <i>komplex</i>                |
| Metabolische Erkrankungen                                   |                               |
| Gicht   | <i>komplex</i>                |
| Diabetes mellitus Typ II                                    | <i>komplex</i>                |
| Erkrankungen des Komplementsystems                          |                               |
| Altersabhängige Makuladegeneration                          | <i>komplex, CFH</i>           |
| Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS)             | <i>CFH, MCP, CFB, CFI</i>     |
| Vaskulitis  |                               |
| M. Behçet   | <i>komplex</i>                |
| Makrophagen-Aktivierungs-Syndrome                           |                               |
| Familiäre Hämophagozytäre LymphoHistiozytose (HLH)          | <i>UNC13D, PRF1, STX11</i>    |
| Sekundäre HLH   | <i>komplex</i>                |
| Speicherkrankheiten   |                               |
| M. Gaucher  | <i>GBA</i>                    |
| Fibrosierende Erkrankungen                                  |                               |
| Asbestose/Silikose  | <i>komplex</i>                |

**Tabelle 3: Übersicht autoinflammatorischer Erkrankungen, adaptiert nach Kastner et al. (44)**

Bei den meisten autoinflammatorischen Erkrankungen handelt es sich um seltene chronische Entitäten, die bedingt durch die weitgehende Unkenntnis ihrer Krankheitsbilder mit einer verzögerten Diagnosestellung von Jahren oder gar Jahrzehnten einhergehen. Dementsprechend werden viele Patienten über lange Zeit

gar nicht oder nur sehr unzureichend therapiert. Schul- und Arbeitsausfälle sowie eine stark beeinträchtigte Lebensqualität sind typische Folgen (46). Eine späte Diagnosestellung kann zudem mit schweren Komplikationen, wie z.B. Amyloidose, Hörverlust, Gelenkdestruktionen und lebensbedrohlichen Infekten einhergehen (47, 48).

Als zentrales Schlüsselmolekül, das maßgeblich die systemischen Entzündungsvorgänge autoinflammatorischer Erkrankungen induziert, fungiert Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (49). IL-1 $\beta$  wird vorrangig in Monozyten und Makrophagen über einen intrazellulären Multiproteinkomplex, das so genannte Inflammasom, in seine aktive Form überführt. Es sind vier verschiedene Inflammasome bekannt, von denen das Nucleotide binding domain like receptor protein 3 (NLRP3)-Inflammasom am besten untersucht ist und pathogenetische Relevanz für viele autoinflammatorische Erkrankungen aufweist (50). Eine überschießende Inflammasomaktivierung, sei es durch genetische Mutationen oder (unbekannte) andere Mechanismen, führt zu einer verstärkten IL-1 $\beta$ -Aktivierung mit nachfolgendem inflammatorischen Phänotyp. Eine Vielzahl an Triggern, sowohl körpereigene als auch körperfremde Gefahrensignale, können die Inflammasomreaktion induzieren. So werden auch bei herkömmlichen Erkrankungen wie Gicht oder Diabetes mellitus Typ II autoinflammatorische Phänomene postuliert (51, 52).

#### Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS)

CAPS ist der Prototyp hereditärer periodischer Fiebersyndrome und wird durch Mutationen im NLRP3-Gen bedingt (53). Im gesunden Organismus sind Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), zu denen Bakterien, Pilze und Viren zählen, bzw. Gefahrensignale wie Uratkristalle und Nanopartikel, die Danger-associated molecular patterns (DAMPs) nötig, um das intrazellulär gelegene NLRP3 zu aktivieren. Dies führt dann zu der als Inflammasomreaktion bezeichneten Kaskade von Protein-Protein-Interaktionen, an deren Ende die Umwandlung und Sekretion des IL-1 $\beta$  steht (**Abb. 6**). Mutationen im NLRP3-Gen bedingen jedoch eine spontane, DAMP- und PAMP-unabhängige überschießende Sekretion von IL-1 $\beta$ .

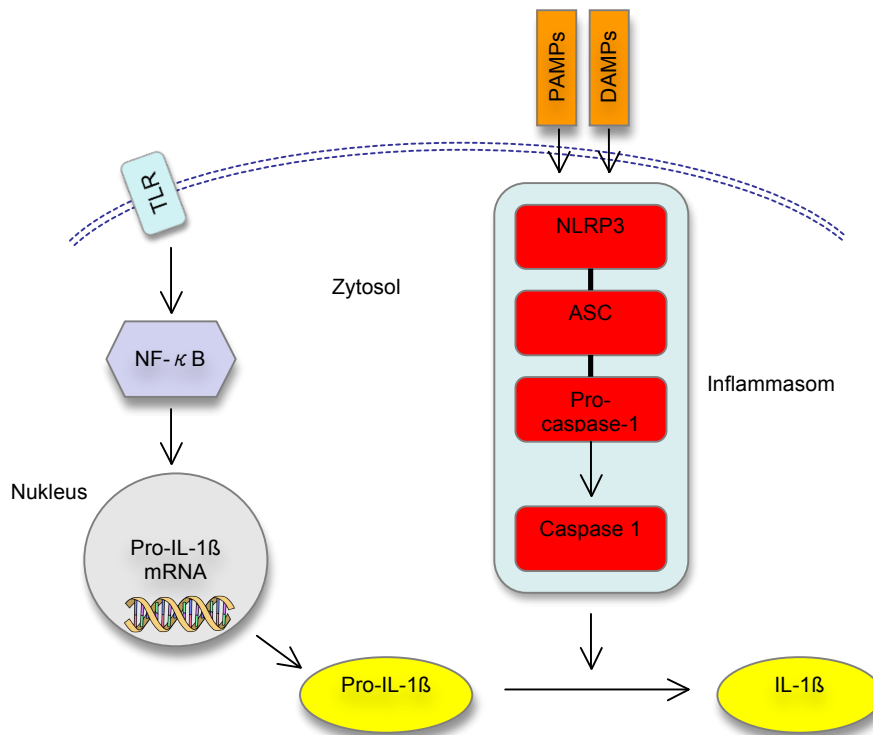


Abbildung 6: NLRP3-Inflammasomreaktion nach Krause et al. (45);  
 ASC: apoptosis speck protein; NFκB: Nuclear factor kappa B; TLR: Toll-like receptor

Klinisch imponiert CAPS durch ein chronisch rezidivierendes urtikarielles Exanthem in Kombination mit systemischen Symptomen. Letztere reichen von Fieberattacken, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und Arthralgien bis hin zu Augenbeteiligung und schweren neurologischen Manifestationen. Anhand des Phänotyps werden drei Subtypen mit unterschiedlichem Schweregrad unterschieden. Die leichteste Form, das Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) wird, wie der Name vermuten lässt, insbesondere durch Kälte (kalte Außentemperaturen, Temperaturwechsel) induziert. Das Muckle-Wells-Syndrom (MWS) zeigt einen mittleren Phänotyp mit kontinuierlichen Symptomen und zusätzlichen Schüben. Die schwerste Form, Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID), ist darüber hinaus durch destruierende Arthritis und ZNS-Beteiligung gekennzeichnet (54). CAPS wird autosomal-dominant vererbt und manifestiert sich in der Regel erstmals im Zeitraum zwischen Geburt und Adoleszenz. Die geschätzte Prävalenz liegt bei 1:1 Mio. (55).

In der Behandlung von CAPS wurden in der Vergangenheit Medikamente zur Unterdrückung der allgemeinen Entzündungsreaktion wie Glukokortikoide und NSAR sowie Antihistamika zur Therapie der Hautsymptome allesamt recht erfolglos



angewandt. Der entscheidende Durchbruch gelang durch den Einsatz von anti-IL-1-Antagonisten (48). Diese dominieren inzwischen die Behandlung, zeigen schnelle und anhaltende Wirksamkeit auf die Symptome und können die systemische Entzündungsreaktion bei CAPS kontrollieren (56, 57). Auch in Bezug auf die Vermeidung von Spätkomplikationen scheint die medikamentöse IL-1-Blockade wirksam zu sein. Bei einigen Patienten mit MWS konnte eine teilweise Verbesserung des Hörverlustes erzielt werden. Außerdem gibt es Berichte über eine erfolgreiche Behandlung der mit CAPS assoziierten renalen Amyloidose (58).

### Schnitzler-Syndrom (SchS)

Das Schnitzler-Syndrom (SchS) ist durch ein chronisch rezidivierendes urtikarielles Exanthem (**Abb. 7**) und eine monoklonale Gammopathie (IgM, seltener IgG) definiert. Zusätzlich treten Fieberschübe, Knochen- und Muskelschmerzen sowie Arthralgien und Abgeschlagenheit auf (59). Die Erkrankung ist mit knapp 200 beschriebenen Fällen sehr selten (60). Es ist jedoch anzunehmen, dass die Dunkelziffer weitaus höher liegt. Die Diagnose wird basierend auf o.g. klinischen Kriterien und der obligaten monoklonalen Gammopathie nach Ausschluss anderer Ursachen gestellt (61). Die Erkrankung betrifft Männer und Frauen in gleichem Maße und tritt um das 50. Lebensjahr auf. Aufgrund der Seltenheit und des niedrigen Bekanntheitsgrades des SchS können von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung Jahre vergehen. Der Verlauf der Erkrankung ist chronisch und führt in ca. 15% der Fälle zur Entstehung lymphoproliferativer Erkrankungen wie beispielsweise M. Waldenström oder multiples Myelom (61).



*Abbildung 7: Klinisches Bild des SchS*

Die Ätiologie und Pathogenese des SchS inklusive der Bedeutung der Paraproteinämie sind noch weitgehend unklar. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass es beim SchS ebenfalls zu einer überschießenden Inflammation mit IL-1 $\beta$ -Hochregulation kommt (62). Hierfür sprechen auch die klinischen Gemeinsamkeiten mit CAPS.

Therapeutisch wurden bei SchS ähnlich wie bei CAPS NSAR, Kortikosteroide, Antihistaminika und Immunsuppressiva ohne befriedigende Wirkung eingesetzt. Eine zugelassene Therapie existiert bisher nicht. Auch hier zeigt der Einsatz von IL1-Antagonisten in Fallberichten eine bemerkenswerte und schnelle Remission nahezu sämtlicher Symptome des SchS (63-65).

### **3. ZUSAMMENFASSUNG EIGENER ARBEITEN IM WISSENSCHAFTLICHEN KONTEXT**

#### **3.1. Differentialdiagnostik chronisch rezidivierender urtikarieller Hautveränderungen**

Das wiederkehrende, vielfach tägliche Auftreten von spontanen Quaddeln über Monate bzw. Jahre lässt als erstes an eine csU denken. Die csU stellt mit einer Punktprävalenz von ca. 0,5-1% in der Allgemeinbevölkerung (3, 9) bei weitem die häufigste chronische urtikarielle Hauterkrankung dar. Dennoch sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass es neben der Urtikaria weitere, oft deutlich seltenere Erkrankungen mit ähnlichem klinischem Bild gibt. Nur durch frühzeitiges Erkennen können jahrelange frustrane und nebenwirkungsreiche Therapieversuche sowie mögliche Langzeitkomplikationen dieser Erkrankungen vermieden werden.

Bei genauerer Betrachtung existiert eine Reihe von Hinweisen, die meist nicht allein aber in ihrer Summe eine Urtikaria von anderen chronischen Erkrankungen mit urtikariellen Hautveränderungen unterscheiden. Ein sehr wichtiger Aspekt ist z.B. das gleichzeitige Vorhandensein systemischer Beschwerden wie unerklärliche Fieberschübe und Gelenksbeschwerden, die bei autoinflammatorischen Erkrankungen und bisweilen auch bei UV zu finden, aber untypisch für Urtikaria sind (33). Das Ansprechen auf Antihistaminika stellt ebenfalls ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal dar. So verschwindet das urtikarielle Exanthem autoinflammatorischer Erkrankungen auch unter hoch dosierten Antihistaminika nicht. Es überrascht daher nicht, dass sich die kutane Entzündungsreaktion bei CAPS als histaminunabhängig im Mausmodell zeigt (66). Weitere Differenzierungsmerkmale beinhalten das Aussehen der Einzelläsionen (z.B. fehlendes Reflexerythem) und deren meist längere Bestehensdauer, den Nachweis wiederholt erhöhter Entzündungswerte, sowie das Fehlen von Pruritus bzw. eher brennende Missempfindungen der Hautläsionen bei systemischen urtikariellen Erkrankungen (33, 34). Auch kann das histologische Bild bei unklaren urtikariellen Hautläsionen die Verdachtsdiagnose einer UV erhärten bzw. bei Vorliegen eines neutrophilenreichen Infiltrats an die Möglichkeit eines autoinflammatorischen Syndroms denken lassen (67). Ferner können anamnestische Angaben zu Angioödemem (gleichzeitiges Vorhandensein typisch für Urtikaria, bzw. Fehlen derselben häufig bei systemischen urtikariellen Erkrankungen) eine weitere Einordnung erlauben (34).

In der klinischen Praxis ist es bisweilen schwierig angesichts des hohen Zeitdrucks und einer rasanten Zunahme des medizinischen Wissens (so waren autoinflammatorische Erkrankungen bis vor kurzem noch vollkommen unbekannt), einen Überblick über die verschiedenen Erkrankungen zu erhalten und die Richtungweisenden differentialdiagnostischen Untersuchungen zu veranlassen. Aus diesem Grund haben wir einen Symptom-basierten diagnostischen Algorithmus entworfen, der sich den Symptomen „wiederkehrende Quaddeln und/oder Angioödeme“ widmet. Dieser kann dazu beitragen, mittels gezielter Anamneseerhebung und limitierter Diagnostik die wichtigsten Differentialdiagnosen neben der chronischen Urtikaria, nämlich u.a. urtikarielle autoinflammatorische Erkrankungen und UV schnell zu identifizieren und der entsprechenden Behandlung zuzuführen (**P1**) (68).

**P1:** Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, **Krause K**. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. Allergy (in press).

## **3.2. Urtikaria**

### *3.2.1. Antihistaminika-Updosing ist effektiv und unterstreicht die Bedeutung von Histamin als Mastzellmediator der Urtikaria*

Das Auftreten kälteinduzierter Quaddeln ist typisch für die Kältekontakturtikaria (CCU). Erytheme, Quaddelbildung, Juckreiz und ggf. Angioödeme erscheinen innerhalb weniger Minuten nach Kältekontakt und sind in der Regel auf den Ort der Kälteeinwirkung begrenzt. Großflächiger Kontakt (z.B. durch Baden in kaltem Wasser) kann jedoch anaphylaktoide Schockreaktionen hervorrufen. Die Diagnosestellung beruht im Wesentlichen auf der Durchführung von Provokationstestungen, die reproduzierbare urtikarielle Hautveränderungen am Ort des Kältereizes hervorrufen (69). Lediglich bei negativem Befund im Provokationstest sind andere Erkrankungen wie erworbene atypische und familiäre Kälteurtikariaformen, u.a. auch FCAS zu erwägen (69).

Ein großes Problem bei der Betreuung von Patienten mit CCU stellt das vollständige Fehlen spezifischer Therapieoptionen dar. Die derzeit effektivsten Behandlungsstrategien beruhen auf dem weitgehenden Meiden jeglicher Form von Kälte und dem Versuch einer Symptome unterdrückenden medikamentösen Therapie. Das Ansprechen auf Antihistaminika in Standarddosis ist bei vielen Patienten unzureichend. Höhere Antihistaminika-Dosen sind oft deutlich effektiver als die Standarddosis, dies haben Studien bei CCU in den letzten Jahren zeigen können (29, 70). Dabei hat sich das Updosing auch aus Patientensicht als gut verträglich erwiesen ohne Nachweis einer signifikanten Zunahme unerwünschter Ereignisse (27). Welche Wirkung Antihistaminika in Standard- und höheren Dosen auf die Ausschüttung von Mastzellmediatoren in vivo haben, ist bisher jedoch nicht erforscht. In vitro-Untersuchungen deuten darauf hin, dass Antihistaminika in Dosierungen, die deutlich über den therapeutisch beim Menschen erreichten Wirkspiegeln liegen, einen Mastzell-stabilisierenden Effekt aufweisen (71).

Bilastin ist ein neues nicht-sedierendes Antihistaminikum, das sich in der Standarddosis als effektiv in der Behandlung der csU gezeigt hat (72). Unsere Studie konnte demonstrieren, dass Bilastin bei Patienten mit CCU die Quaddelbildung und den damit einhergehenden Pruritus sehr effektiv unterdrückt und die Hochdosis von 80mg der Standarddosis von 20mg überlegen ist ohne Zunahme der Nebenwirkungsrate. Die Kälteprovokation führte zu einem signifikanten Anstieg von

Histamin und Zytokinen in der Haut, ein Effekt, der sich unter hoch dosierter Antihistaminikatherapie verringerte (**P2**) (73).

Im Vergleich zu vorangegangenen Studien mit Desloratadin und Rupatadin ließ sich mit Bilastin eine stärkere Reduktion der Schwellentemperatur bei CCU erzielen, und der Anteil der kompletten Responder (keine Quaddeln mehr auslösbar bis zur niedrigsten Temperatur von 4°C) war bei Bilastin größer (60%) als in den Studien mit Desloratadin und Rupatadin (33-52%) (29, 70, 74).

**P2: Krause K, Spöhr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Updosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. Allergy (in press).**

### *3.2.2. Platelet activating factor: Hinweise für eine Mastzell-unabhängige Funktion als Entzündungsmediator der Urtikaria*

Wie eingangs erwähnt gelten kutane Mastzellen als die Haupteffektorzellen der Urtikaria. Die genauen Mechanismen der Mastzellaktivierung bei Urtikaria und die Relevanz weiterer Mastzellmediatoren außer Histamin sind noch weitgehend unbekannt. Als potentieller Mastzellaktivator und/oder -mediator gilt u.a. Platelet activating factor (PAF). Am Beispiel der Erdnussallergie, einer typischen Mastzell-abhängigen Soforttypreaktion, ließ sich eine systemische Hochregulierung von PAF in Abhängigkeit vom Schweregrad der Anaphylaxie nachweisen (75). In vitro konnte außerdem gezeigt werden, dass PAF die Freisetzung von Histamin aus humanen Mastzellen der Lunge und des peripheren Blutes induziert, nicht aber aus Hautmastzellen (76). Erste Hinweise darauf, dass PAF auch entscheidend an der Pathogenese der Urtikaria beteiligt sein könnte, kamen von Untersuchungen an CCU-Patienten, bei denen eine Kaltwasserprovokation zur systemischen Ausschüttung von PAF-like lipid führte (77). Bei intrakutaner Injektion von PAF entsteht eine Quaddelbildung (78). Der Mechanismus, über den PAF eine Quaddelbildung erzeugt, war bisher jedoch unklar. Da PAF-induzierte Quaddeln sich durch vorherige Gabe von Antihistaminika inhibieren lassen, wurde vermutet, dass PAF Mastzellen aktiviert und so die Histaminfreisetzung aus Mastzellen stimuliert (79). Unsere Studie widerspricht dieser Hypothese: Wir konnten zeigen, dass die PAF-induzierte Quaddelbildung in vivo nicht zur Mastzellaktivierung mit konsekutiver Freisetzung von Histamin und PGD2 führt (**P3**) (80).

**P3: Krause K, Giménez-Arnau A, Martínez-Escala E, Farré-Albadalejo M, Abajian M, Church MK, Maurer M. Platelet-activating factor (PAF) induces wheal and flare skin reactions independent of mast cell degranulation. Allergy 2013; 68:256-258.**

### 3.3. Systemische Erkrankungen mit urtikariellen Hautveränderungen

Zytokine erfüllen wichtige Funktionen im Rahmen der Immunabwehr und spielen eine entscheidende Rolle als Entzündungsmediatoren. Auch von der Urtikaria wissen wir, dass aus Mastzellen freigesetzte Zytokine an der Entzündungsreaktion beteiligt sind (13). Unsere klinische Studie bei Patienten mit CCU konnte die Relevanz der Zytokine IL-6 und IL-8 als Entzündungsmediatoren untermauern (**P2**) (73).

IL-1 $\beta$  ist seit langem als pyrogen wirkendes proinflammatorisches Zytokin bekannt (81). Zudem besitzt es als wichtigster proinflammatorischer Mediator der angeborenen Immunität zentrale Bedeutung für die chronische Entzündungsreaktion autoinflammatorischer Erkrankungen. Aufgrund dieser starken Assoziation wurde sogar angeregt, das „Auto“ in „Autoinflammation“ durch „IL-1 $\beta$ “ zu ersetzen (82). Die Aufdeckung der molekulargenetischen Grundlagen der monogenetischen autoinflammatorischen Syndrome und Beschreibung der Inflammasomreaktion haben entscheidend zum Verständnis ihrer Pathogenese beigetragen. In den letzten Jahren sind etliche chronisch entzündliche Systemerkrankungen der Gruppe von autoinflammatorischen Erkrankungen zugeordnet worden, da sie klinisch ähnliche Merkmale aufweisen wie klassische hereditäre Fiebersyndrome und die typischen Attribute von Autoimmunerkrankungen, u.a. der Nachweis spezifischer Autoantikörper, fehlen. Pathogenetisch sind diese meist polygenetischen Erkrankungen wie systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA), Adulter Morbus Still (AOSD) oder SchS noch äußerst unzureichend charakterisiert. Vielfach sind es Einzelfallberichte, die zeigen, dass auch Patienten mit mutationsnegativen Erkrankungen wie dem SchS von einer IL-1-inhibierenden Therapie stark profitieren (63).

Eine Zulassung für die Therapie mit IL-1-neutralisierenden Medikamenten existiert bei den klassischen autoinflammatorischen Syndromen aktuell nur für CAPS (57). Die Therapie der meisten anderen autoinflammatorischen Erkrankungen gestaltet sich durch die fehlenden Zulassungen als schwierig und geschieht regelmäßig in Form eines off-label use. Die von uns durchgeführte klinische Studie ist die erste, die beim SchS überhaupt erfolgte. Unter der einjährigen Therapie mit dem IL-1-Transfusionsprotein Rilonacept zeigte sich bei guter Verträglichkeit sowohl eine deutliche und anhaltende Besserung der klinischen Parameter, als auch weitgehende Normalisierung der Entzündungswerte im Serum der behandelten Patienten (**P4**) (83).



Neben den klassischen autoinflammatorischen Syndromen wurde auch bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen eine Rolle für IL-1 und autoinflammatorische Phänomene postuliert. Hierzu gehören beispielsweise so häufige Erkrankungen wie der Diabetes mellitus, die Gicht, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, aber auch entzündliche Dermatosen wie die pustulöse Psoriasis, das Sweet-Syndrom oder der M. Behçet (84). Ferner wird vermutet, dass IL-1 auch bei Vaskuliserkrankungen relevant ist (85). So konnte in einem Fallbericht eines Patienten mit UV durch den IL-1-Antagonisten Anakinra ein komplettes Verschwinden sämtlicher Symptome der UV beobachtet werden (86).

Die UV weist außerdem klinische Gemeinsamkeiten (urtikarielle Hautveränderungen + systemische Beschwerden) mit bekannten IL-1-vermittelten Erkrankungen wie CAPS und SchS auf. Das Ansprechen der UV auf antiinflammatorische bzw. immunsuppressive Therapien ist oft unzureichend. Im Allgemeinen ist die Therapie wenig evidenzbasiert und beruht auf der klinischen Erfahrung der behandelnden Ärzte sowie Einzelfallberichten aus der Literatur. Unsere Studie mit dem monoklonalen IL-1 $\beta$ -Antikörper Canakinumab konnte aufzeigen, dass die Patienten durch eine signifikante Besserung der klinischen, Lebensqualitäts- und Entzündungsparameter von dieser Behandlung profitierten (**P5**) (87).

Die pathogenetische Relevanz von IL-1 konnte im Rahmen unserer und anderer Studien für die beschriebenen Erkrankungen eindrücklich demonstriert werden. Die Bedeutung anderer proinflammatorischer Zytokine ist weniger gut untersucht. IL-6 zählt ebenfalls zu den proinflammatorischen Zytokinen und ist insbesondere an der Immunabwehr am Übergang zwischen angeborener und erworbener Immunität beteiligt (88). Bei Patienten mit CCU haben wir nach Kälteprovokation u.a. erhöhte IL-6-Spiegel in der Haut festgestellt (**P2**) (73), während sich bei UV-Patienten erhöhte IL-6-Spiegel im Serum fanden (**P5**) (87). Die Relevanz dieser Befunde bleibt abzuwarten. Für die Pathogenese der polygenetischen autoinflammatorischen Erkrankung sJIA spielt IL-6 eine wichtige Rolle, wie die erfolgreichen Studien mit Tocilizumab, einem monoklonalen anti-IL-6-Antikörper, bewiesen haben (89, 90). Dass auch Patienten mit anderen autoinflammatorischen Erkrankungen hiervon profitieren, haben wir mit unserer Fallserie zeigen können, die bei Patienten mit SchS ein sehr gutes Ansprechen auf eine anti-IL-6-Therapie demonstrierte (**P6**) (91).

**P4: Krause K**, Weller K, Stefaniak R, Wittkowski H, Altrichter S, Siebenhaar F, Zuberbier T, Maurer M. Efficacy and safety of the interleukin-1 antagonist rilonacept in Schnitzler syndrome: an open-label study. *Allergy* 2012; 67: 943-950.

**P5: Krause K**, Mahamed A, Weller K, Metz M, Zuberbier T, Maurer M. Efficacy and safety of canakinumab in urticarial vasculitis: an open label study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (in press).

**P6: Krause K**, Feist E, Fiene M, Kallinich T, Maurer M. Complete remission in 3 of 3 anti-IL-6-treated patients with Schnitzler syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 129:848-850.

#### 4. DISKUSSION

Urticae sind sehr flüchtige Hauterscheinungen. Es passiert daher nicht selten, dass Patienten, die schon seit langem unter wiederkehrenden Quaddeln leiden, im Augenblick der Vorstellung beim Arzt keine entsprechenden Hautveränderungen mehr vorzeigen können. Anhand der typischen Anamnese lassen sich die Symptome trotzdem in den meisten Fällen leicht spontanen oder induzierbaren Urtikariaformen zuordnen und effektiv behandeln. Dennoch werden behandelnde Ärzte immer wieder mit klinischen Fällen konfrontiert, die nicht oder nur sehr unzureichend auf die Standardtherapie mit Antihistaminika ansprechen und/oder andere Begleiterscheinungen aufweisen, die nicht so recht zum Bild einer Urtikaria passen.

Unsere Arbeiten tragen dazu bei, Differentialdiagnosen der chronischen Urtikaria, und zwar insbesondere systemische Erkrankungen mit urtikariellen Hautveränderungen, zu erkennen (**P1**) (68). Außerdem zeigen sie optimierte bzw. neue Behandlungsmöglichkeiten für die Urtikaria sowie für seltene systemische Erkrankungen wie autoinflammatorische Syndrome und UV. Ferner untermauern die Resultate unserer klinischen Studien die pathogenetische Relevanz von Entzündungsmediatoren wie Histamin und Zytokinen für diese Erkrankungen.

Die Bedeutung von Histamin als proinflammatorischer Mastzellmediator ist seit langem bekannt. Bereits in den 1940er Jahren wurden Antihistaminika erfolgreich zur Therapie der Urtikaria eingesetzt (92). Unsere Studie zur Behandlung der CCU mit Bilastin (**P2**) (73) bestätigt die bereits in vorherigen Studien bewiesene Effektivität hoch dosierter Antihistaminika (29, 70). Der verminderte Anstieg der Histamin- und Zytokinspiegel unter Bilastin 80mg in der Spätphase nach Kälteprovokation unterstreicht den Nutzen des Updosings auch auf Mediatorebene. Vermutlich ist dieser Effekt auf eine zusätzliche antiinflammatorische Wirkung des Bilastins zurückzuführen. Einen Mastzellstabilisierenden Effekt konnten wir durch die Therapie nicht demonstrieren, da sich die frühe Histaminantwort 0-20 min. nach Kälteprovokation als unbeeinflusst durch die Antihistaminikagabe erwies. Die Studie gibt keine Auskunft darüber, ob intraindividuelle Differenzen in der Krankheitsschwere bzw. -aktivität der CCU mit Unterschieden in der Höhe der freigesetzten Mastzellmediatoren bzw. mit einem unterschiedlichen Therapieansprechen einhergehen. Zukünftige Studien sollten auch diese Aspekte mit erfassen.

Im Hinblick auf die Antihistaminika-Therapieresistenz einiger Patienten mit Urtikaria stellt sich die Frage nach weiteren Entzündungsmediatoren, die hier eine besondere Rolle spielen könnten. Als ein möglicher Kandidat, der auch an der Pathogenese der CCU beteiligt zu sein scheint, gilt PAF (77). Eine klinische Studie mit Rupatadin, einem Antihistaminikum, das gleichzeitig PAF-antagonisierende Wirkung aufweist, unterstützt diese Vermutung angesichts der sehr guten klinischen Wirksamkeit von Rupatadin bereits in zweifacher Tagesdosierung auf die Symptome der CCU (74). Der genaue Wirkmechanismus von PAF bei der Urtikaria ist jedoch nicht klar. Unsere Intrakutanteststudie bei gesunden Probanden konnte demonstrieren, dass die PAF-induzierte Quaddelbildung unabhängig von einer Mastzellaktivierung mit konsekutiver Mediatorfreisetzung (Histamin und PGD<sub>2</sub>) verläuft (P3) (80). Diese Ergebnisse ergänzen damit frühere in vitro-Untersuchungen, in denen PAF bei kultivierten humanen Mastzellen im Gegensatz zu Mastzellen aus Lunge und peripherem Blut keine Histaminfreisetzung induzierte (76). Möglicherweise entfaltet PAF seine Wirkung in der Haut über Bindung an Histamin-H1-Rezeptoren, indem es zur Bildung von Heterodimeren zwischen PAF- und H1-Rezeptoren kommt. Dies würde eine Erklärung dafür bieten, dass sich die PAF-induzierte Quaddelbildung durch verschiedene Antihistaminika blockieren lässt (79, 93, 94). Da PAF eine sehr kurze Halbwertszeit besitzt, ist sein Nachweis im Gewebe bzw. Serum eine große Herausforderung. Dennoch sind zukünftige Studien wichtig, die sich mit einer genaueren Charakterisierung der Funktion und Wirkungsweise von PAF auseinandersetzen.

Neben Histamin und Arachidonsäurederivaten (Prostaglandine, Leukotriene, PAF) zählen auch Zytokine zu den aus Mastzellen freigesetzten Mediatoren. Hierzu gehört u.a. IL-1 $\beta$ , das für seine proinflammatorischen Effekte wie Hochregulierung des IL-2-Rezeptors auf Lymphozyten, Unterstützung der B-Zellproliferation und deren Antikörperproduktion sowie TH-17-Zelldifferenzierung bekannt ist (95). Zudem gilt IL-1 $\beta$  als wichtigster Biomarker autoinflammatorischer Erkrankungen. Bei Patienten mit CAPS konnte nachgewiesen werden, dass das IL-1 $\beta$  in der Haut aus Mastzellen stammt und für die typischen urtikariellen Hautveränderungen verantwortlich ist (66).

Die therapeutische Antagonisierung von IL-1 ist mittlerweile als Standardtherapie bei CAPS zugelassen und etabliert. Auch bei anderen autoinflammatorischen Syndromen wie dem SchS, einer CAPS sehr ähnelnden Erkrankung des mittleren Erwachsenenalters, führt IL-1-Blockade in der Regel zu einer raschen und

umfassenden klinischen Besserung. Dies konnten Fallberichte mit dem IL-1-Rezeptorantagonisten Anakinra (63, 65, 96) und unsere Studie mit dem IL-1-Transfusionsprotein Rilonacept (**P4**) (83) eindrücklich demonstrieren. Ein vergleichbarer Effekt wird ebenfalls mit dem IL-1 $\beta$ -spezifischen monoklonalen Antikörper Canakinumab erzielt (97). Damit ist bewiesen, dass tatsächlich IL-1 $\beta$  das pathogenetisch relevante Zytokin beim SchS ist, da nur das IL-1 $\beta$ , nicht aber das IL-1 $\alpha$  von Canakinumab antagonisiert wird. Zu den therapeutischen Alternativen beim SchS zählen Pefloxacin, ein Gyrasehemmer, der seine begrenzte klinische Wirksamkeit vermutlich seinen IL-1-antagonisierenden Fähigkeiten zu verdanken hat (98) und Tocilizumab, ein monoklonaler anti-IL-6-Antikörper (**P6**) (91). Da die von uns mit Tocilizumab behandelten Patienten zuvor nicht oder nur sehr unzureichend auf IL-1-Blocker angesprochen hatten, lässt sich aktuell nicht sagen, ob ihnen ein alternativer Pathomechanismus zugrunde liegt. Ein ähnliches Phänomen existiert bei einer anderen erworbenen autoinflammatorischen Erkrankung, der sJIA. Die sJIA weist erhöhte IL-6-Spiegel im Serum auf und lässt sich erfolgreich durch IL-6-Blockade therapieren (90). Darüber hinaus gilt auch die sJIA als IL-1-vermittelte Erkrankung mit einer nachgewiesenen Gruppe von pathogenetisch unklaren anti-IL-1-Nonrespondern (99).

IL-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin, das an der Schnittstelle zwischen angeborener und adaptiver Immunität steht (100). Vor diesem Hintergrund lässt sich auch erklären, dass Erkrankungen, denen sowohl autoinflammatorische, als auch Autoimmunphänomene zugesprochen werden, wie z.B. M. Behçet (101), M. Crohn (102) oder auch UV (103) von einer IL-6-blockierenden Therapie profitieren.

Im Rahmen unserer Studie mit Canakinumab bei UV ließen sich bei allen Studienpatienten gegenüber einer gesunden Kontrollpopulation deutlich erhöhte Zytokinspiegel im Serum (IL-1Ra und IL-6) nachweisen, die sich unter der anti-IL-1 $\beta$ -Therapie zumindest für IL-6 signifikant rückläufig zeigten (**P5**) (87). Diese Daten suggerieren, dass IL-6 zumindest bei der UV dem IL-1 nachgeschaltet fungiert.

Ergänzend zu der klinischen Wirksamkeit einer anti-IL-1-Therapie bei der UV sind Fallberichte aus der Literatur zu sehen, in denen therapieresistente Urtikariaformen wie CCU (104) und Druckurtikaria (105) ebenfalls erfolgreich mit IL-1-Blockade behandelt wurden. Auch wenn dies bisher nur Einzelfälle sind, so sprechen diese doch dafür, dass autoinflammatorische Aspekte auch bei konventionellen

Urtikariaformen eine Rolle spielen könnten und IL-1-inhibierende Therapien bei therapieresistenter chronischer Urtikaria mittels klinischer Studien auf ihre Wirksamkeit hin untersucht werden sollten.

Sogar bei klassischen allergischen Erkrankungen wie Asthma, atopischer Dermatitis und Kontaktekzem konnten mittlerweile Fehlregulationen des Inflammasoms zumindest für einen Teil ihrer Pathogenese verantwortlich gemacht werden (45). An diesen Beispielen wird außerdem deutlich, dass angeborene und adaptive Immunreaktionen keinesfalls strikt voneinander getrennte Mechanismen, sondern eng miteinander verknüpft sind. Für die Zukunft stellen Inflammasombestandteile daher interessante Zielstrukturen für die Entwicklung neuer spezifischer Medikamente dar, die nicht nur bei seltenen klassischen autoinflammatorischen Erkrankungen, sondern auch bei häufigen chronisch entzündlichen Erkrankungen, z.B. aus dem allergischen Formenkreis, Anwendung finden könnten.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Urtikarielle Läsionen gehören zu den häufigsten Symptomen an der Haut. Treten diese regelmäßig wiederkehrend auf, handelt es sich in der großen Mehrzahl der Fälle um eine chronische Urtikaria, die entweder spontan oder induzierbar sein kann. Für eine zielgerichtete und erfolgreiche Therapie ist es entscheidend, frühzeitig mögliche Differentialdiagnosen der Urtikaria im Blick zu behalten. Hierbei sind insbesondere systemische Erkrankungen mit urtikariellen Hautveränderungen wie Urtikariavaskulitis und autoinflammatorische Erkrankungen zu nennen. Durch eine befundadaptierte Diagnostik in Anlehnung an den vorgestellten Algorithmus wird hier die entsprechende Weichenstellung ermöglicht.

Unsere klinischen Studien im Bereich chronischer urtikarieller Erkrankungen bestätigen die Wirksamkeit hochdosierter Antihistaminika bei der Urtikaria und untermauern die pathogenetische Relevanz beteiligter Mastzellmediatoren wie Histamin und Zytokine. Zusätzlich zeigen unsere Arbeiten neue effektive Therapiemöglichkeiten für seltene systemische urtikarielle Erkrankungen. Die Resultate unserer klinischen Studien bei Urtikariavaskulitis und Schnitzler-Syndrom, wohlgermerkt den jeweils ersten prospektiven Therapiestudien in diesen Indikationen, tragen dazu bei, die zentrale Rolle von IL-1 $\beta$  als Entzündungsmediator über die klassischen hereditären autoinflammatorischen Syndrome hinaus zu veranschaulichen.

Unsere Ergebnisse und die in den letzten Jahren publizierten Daten zur Rolle angeborener Immunmechanismen und autoinflammatorischer Phänomene bei weit verbreiteten entzündlichen Erkrankungen regen dazu an, zukünftig auch chronische Urtikaria und andere entzündliche Dermatosen auf mögliche autoinflammatorische Aspekte zu untersuchen. Insbesondere therapieresistente Subpopulationen könnten durch die hieraus gewonnenen Erkenntnisse von der Generierung neuer spezifischer therapeutischer Targets profitieren.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part I. Cutaneous diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010 Apr;62(4):541-55; quiz 55-6. PubMed PMID: 20227576. Epub 2010/03/17. eng.
2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1417-26. PubMed PMID: 19772512. Epub 2009/09/24. eng.
3. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clinical and experimental dermatology*. 2010 Dec;35(8):869-73. PubMed PMID: 20456386. Epub 2010/05/12. eng.
4. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *The British journal of dermatology*. 1969 Aug;81(8):588-97. PubMed PMID: 5801331. Epub 1969/08/01. eng.
5. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *The British journal of dermatology*. 1981 Apr;104(4):369-81. PubMed PMID: 7236502. Epub 1981/04/01. eng.
6. Weller K, Church MK, Kalogeromitros D, Krause K, Magerl M, Metz M, et al. Chronic spontaneous urticaria: how to assess quality of life in patients receiving treatment. *Archives of dermatology*. 2011 Oct;147(10):1221-3. PubMed PMID: 22006145. Epub 2011/10/19. eng.
7. 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 Apr;140(4):667-71. PubMed PMID: 10233318. Epub 1999/05/08. eng.
8. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011 Mar;66(3):317-30. PubMed PMID: 21083565. Epub 2010/11/19. eng.
9. Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, Caballero MT, Dominguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):214-20. PubMed PMID: 15552715. Epub 2004/11/24. eng.
10. Bakke P, Gulsvik A, Eide GE. Hay fever, eczema and urticaria in southwest Norway. Lifetime prevalences and association with sex, age, smoking habits, occupational airborne exposures and respiratory symptoms. *Allergy*. 1990 Oct;45(7):515-22. PubMed PMID: 2252162. Epub 1990/10/01. eng.
11. Andersson T, Wardell K, Anderson C. Human in vivo cutaneous microdialysis: estimation of histamine release in cold urticaria. *Acta dermato-venereologica*. 1995 Sep;75(5):343-7. PubMed PMID: 8615048. Epub 1995/09/01. eng.



12. DeLaus FV, Winkelmann RK. Kinins in cold urticaria. *Archives of dermatology*. 1968 Jul;98(1):67-74. PubMed PMID: 4173064. Epub 1968/07/01. eng.
13. Altman K, Chang C. Pathogenic Intracellular and Autoimmune Mechanisms in Urticaria and Angioedema. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2012 Jun 7. PubMed PMID: 22674016. Epub 2012/06/08. Eng.
14. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira Dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clinical and experimental dermatology*. 2007 May;32(3):241-5. PubMed PMID: 17355280. Epub 2007/03/16. eng.
15. 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 Feb;90(2):213-7. PubMed PMID: 2448392. Epub 1988/02/01. eng.
16. 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. *The New England journal of medicine*. 1993 Jun 3;328(22):1599-604. PubMed PMID: 7683772. Epub 1993/06/03. eng.
17. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE, 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 Sep;110(3):492-9. PubMed PMID: 12209101. Epub 2002/09/05. eng.
18. Sheldon JM, Mathews KP, Lovell RG. The vexing urticaria problem: present concepts of etiology and management. *The Journal of allergy*. 1954 Nov;25(6):525-60. PubMed PMID: 13211146. Epub 1954/11/01. eng.
19. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl 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 Feb;154(2):294-8. PubMed PMID: 16433799. Epub 2006/01/26. eng.
20. Metz M, Gimenez-Arnau A, Borzova E, Grattan CE, Magerl M, Maurer M. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009 Mar;123(3):705-6. PubMed PMID: 19147213. Epub 2009/01/17. eng.
21. Weller K, Schoepke N, Krause K, Ardelean E, Brautigam M, Maurer M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres--results of an expert survey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2013 Jan;27(1):e8-16. PubMed PMID: 22176200. Epub 2011/12/20. eng.
22. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy*. 2009 Dec;64(12):1715-21. PubMed PMID: 19793059. Epub 2009/10/02. eng.

23. Nakamizo S, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012 Jan;26(1):114-6. PubMed PMID: 21371134. Epub 2011/03/05. eng.
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 Nov;114(5):1224-5. PubMed PMID: 15536435. Epub 2004/11/13. eng.
25. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Vieira Dos Santos R, Zuberbier T, et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *The British journal of dermatology*. 2010 Jan;162(1):198-200. PubMed PMID: 19785601. Epub 2009/09/30. eng.
26. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1427-43. PubMed PMID: 19772513. Epub 2009/09/24. eng.
27. Weller K, Ziege C, Staubach P, Brockow K, Siebenhaar F, Krause K, et al. H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects--a retrospective survey study. *PloS one*. 2011;6(9):e23931. PubMed PMID: 21909407. Pubmed Central PMCID: 3164658. Epub 2011/09/13. eng.
28. 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 Jan;32(1):34-8. PubMed PMID: 17042777. Epub 2006/10/18. eng.
29. 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 Mar;123(3):672-9. PubMed PMID: 19201016. Epub 2009/02/10. eng.
30. Krause K, Ardelean E, Kessler B, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2010 Nov;65(11):1494-5. PubMed PMID: 20560911. Epub 2010/06/22. eng.
31. Magerl M, Staubach P, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Metz M, et al. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Sep;126(3):665-6. PubMed PMID: 20673981. Epub 2010/08/03. eng.
32. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria.

International archives of allergy and immunology. 2011;154(2):177-80. PubMed PMID: 20733327. Epub 2010/08/25. eng.

33. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010 Apr;62(4):557-70; quiz 71-2. PubMed PMID: 20227577. Epub 2010/03/17. eng.

34. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy*. 2012 Dec;67(12):1465-74. PubMed PMID: 22978406. Epub 2012/09/18. eng.

35. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2002 Oct;23(2):201-16. PubMed PMID: 12221865. Epub 2002/09/12. eng.

36. Berg RE, Kantor GR, Bergfeld WF. Urticarial vasculitis. *International journal of dermatology*. 1988 Sep;27(7):468-72. PubMed PMID: 3065257. Epub 1988/09/01. eng.

37. Dincy CV, George R, Jacob M, Mathai E, Pulimood S, Eapen EP. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2008 Jul;22(7):789-94. PubMed PMID: 18331318. Epub 2008/03/12. eng.

38. Lee JS, Loh TH, Seow SC, Tan SH. Prolonged urticaria with purpura: the spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007 Jun;56(6):994-1005. PubMed PMID: 17504716. Epub 2007/05/17. eng.

39. Davis MD, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2004 May;24(2):183-213, vi. PubMed PMID: 15120147. Epub 2004/05/04. eng.

40. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992 Mar;26(3 Pt 2):441-8. PubMed PMID: 1564151. Epub 1992/03/01. eng.

41. Muramatsu C, Tanabe E. Urticarial vasculitis: response to dapsone and colchicine. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1985 Dec;13(6):1055. PubMed PMID: 4078096. Epub 1985/12/01. eng.

42. Stack PS. Methotrexate for urticarial vasculitis. *Annals of allergy*. 1994 Jan;72(1):36-8. PubMed PMID: 8291748. Epub 1994/01/01. eng.

43. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999 Apr 2;97(1):133-44. PubMed PMID: 10199409. Epub 1999/04/13. eng.

44. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):784-90. PubMed PMID: 20303869. Pubmed Central PMCID: 3541025. Epub 2010/03/23. eng.
45. Krause K, Metz M, Makris M, Zuberbier T, Maurer M. The role of interleukin-1 in allergy-related disorders. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2012 Oct;12(5):477-84. PubMed PMID: 22885885. Epub 2012/08/14. eng.
46. Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(6):R202. PubMed PMID: 22152723. Pubmed Central PMCID: 3334655. Epub 2011/12/14. eng.
47. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Current opinion in rheumatology*. 2005 Sep;17(5):586-99. PubMed PMID: 16093838. Epub 2005/08/12. eng.
48. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *The New England journal of medicine*. 2006 Aug 10;355(6):581-92. PubMed PMID: 16899778. Epub 2006/08/11. eng.
49. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011 Apr 7;117(14):3720-32. PubMed PMID: 21304099. Pubmed Central PMCID: 3083294. Epub 2011/02/10. eng.
50. Gross O, Thomas CJ, Guarda G, Tschopp J. The inflammasome: an integrated view. *Immunological reviews*. 2011 Sep;243(1):136-51. PubMed PMID: 21884173. Epub 2011/09/03. eng.
51. Dinarello CA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Role of IL-1beta in type 2 diabetes. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2010 Aug;17(4):314-21. PubMed PMID: 20588114. Epub 2010/07/01. eng.
52. Dinarello CA. How interleukin-1beta induces gouty arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2010 Nov;62(11):3140-4. PubMed PMID: 20662058. Pubmed Central PMCID: 3534984. Epub 2010/07/28. eng.
53. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis and rheumatism*. 2002 Dec;46(12):3340-8. PubMed PMID: 12483741. Epub 2002/12/17. eng.
54. Shinkai K, McCalmont TH, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation. *Clinical and experimental dermatology*. 2008 Jan;33(1):1-9. PubMed PMID: 17927785. Epub 2007/10/12. eng.

55. Cuisset L, Drenth JP, Berthelot JM, Meyrier A, Vaudour G, Watts RA, et al. Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. *American journal of human genetics*. 1999 Oct;65(4):1054-9. PubMed PMID: 10486324. Pubmed Central PMCID: 1288238. Epub 1999/09/16. eng.
56. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis and rheumatism*. 2008 Aug;58(8):2443-52. PubMed PMID: 18668535. Epub 2008/08/01. eng.
57. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *The New England journal of medicine*. 2009 Jun 4;360(23):2416-25. PubMed PMID: 19494217. Epub 2009/06/06. eng.
58. Kuemmerle-Deschner JB, Koitschev A, Ummenhofer K, Hansmann S, Plontke SK, Koitschev C, et al. Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Arthritis and rheumatism*. 2013 Mar;65(3):824-31. PubMed PMID: 23440695. Epub 2013/02/27. eng.
59. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, Cribier B, Heid E, Grosshans E. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine*. 2001 Jan;80(1):37-44. PubMed PMID: 11204501. Epub 2001/02/24. eng.
60. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Femand JP, Grattan C, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013 Mar 9. PubMed PMID: 23480774. Epub 2013/03/14. Eng.
61. de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW, Simon A. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2007 Dec;37(3):137-48. PubMed PMID: 17586002. Epub 2007/06/26. eng.
62. Ryan JG, de Koning HD, Beck LA, Booty MG, Kastner DL, Simon A. IL-1 blockade in Schnitzler syndrome: ex vivo findings correlate with clinical remission. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Jan;121(1):260-2. PubMed PMID: 17936890. Epub 2007/10/16. eng.
63. Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R, Fernandez-Luna JL. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al. *Arthritis and rheumatism*. 2005 Jul;52(7):2226-7. PubMed PMID: 15986356. Epub 2005/06/30. eng.
64. Besada E, Nossent H. Dramatic response to IL1-RA treatment in longstanding multidrug resistant Schnitzler's syndrome: a case report and literature review. *Clinical rheumatology*. 2010 May;29(5):567-71. PubMed PMID: 20119842. Epub 2010/02/02. eng.
65. Schuster C, Kranke B, Aberer E, Arbab E, Sturm G, Aberer W. Schnitzler syndrome: response to anakinra in two cases and a review of the literature.

International journal of dermatology. 2009 Nov;48(11):1190-4. PubMed PMID: 20064173. Epub 2010/01/13. eng.

66. Nakamura Y, Kambe N, Saito M, Nishikomori R, Kim YG, Murakami M, et al. Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria. *The Journal of experimental medicine*. 2009 May 11;206(5):1037-46. PubMed PMID: 19364881. Pubmed Central PMCID: 2715029. Epub 2009/04/15. eng.

67. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine*. 2009 Jan;88(1):23-31. PubMed PMID: 19352297. Epub 2009/04/09. eng.

68. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy*. in press.

69. Krause K, Degener F, Altrichter S, Ardelean E, Kalogeromitros D, Magerl M, et al. [Cold-induced urticaria and angioedema. Classification, diagnosis and therapy]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2010 Sep;61(9):743-9. PubMed PMID: 20697684. Epub 2010/08/11. Kalteinduzierte Quaddeln und Angioedeme. Klassifikation, Diagnostik und Therapie. ger.

70. Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, Martus P, Church MK, Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H(1) -antihistamine dose escalation. *The British journal of dermatology*. 2012 May;166(5):1095-9. PubMed PMID: 22242678. Epub 2012/01/17. eng.

71. Okayama Y, Benyon RC, Lowman MA, Church MK. In vitro effects of H1-antihistamines on histamine and PGD2 release from mast cells of human lung, tonsil, and skin. *Allergy*. 1994 Apr;49(4):246-53. PubMed PMID: 7518654. Epub 1994/04/01. eng.

72. Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy*. 2010 Apr;65(4):516-28. PubMed PMID: 19860762. Epub 2009/10/29. eng.

73. Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Updosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy*. in press.

74. 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. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2010 Jan;104(1):86-92. PubMed PMID: 20143651. Epub 2010/02/11. eng.

75. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *The New England journal of medicine*. 2008 Jan 3;358(1):28-35. PubMed PMID: 18172172. Epub 2008/01/04. eng.
76. Kajiwara N, Sasaki T, Bradding P, Cruse G, Sagara H, Ohmori K, et al. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 May;125(5):1137-45 e6. PubMed PMID: 20392487. Epub 2010/04/16. eng.
77. Grandel KE, Farr RS, Wanderer AA, Eisenstadt TC, Wasserman SI. Association of platelet-activating factor with primary acquired cold urticaria. *The New England journal of medicine*. 1985 Aug 15;313(7):405-9. PubMed PMID: 2410790. Epub 1985/08/15. eng.
78. Archer CB, Page CP, Paul W, Morley J, MacDonald DM. Inflammatory characteristics of platelet activating factor (PAF-acether) in human skin. *The British journal of dermatology*. 1984 Jan;110(1):45-50. PubMed PMID: 6581831. Epub 1984/01/01. eng.
79. Townley RG, Okada C. Use of cetirizine to investigate non-H1 effects of second-generation antihistamines. *Annals of allergy*. 1992 Feb;68(2):190-6. PubMed PMID: 1346737. Epub 1992/02/01. eng.
80. Krause K, Gimenez-Arnau A, Martinez-Escala E, Farre-Albadalejo M, Abajian M, Church MK, et al. Platelet-activating factor (PAF) induces wheal and flare skin reactions independent of mast cell degranulation. *Allergy*. 2013 Feb;68(2):256-8. PubMed PMID: 23320562. Epub 2013/01/17. eng.
81. Dinarello CA, Renfer L, Wolff SM. Human leukocytic pyrogen: purification and development of a radioimmunoassay. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1977 Oct;74(10):4624-7. PubMed PMID: 22079. Pubmed Central PMCID: 431999. Epub 1977/10/01. eng.
82. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1beta as the gatekeeper of inflammation. *European journal of immunology*. 2011 May;41(5):1203-17. PubMed PMID: 21523780. Epub 2011/04/28. eng.
83. Krause K, Weller K, Stefaniak R, Wittkowski H, Altrichter S, Siebenhaar F, et al. Efficacy and safety of the interleukin-1 antagonist rilonacept in Schnitzler syndrome: an open-label study. *Allergy*. 2012 Jul;67(7):943-50. PubMed PMID: 22583335. Epub 2012/05/16. eng.
84. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nature reviews Drug discovery*. 2012 Aug;11(8):633-52. PubMed PMID: 22850787. Epub 2012/08/02. eng.
85. Coca A, Anolik JH. Targeted biologic approaches to the treatment of systemic vasculitis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2008 Oct;35(1-2):79-87. PubMed PMID: 18181033. Epub 2008/01/09. eng.

86. Botsios C, Sfriso P, Punzi L, Todesco S. Non-complementaemic urticarial vasculitis: successful treatment with the IL-1 receptor antagonist, anakinra. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2007 May-Jun;36(3):236-7. PubMed PMID: 17657682. Epub 2007/07/28. eng.
87. Krause K, Mahamed A, Weller K, Metz M, Zuberbier T, Maurer M. Efficacy and safety of canakinumab in urticarial vasculitis: an open label study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. in press.
88. Jones SA. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol*. 2005 Sep 15;175(6):3463-8. PubMed PMID: 16148087. Epub 2005/09/09. eng.
89. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):998-1006. PubMed PMID: 18358927. Epub 2008/03/25. eng.
90. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *The New England journal of medicine*. 2012 Dec 20;367(25):2385-95. PubMed PMID: 23252525. Epub 2012/12/21. eng.
91. Krause K, Feist E, Fiene M, Kallinich T, Maurer M. Complete remission in 3 of 3 anti-IL-6-treated patients with Schnitzler syndrome. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012 Mar;129(3):848-50. PubMed PMID: 22154381. Epub 2011/12/14. eng.
92. Feinberg SM, Friedlaender S. Relief of dermatographism and other urticarias of histamine origin by a synthetic benzhydryl alkamine ether. *The Journal of allergy*. 1945;16:296-8. PubMed PMID: 21006659. Epub 1945/01/01. eng.
93. Juhlin L, Pihl-Lundin I. Effects of antihistamines on cutaneous reactions and influx of eosinophils after local injection of PAF, kallikrein, compound 48/80 and histamine in patients with chronic urticaria and healthy subjects. *Acta dermatovenereologica*. 1992;72(3):197-200. PubMed PMID: 1357858. Epub 1992/01/01. eng.
94. Church MK. Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine- and platelet-activating factor-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males. *The British journal of dermatology*. 2010 Dec;163(6):1330-2. PubMed PMID: 20819087. Epub 2010/09/08. eng.
95. Lamkanfi M, Walle LV, Kanneganti TD. Deregulated inflammasome signaling in disease. *Immunological reviews*. 2011 Sep;243(1):163-73. PubMed PMID: 21884175. Pubmed Central PMCID: 3170132. Epub 2011/09/03. eng.
96. Volz T, Wolbing F, Fischer J, Braun M, Maggosschitz I, Schaller M, et al. Dermal interleukin-1 expression and effective and long-lasting therapy with interleukin-1 receptor antagonist anakinra in Schnitzler syndrome. *Acta dermato-*



venereologica. 2012 Jul;92(4):393-4. PubMed PMID: 22334118. Epub 2012/02/16. eng.

97. de Koning HD, Schalkwijk J, van der Ven-Jongekrijg J, Stoffels M, van der Meer JW, Simon A. Sustained efficacy of the monoclonal anti-interleukin-1 beta antibody canakinumab in a 9-month trial in Schnitzler's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012 Oct 19. PubMed PMID: 23087179. Epub 2012/10/23. Eng.

98. Asli B, Bienvenu B, Cordoliani F, Brouet JC, Uzunhan Y, Arnulf B, et al. Chronic urticaria and monoclonal IgM gammopathy (Schnitzler syndrome): report of 11 cases treated with pefloxacin. *Archives of dermatology*. 2007 Aug;143(8):1046-50. PubMed PMID: 17709664. Epub 2007/08/22. eng.

99. Gattorno M, Piccini A, Lasiglie D, Tassi S, Brisca G, Carta S, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2008 May;58(5):1505-15. PubMed PMID: 18438814. Epub 2008/04/29. eng.

100. Jones SA, Richards PJ, Scheller J, Rose-John S. IL-6 transsignaling: the in vivo consequences. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 2005 May;25(5):241-53. PubMed PMID: 15871661. Epub 2005/05/06. eng.

101. Hirano T, Ohguro N, Hohki S, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, et al. A case of Behcet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2012 Apr;22(2):298-302. PubMed PMID: 21748365. Epub 2011/07/13. eng.

102. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A, et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004 Apr;126(4):989-96; discussion 47. PubMed PMID: 15057738. Epub 2004/04/02. eng.

103. Makol A, Gibson LE, Michet CJ. Successful use of interleukin 6 antagonist tocilizumab in a patient with refractory cutaneous lupus and urticarial vasculitis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2012 Mar;18(2):92-5. PubMed PMID: 22334272. Epub 2012/02/16. eng.

104. Bodar EJ, Simon A, de Visser M, van der Meer JW. Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *The Netherlands journal of medicine*. 2009 Oct;67(9):302-5. PubMed PMID: 19841487. Epub 2009/10/21. eng.

105. Lenormand C, Lipsker D. Efficiency of interleukin-1 blockade in refractory delayed-pressure urticaria. *Annals of internal medicine*. 2012 Oct 16;157(8):599-600. PubMed PMID: 23070501. Epub 2012/10/17. eng.

## 7. DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei all denjenigen herzlich bedanken, die mich in den vergangenen Jahren bei meiner wissenschaftlichen Arbeit und klinischen Ausbildung begleitet und tatkräftig unterstützt haben.

Den Grundstein für meine wissenschaftliche Tätigkeit hat während des Studiums in Hamburg mein Doktorvater **Prof. Ralf Paus** gelegt. Ihm und allen Mitgliedern der damaligen AG Haarforschung, insbesondere **PD Dr. Kerstin Lau** und **Dr. Tanja Bockshammer**, möchte ich hierfür danken. Als besonders prägend habe ich die unglaubliche Motivation und Begeisterung für die Wissenschaft empfunden, die mir hier vermittelt wurde.

Frau **Prof. Ingrid Moll** und Herrn **Prof. Matthias Augustin** sowie allen Kollegen am Universitätsklinikum Eppendorf möchte ich für die gute Zusammenarbeit und kollegiale Atmosphäre danken, die ich während meiner Assistenzarztzeit in Hamburg erlebt habe. Stellvertretend danke ich vor allem meinen langjährigen Mitstreitern **PD Dr. Marc Radtke** und **Dr. Katharina Herberger**.

Ein ganz besonderer Dank gilt **Prof. Marcus Maurer**, den ich in den letzten fünf Jahren als einen herausragenden Wissenschaftler und kompetenten Chef einer der besten Arbeitsgruppen der Charité (und bestimmt der nettesten) kennen und schätzen gelernt habe. Seine unermüdliche Förderung hat die hier eingegangenen wissenschaftlichen Arbeiten der letzten Jahre erst ermöglicht.

Herrn **Prof. Torsten Zuberbier** und Herrn **Prof. Wolfram Sterry** möchte ich ganz herzlich für die persönliche Unterstützung und das von Ihnen in mich gesetzte Vertrauen danken.

Großer Dank gilt sämtlichen Mitgliedern der **AG Maurer**, die entscheidend dazu beigetragen haben, dass mir die tägliche Arbeit in der Hautklinik im wissenschaftlichen und klinischen Bereich stets Freude bereitet hat. Insbesondere möchte ich stellvertretend meinen Kollegen **Dr. Karsten Weller**, **Prof. Martin Metz** und **Prof. Markus Magerl** danken, die mich nicht nur wissenschaftlich und fachlich begleitet, sondern auch freundschaftlich in jeder Hinsicht unterstützt haben.

Meiner Familie, vor allem **Christian** und **Fritz**, danke ich von ganzem Herzen für ihre seelische Anteilnahme und ihre große Kompromissbereitschaft in all den Jahren.

Meinen Eltern danke ich für jegliche Form der Unterstützung und Ermutigung, die ich ohne Wenn und Aber ein Leben lang von ihnen erhalten habe.

## 8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

### Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift