

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

DISSERTATION

**Innovative Therapien und neue diagnostische Verfahren bei  
chronischer Urtikaria**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tatevik Ohanyan  
aus Eriwan, Armenien

Datum der Promotion: 06.09.2019

## Abkürzungen

AAS	Angioödemaktivitätsscore
Abb.	Abbildung
AE-QoL	Angioedema Quality-of-Life
AiU	Autoimmune Urtikaria
AK	Antikörper
AAK	Autoantikörper
ArU	Autoreaktive Urtikaria
ASST	Autologer Serum-Hauttest
BG	Basophile Granulozyten
BHRA	Basophil histamine release assay
CindU	Chronische induzierbare Urtikaria
csU	Chronische spontane Urtikaria
CU	Chronische Urtikaria
CU-Q <sub>2</sub> oL	Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire
DLQI	Dermatologischer Lebensqualitätsindex
dsDNA	Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FcεRI	Fcε-Rezeptor-I
h	Stunde
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukine
Kg	Kilogramm
MCID	Minimal clinically important difference
mg	Milligramm
min	Minuten
MZ	Mastzelle
Pat.	Patient
PGA	Patient global assessment
PHyGA	Physician global assesment
PRO	Patient Reported Outcome
s.c.	Subkutan
SDC	Smallest detectable change
TNF-α	Tumornekrosefaktor-α
TPO	Thyreoperoxidase
UAS	Urtikariaaktivitätsscore
UAS7	Summe des Urtikariaaktivitätsscore pro Woche
UCT	Urtikaria Kontrolltest
UV	Ultraviolett

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abstrakt (Deutsch)</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstract (Englisch)</b> .....	<b>5</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>6</b>
<b>Einführung</b> .....	<b>6</b>
<b>Zielstellung</b> .....	<b>13</b>
<b>Methodik</b> .....	<b>14</b>
<b>Ergebnisse</b> .....	<b>16</b>
<b>Diskussion</b> .....	<b>18</b>
<b>Schlussfolgerung</b> .....	<b>20</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>21</b>
<b><u>Eidesstattliche Versicherung</u></b> .....	<b>24</b>
<b><u>Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen</u></b> .....	<b>25</b>
<b><u>Druckexemplare der ausgewählten Publikationen:</u></b> .....	<b>27</b>
<b><u>Lebenslauf</u></b> .....	<b>55</b>
<b><u>Komplette Publikationsliste:</u></b> .....	<b>57</b>
<b><u>Danksagung</u></b> .....	<b>58</b>

## Abstrakt (Deutsch)

**Titel:** Innovative Therapien und neue diagnostische Verfahren bei chronischer Urtikaria

Die Urtikaria ist eine der häufigsten dermatologischen Erkrankungen. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel neue Verfahren in der Diagnostik der chronischen Urtikaria (CU) zu validieren, die Effekte von Omalizumab als innovative Therapie der CU zu charakterisieren, sowie mögliche Prädiktoren für ein Therapieansprechen zu identifizieren.

Hierfür wurden vier unabhängige Studien durchgeführt. In den ersten beiden Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Omalizumab bei Patienten mit CU klinisch evaluiert. Die beiden retrospektiven Studien konnten u.a. zeigen, dass 57% der Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria (csU) bereits innerhalb der ersten Woche nach der ersten Behandlung beschwerdefrei waren, und dass Patienten nach Unterbrechung der Therapie mit Omalizumab und nach der erneuten Einleitung einer Behandlung wieder nach kurzer Zeit beschwerdefrei waren. Die dritte Studie erfolgte zur Validierung eines Instrumentes zur standardisierten Erfassung des Therapieerfolges bei der Urtikaria, dem Urtikaria Kontrolltest (UCT). In dieser Arbeit konnten wir u.a. eine sehr starke Korrelation zwischen dem UCT und dem Urtikariaaktivität feststellen. Es zeigte sich hier, dass eine Verbesserung des UCT Wertes um mindestens 3 Punkte im 0-16 Punkte umfassenden UCT, die „minimal clinically important difference“ MCID darstellt. Zusätzlich konnten wir bestätigen, dass bei csU Patienten ein UCT Wert von mindestens 12 Punkten für eine kontrollierte Urtikaria spricht. Das Ziel der letzten Arbeit war es, mögliche Prädiktoren für die Geschwindigkeit des Ansprechens nach Einleitung einer Therapie mit Omalizumab zu identifizieren. Von insgesamt 56 Patienten, die ein komplettes Ansprechen zeigten, waren 70% innerhalb von 8 Tagen beschwerdefrei (*fast responder*), die restlichen 30% benötigten 8 Tage bis 3 Monate für ein komplettes Ansprechen (*slow responder*). Hierbei zeigte sich, dass die Gruppe der *slow responder* überwiegend einen positiven Hauttest auf ihr eigenes Serum und v.a. einen positiven Basophilen-Freisetzungssassay aufwiesen. Dies ermöglicht einerseits den wahrscheinlichen Zeitpunkt des Therapieansprechens bereits im Vorfeld einer Therapie zu bestimmen, andererseits geben die Ergebnisse Hinweise darauf, dass bei den *slow respondern* eine Autoimmunität vom Typ IIb vorliegt, bei der Autoantikörper gegen den IgE-Rezeptor vorliegen. Hier besteht der Wirkmechanismus in der allmählichen Herunterregulation des IgE Rezeptors, im Gegensatz zu den *fast responders*, bei denen die Bindung und damit Eliminierung von IgE-Autoantikörpern die wesentliche Rolle zu spielen scheinen.

Zusammengefasst zeigt die vorliegende Arbeit, dass Omalizumab eine wirksame, schnelle und sichere Therapie bei der CU darstellt. Auch nach einer erneuten Therapieeinleitung bleibt die Wirksamkeit und Sicherheit unverändert gut. Ein negativer BHRA kann als möglicher prädiktiver Faktor für ein schnelles Ansprechen auf eine Therapie mit Omalizumab verwendet werden.

## Abstract (Englisch)

**Title:** Innovative therapies and new diagnostic methods for chronic urticaria

Urticaria is one of the most common diseases in dermatology. The present thesis aimed at validating new methods in the diagnostics of chronic urticaria (CU), characterizing the effects of omalizumab as an innovative therapy for CU and identifying possible predictors for therapeutic response.

Four independent studies were performed for this purpose. In the first two retrospective studies the efficacy and safety of omalizumab in patients with CU were evaluated. These two studies showed, among other things, that 57% of chronic spontaneous urticaria (csU) patients were symptom-free within the first week after the first treatment, and that patients were symptom-free again after a short time after interruption of the treatment with omalizumab and after the re-initiation of treatment. The third study was conducted to validate an instrument for assessment of disease control, the Urticaria Control Test (UCT). In this work, we found a strong correlation between UCT and urticaria activity. It was shown that an improvement of the UCT value by at least 3 points in the 0-16 scale represents the "minimal clinically important difference" (MCID) of UCT. In addition, we confirmed that a UCT value of at least 12 points is the lowest value for a controlled urticaria in csU patients. The aim of the last paper was to identify possible predictors for the speed of response after initiation of omalizumab therapy. Of a total of 56 patients showing a complete response, 70% were symptom-free within 8 days (fast responder), the remaining 30% required 8 days to 3 months for a complete response (slow responder). The slow responder group predominantly had a positive autologous serum skin test and above all a positive basophil release assay. On the one hand, this can predict time to response prior to therapy, and on the other hand, the results indicate that slow responders have type IIb autoimmunity in which autoantibodies against the IgE receptor are present. The mechanism of action in these patients consists in the gradual downregulation of the IgE receptor, in contrast to the fast responders in which the binding and thus elimination of IgE autoantibodies seem to play the essential role.

In summary, the present thesis shows that omalizumab is an effective, fast and safe therapy for CU patients. Negative BHRA can be used as a potential predictive factor for rapid response to omalizumab therapy and the UCT is the ideal tool to assess the level of control achieved.

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Einführung

### 1.1.1 Epidemiologie, Definition und klinisches Bild der Urtikaria

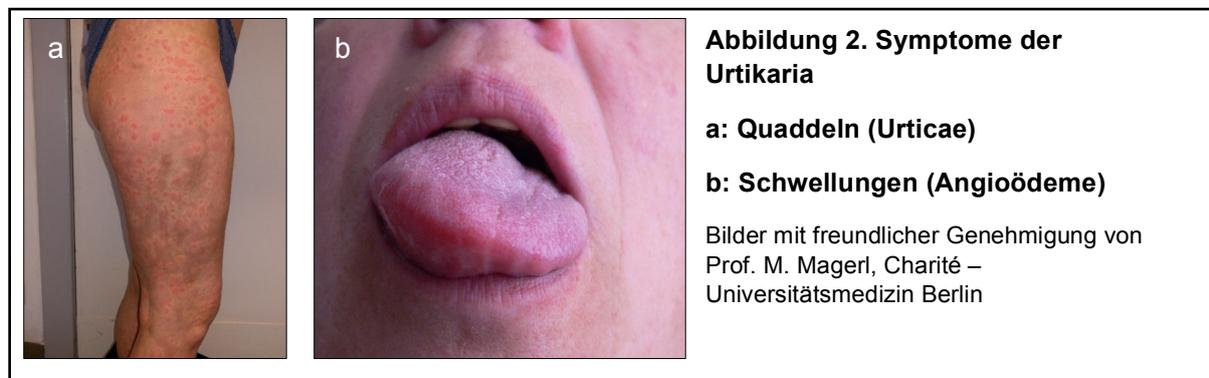
Urtikaria, auch Nesselsucht genannt, ist eine der häufigsten Erkrankungen in der Dermatologie und Allergologie. Sie wird anhand des zeitlichen Verlaufs in zwei Gruppen unterteilt, die akute und chronische Urtikaria (CU). Bei der akuten Urtikaria halten die Beschwerden maximal 6 Wochen an. Sobald die Beschwerden länger als 6 Wochen andauern, spricht man von einer chronischen Urtikaria.<sup>1</sup>

Die urtikariellen Beschwerden können entweder spontan, also aus heiterem Himmel ohne bestimmten Auslöser auftreten, wie bei der chronischen spontanen Urtikaria (csU). Sie können aber auch im Rahmen einer chronischen induzierbaren Urtikaria (CindU) als Folge von bestimmten Reizen wie z.B. Reibung der Haut, Druck, Ultraviolettbestrahlung, Hitze- oder Kältekontakt (physikalische Urtikaria) oder durch andere Triggerfaktoren wie zum Beispiel bei der cholinergischen Urtikaria durch Erhöhung der Körperkerntemperatur auftreten (s. Abb. 1).<sup>2,3</sup>

Abbildung 1: Klassifikation der chronischen Urtikaria<sup>2-4</sup>

Chronische spontane Urtikaria (csU)	Chronische induzierbare Urtikaria (CindU)
pontanes Auftreten von Quaddeln, Angioödemem oder beidem, bei bekannter (z.B. Typ I Autoimmunität) oder unbekannter Ursache.	<b>Physikalische Urtikaria</b>  Urticaria factitia / symptomatischer Dermographismus Kälteurtikaria Druckurtikaria Lichturtikaria Wärmeurtikaria Vibratorisches Angioödem
	<b>Andere CindU Formen</b>  Cholinergische Urtikaria Kontakturtikaria Aquagene Urtikaria

Bei den meisten Fällen von Urtikaria handelt es sich um eine akute Urtikaria. Jeder fünfte Mensch leidet irgendwann in seinem Leben an dieser Erkrankung. Bei bis zu 10 Prozent aller Patienten (Pat.) mit einer akuten Urtikaria verschwinden die Beschwerden jedoch nicht innerhalb von 6 Wochen und es entsteht eine chronische spontane Urtikaria (csU).<sup>5</sup> Die Prävalenz der csU wird insgesamt zwischen 1–1,5 % geschätzt.<sup>1,5,6</sup>

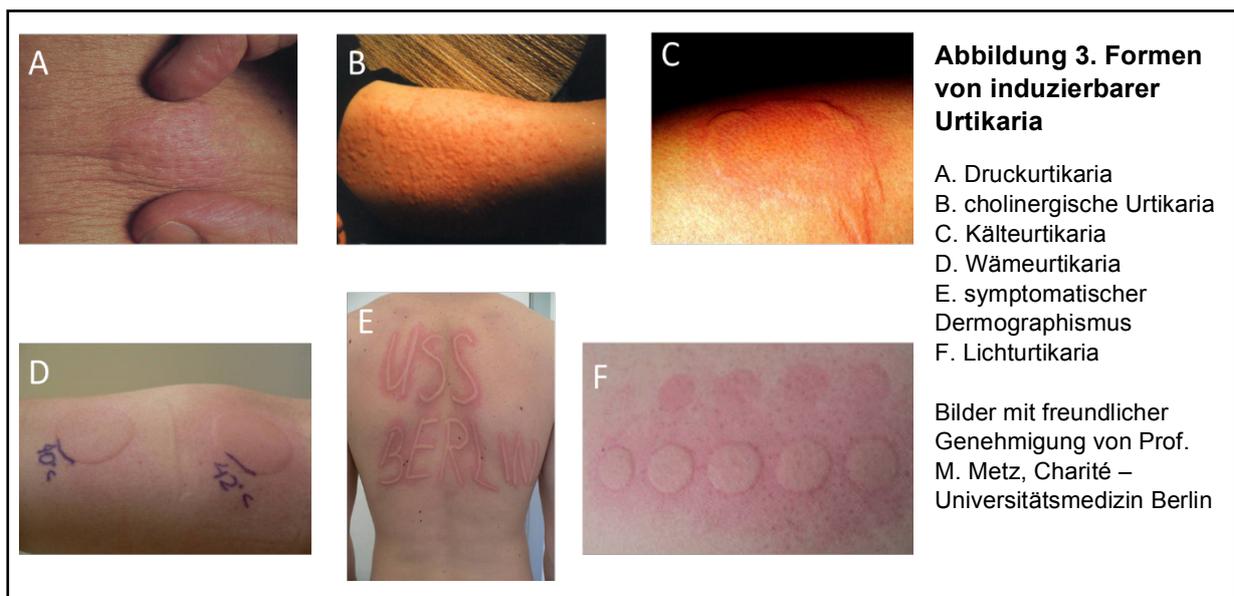


Bei einer spontanen Urtikaria kommt es zum plötzlichen Auftreten von stark juckenden Quaddeln (Abb. 2a), Angioödemem (auch Schwellungen genannt; Abb. 2b) oder beidem.<sup>7</sup> Bei Patienten mit einer spontanen Urtikaria treten die Quaddeln oft am ganzen Körper auf, häufig mehrmals täglich. Die Quaddeln können unterschiedliche Größe haben und sind oberflächliche,

flüchtige, oft hautfarbene bis rötliche Hautveränderungen, die sich meist innerhalb von Minuten (min) bis zu maximal 24 Stunden (h) zurückbilden. Schwellungen können länger anhalten (bis zu 72 h) und können an unterschiedlichen Körperstellen auftreten und damit zum Teil lebensbedrohlich sein, wie zum Beispiel bei Schwellungen der Zunge oder des Rachens. Im Gegensatz zu den Quaddeln sind die Schwellungen meist eher von Schmerzen als von Juckreiz begleitet.<sup>5,7</sup>

Die chronische induzierbare Urtikaria wird, je nach auslösendem Faktor, in unterschiedliche Formen unterteilt (s. Abb. 3). Die häufigste Form ist der symptomatische Dermographismus (auch Urticaria factitia genannt), welcher in Form von massivem Juckreiz und streifigen Quaddeln wenige Minuten nach Reiben der Haut auftritt.<sup>8</sup> Etwas seltener treten die verzögerte Druckurtikaria, bei der tiefe und erythematöse Schwellungen etwa 6-8 h nach Druckeinwirkung auf der Haut entstehen, die cholinergische Urtikaria, bei der eine Erhöhung der Körperkerntemperatur (z.B. bei körperlichen Anstrengung oder Aufregung) zum Auftreten von stecknadelkopfgroßen Quaddeln am gesamten Integument führt, und die Kälteurtikaria,<sup>2,8,9</sup> bei der Kontakt mit Temperaturen unterhalb der Hauttemperatur zu einer lokalen Quaddelbildung führt (s. Abb. 3), auf. Sehr viel seltenere CindU Erkrankungen sind die Wärmeurtikaria, bei der Temperaturen auf der Haut von üblicher Weise über 40°C zur lokalen Quaddelbildung führt, sowie die Lichturtikaria, bei der Patienten an lichtexponierten Hautstellen, zumeist durch Licht im UVA Wellenbereich, juckende Quaddeln entwickeln.<sup>8</sup>

Sowohl die csU als auch eine CindU kann sowohl alleine als auch in Kombination mit einer anderen Urtikariaerkrankung auftreten.<sup>3,6</sup>



Insgesamt ist die Lebensqualität von Patienten mit CU vor allem aufgrund des Juckreizes, aber auch wegen der Unvorhersehbarkeit des Auftretens der Beschwerden und der Sichtbarkeit der zum Teil entstellenden Hautveränderungen zumeist stark eingeschränkt. So wurden bei Patienten mit csU u.a. negative Auswirkungen auf den Schlaf, tägliche Aktivitäten, das Schul- und Arbeitsleben und soziale Interaktionen beschrieben.<sup>10</sup>

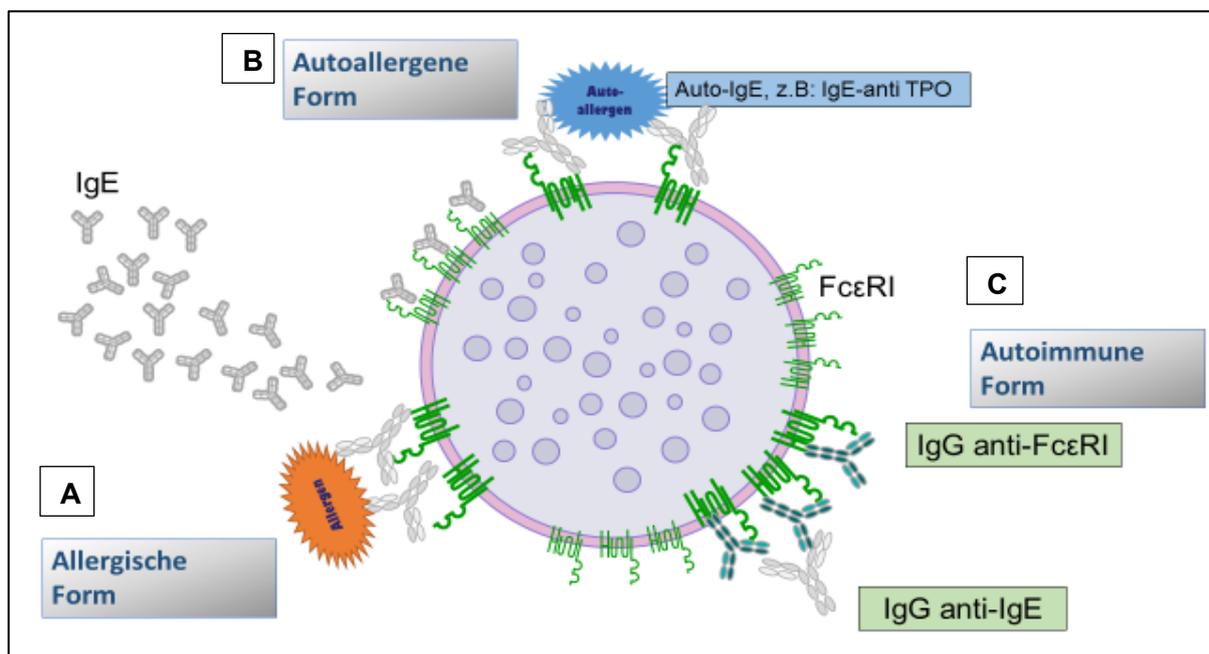
### 1.1.2 Pathophysiologie

Die Urtikaria ist eine durch Mastzellen (MZ) vermittelte Erkrankung.<sup>7</sup> Durch die Aktivierung von subepidermal oder dermal gelegenen MZ kommt es zur Freisetzung von Histamin und möglicher Weise anderen Mastzellmediatoren, welche zu einer lokalen Vasodilatation und einer Erhöhung der Kapillarpermeabilität führt. Hierdurch kommt es zu einem intrakutanem oder subkutanem (s.c.) Ödem welches dem klinischen Bild einer Quaddel oder eines Angioödems entspricht.<sup>11</sup> Weiterhin werden über den Histamin 1-Rezeptor

sensorische Nerven aktiviert, was sowohl zu Juckreiz als auch zu einem neuronalen Reflexerythem führt.

Der wesentliche Mechanismus einer Mastzellaktivierung ist die Quervernetzung von FcεRI, dem hochaffinen IgE-Rezeptor, auf der Oberfläche von MZ<sup>11</sup>. Grundsätzlich gibt es hierfür drei Möglichkeiten (s. Abb. 4)<sup>12</sup>: die klassische allergische Typ I Allergie mit einer Aktivierung durch ein exogenes Allergen in einem auf das Allergen sensibilisierten Patienten (Abb. 4A), eine autoallergische Typ I Reaktion, bei der körpereigene Substanzen, wie z.B. Thyreoperoxidase (TPO) oder dsDNA, als Autoallergen fungieren (Abb. 4B)<sup>12-14</sup>, und eine autoallergische Typ IIb Reaktion, bei der Autoantikörper (AAK) gegen IgE oder gegen FcεRI zu einer Kreuzvernetzung von MZ und dadurch zu deren Aktivierung führen (Abb. 4C).<sup>15-18</sup> Viele unspezifische Faktoren können zusätzlich die Aktivierbarkeit von MZ modulieren. So führen z.B. häufig Infekte oder die Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika zu einer Verschlechterung der Urtikaria.

**Abbildung 4. Pathomechanismen der Mastzellaktivierung**



\*Mit freundlichen Genehmigung von Godse. K. et. Al.<sup>12</sup>

Eine klassische Allergie gegen exogene Allergene spielt bei der CU, wenn überhaupt, nur eine sehr untergeordnete Rolle. Das Konzept der Autoallergie hingegen wird derzeit als der wesentliche der CU zugrundeliegenden Pathomechanismus angenommen.<sup>13,19,20</sup> Unter anderem konnte z.B. gezeigt werden, dass csU Patienten ein erhöhtes Gesamt-IgE im Blut aufweisen<sup>21</sup> und gehäuft an einer Autoimmunerkrankung, wie z.B. einer Hashimoto-Thyreoiditis leiden<sup>22</sup> und das eine Subgruppe von Patienten mit einer csU zahlreiche IgE-Autoantikörper, z.B. IgE gegen TPO oder IL-24 aufweisen.<sup>13,19,20</sup> Außerdem finden sich bei ca. 10% der Patienten mit csU anti-IgE-Autoantikörper und bei bis zu 30% IgG-anti-FcεRI-Autoantikörper.<sup>15-18</sup> Das Vorliegen einer solchen Autoimmunurtikaria (AiU) kann mithilfe von Hauttestungen, Autoantikörpernachweisverfahren und Zellaktivierungsassays nachgewiesen werden.<sup>23</sup>

### 1.1.3 Diagnostische Instrumente

Das diagnostische Vorgehen bei einer Urtikaria hängt von der Form der Urtikaria ab. Bei der akuten Urtikaria sind in der Regel keine diagnostischen Maßnahmen erforderlich. Bei der csU wird hauptsächlich durch die Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder des C-reaktiven Proteins (CRP) und einem Differenzialblutbild ausgeschlossen, dass schwere entzündliche Grunderkrankungen vorliegen. Auf der anderen Seite hilft die Identifikation

zugrunde liegender Ursachen im Sinne von Triggerfaktoren der csU eine kausale Behandlung und Heilung möglich zu machen.<sup>4,6</sup>

#### 1.1.3.1 Hauttests und Laboruntersuchungen

Der **Prick Test** dient zum Nachweis einer sogenannten Soforttypallergie. Das Prinzip der Hauttests bei IgE-vermittelter Reaktion besteht darin, das Allergen an die in der Dermis liegenden, IgE-Antikörper tragenden MZ heranzubringen. Hierbei wird ein definierter Allergenextrakt auf die Haut aufgetropft und diese anschließend mit einer Lanzette leicht angestochen, sodass die jeweilige Substanz in die Oberhaut eindringen kann. Die Testreaktion kann nach 20 min im Vergleich zu zwei immer mitdurchgeführten Leertestungen (Positivkontrolle mit Histamin und Codein; sowohl Kochsalzlösung als Negativkontrolle) abgelesen werden. Bei Mastzellaktivierung kommt es zu einer Freisetzung von Mediatoren, die als Folge eine durch Histamin ausgelöste sichtbare Testreaktion als Quaddel und Rötung hervorrufen. Beurteilt werden die Quaddelgröße und die Hautrötung.<sup>24</sup> Die Prick Testung wird hinsichtlich der Urtikaria zumeist nicht zielführend angewendet, da eine Soforttypallergie in aller Regel nicht mit einer CU zusammenhängt. Im Rahmen der hier dargestellten Arbeiten wurden Prick-Testungen durchgeführt um allergische Komorbiditäten zu erfassen.

**Autologer Serumtest (autologous serum skin test, ASST)** wird zur Bestätigung des Vorliegens einer autoreaktiven Urtikaria durchgeführt. Beim ASST wird 50 µl eigenes Serum bzw. als Negativkontrolle 50µl 0,9% NaCl intrakutan im Bereich des volaren Unterarms injiziert. Bei positiver Reaktion tritt eine Quaddel von wenigstens 2mm Durchmesser an der Injektionsstelle auf. Ein positives Ergebnis der Testung mit dem eigenen Serum weist einen direkten oder indirekten MZ-aktivierenden Effekt des Serums nach und beweist, dass bei dem Patienten ein zirkulierender MZ-Aktivator vorliegt. Als MZ-Aktivatoren können Antikörper gegen den IgE-Rezeptor oder gegen IgE fungieren.<sup>23,25</sup> Da beim ASST eine Autoantikörper-unabhängige MZ-Aktivierung nicht auszuschließen ist, stellt damit die AiU eine Unterform der autoreaktiven Urtikaria (ArU) dar. Die Diagnose einer AiU kann durch Autoantikörper-Nachweisverfahren und Zellaktivierungsassay bestätigt werden.<sup>23</sup>

Beim **Autoantikörpernachweisverfahren** werden AAK gegen FcεRI und gegen IgE mittels ELISA und/oder Western-Blot nachgewiesen. Beide Verfahren erlauben eine quantitative Beurteilung der Autoantikörpertiter im Serum, sind jedoch zeit-, kosten- und arbeitsaufwendig, bisher nicht standardisiert und nur in wenigen spezialisierten Zentren etabliert und verfügbar. Auch kann keine Aussage über die Funktionalität der detektierten AAK getroffen werden. Hierfür müssen Zellaktivierungsassays durchgeführt werden.<sup>23</sup>

**Zellaktivierungsassays** werden für die Funktionalität der AAK angewendet, welche durch die Messung der von FcεRI-exprimierenden Zellen freigesetzten Mediatoren nachgewiesen wird. Hierzu werden in den meisten Fällen humane Basophile verwendet (Basophil Histamine Release Assay - **BHRA**). Nach deren Stimulation mit Patientenserum wird das freigesetzte Histamin oder die Expression von Aktivierungsmarkern gemessen. Durch die Verwendung von Zellen, deren FcεRI entweder mit IgE beladen oder nicht beladen sind, ist eine Differenzierung zwischen Anti-FcεRI- und Anti-IgE-Autoantikörper, die nur IgE beladene Zellen aktivieren, möglich. Die Zellaktivierungsassays sind analog zu dem Autoantikörper-Nachweisverfahren nicht standardisiert, aufwendig und nur in wenigen Laboren etabliert.<sup>23</sup>

Untersuchungen zur Abschätzung einer autoreaktiven Komponente wie ASST und Zellaktivierungsassay haben bisher keine therapeutische Konsequenz. Der ASST hat sich am meisten bewährt, da er durch den geringen Aufwand gut im klinischen Alltag durchführbar ist.

#### 1.1.3.2 Klinische Instrumente

Es stehen inzwischen mehrere diagnostische Instrumente für die Beurteilung der Schwere und der Lebensqualität von Patienten mit CU zur Verfügung. Ihre Verwendung ist insbesondere zur Beurteilung des therapeutischen Ansprechens hilfreich und wird in den Leitlinien empfohlen.<sup>3,6</sup> Zur Bewertung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Quaddeln kann der Urtikariaaktivitätsscore (UAS) und bei Patienten mit Angioödemem der Angioödemaktivitätsscore (AAS) angewendet werden.<sup>7,26,27</sup> Die Symptomscores werden über

mehrere Wochen erfasst, da es sehr häufig zu täglichen Schwankungen kommt.<sup>26</sup> In der klinischen Praxis wird bei csU Patienten normalerweise für den UAS die Summe der Scores von sieben aufeinanderfolgenden Tagen (UAS7) routinemäßig angewandt. Der UAS basiert auf der Beurteilung charakteristischer Urtikariasymptome (Quaddeln und Juckreiz, s. Abb. 5).

**Abbildung 5: Berechnung des Urtikariaaktivitätsscore (UAS) (adaptiert nach <sup>4</sup>).** Quaddel- und Juckreizscore werden addiert, damit ergibt sich ein Score von 0-6 pro Tag und 0-42 pro Woche (UAS7).

Score	Quaddeln	Juckreiz
0	Keine	Kein
1	1-19	Leicht ( <i>vorhanden, nicht störend</i> )
2	20-50	Mittel ( <i>störend, keine wesentliche Beeinflussung der täglichen Aktivitäten oder des Schlafs</i> )
3	>50 (oder große, konfluierende Quaddeln)	Stark ( <i>wesentliche Beeinflussung der täglichen Aktivitäten oder des Schlafs</i> )

Zur Bewertung der Krankheitskontrolle steht der Urtikaria-Kontrolltest (UCT) zur Verfügung. Dieser Test ermöglicht es, die aktuelle Krankheitskontrolle bei allen Formen der CU zuverlässig zu erfassen und den aktuellen Therapiebedarf zu ermitteln. Durch 4 Fragen, u. a. zur Lebensqualität und Beschwerdefreiheit innerhalb der letzten vier Wochen, sowie den entsprechenden Antworten kann die aktuelle Kontrolle der Urtikaria bestimmt werden. Für die Auswertung werden die Punkte abhängig von der Antwort auf einer Skala von 0 bis 4 vergeben (s. Abb. 6). Der Wert 0 steht für starke Symptome bzw. Beeinträchtigung, der Wert 4 für keine Beschwerden bzw. Beeinträchtigung. Liegt das Ergebnis (Summe der Antworten der vier Fragen) zwischen 0 und 11 Punkten, handelt es sich um eine nicht oder schlecht kontrollierte Urtikaria – eine zeitnahe Therapieumstellung ist erforderlich. Beträgt der Gesamtscore 12 oder mehr Punkte, wird die Urtikaria aktuell als gut kontrolliert bewertet. Der Vorteil des Urtikaria-Kontrolltests ist, dass es sofort ausgewertet werden kann.<sup>28</sup>

**Abbildung 6: Berechnung von Urtikariakontrolltest (UCT)<sup>28</sup>**

1. Wie sehr haben Sie in den vergangenen 4 Wochen unter den <b>körperlichen Beschwerden der Urtikaria (Juckreiz, Quaddelbildung und/oder Schwellungen)</b> gelitten?				
<input type="radio"/> sehr stark 0 Punkte	<input type="radio"/> stark 1 Punkt	<input type="radio"/> mittelmäßig 2 Punkte	<input type="radio"/> wenig 3 Punkte	<input type="radio"/> gar nicht 4 Punkte
2. Wie sehr war Ihre <b>Lebensqualität</b> in den vergangenen 4 Wochen wegen der Urtikaria beeinträchtigt?				
<input type="radio"/> sehr stark 0 Punkte	<input type="radio"/> stark 1 Punkt	<input type="radio"/> mittelmäßig 2 Punkte	<input type="radio"/> wenig 3 Punkte	<input type="radio"/> gar nicht 4 Punkte
3. Wie oft hat die <b>Therapie</b> für Ihre Urtikaria in den vergangenen 4 Wochen <b>nicht ausgereicht</b> , um die Urtikariabeschwerden zu kontrollieren?				
<input type="radio"/> sehr oft 0 Punkte	<input type="radio"/> oft 1 Punkt	<input type="radio"/> gelegentlich 2 Punkte	<input type="radio"/> selten 3 Punkte	<input type="radio"/> gar nicht 4 Punkte
4. Wie gut hatten Sie Ihre Urtikaria in den vergangenen 4 Wochen <b>insgesamt unter Kontrolle</b> ?				
<input type="radio"/> gar nicht 0 Punkte	<input type="radio"/> kaum 1 Punkt	<input type="radio"/> mittelmäßig 2 Punkte	<input type="radio"/> gut 3 Punkte	<input type="radio"/> vollständig 4 Punkte

\*Mit freundlichen Genehmigung von Moxie GmbH

Für die Einschätzung der Lebensqualität wird der „Chronic Urticaria Questionnaire for the Quality-of-Life (CU-Q<sub>2</sub>oL) Fragebogen für alle Formen der CU und der „Angioedema Quality-of-Life (AE-QoL) Fragebogen für Patienten mit Angioödemem als krankheitsspezifische Lebensqualitätsinstrumente bei csU Patienten angewendet.<sup>29,30</sup> Eine weitere Möglichkeit ist die Anwendung des dermatologischen Lebensqualitätsindex (DLQI), welches die

gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Hauterkrankungen beurteilen kann.<sup>31</sup> Alle 3 Instrumente sind validiert und zuverlässig.

### 1.1.3.3 Physikalische Testungen

Bei induzierbaren Formen der Urtikaria ist der auslösende Reiz dem Patienten meist bekannt, sodass zur Sicherung der Diagnose routinemäßige Provokationstestungen mit dem vermuteten Stimulus durchgeführt werden.<sup>2,9</sup> Die Bestimmung von Reizschwellen erlaubt darüber hinaus eine Beurteilung der Schwere der Erkrankung und des Therapieansprechens. Für die meisten Unterformen der physikalischen Urtikaria existieren keine validierten Werkzeuge zur Provokationstestung. Ausnahmen sind die Kälteurtikaria und der symptomatische Dermographismus, für die jeweils validierte Provokationstestungen zur Verfügung stehen.<sup>4</sup> Für den symptomatischen Dermographismus (Urticaria factitia) wird ein für diesen Zweck entwickeltes Instrument, der FricTest® (Version 4.0; Firma MOXIE GmbH, Berlin) angewendet, der qualitativ und semiquantitativ (in 4 verschiedenen Stärken) den Nachweis einer Urticaria factitia erbringt.<sup>9</sup>

Zur Kontrolle der Krankheitsaktivität der Kälte- bzw. Wärmeurtikaria steht seit einigen Jahren ein Gerät zur Verfügung, durch das die Reaktionen auf verschiedene Temperaturen auf der Haut (4–42°C) erfasst werden können. Das Gerät TempTest® (Version 4.0; Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln) ermöglicht eine standardisierte und gleichzeitige Testung unterschiedlicher Temperaturen von 4–42°C. Mittels TempTest® lassen sich die höchste Provokationstemperatur und die kürzeste Provokationszeit, bei der es noch zur Quaddelbildung kommt, objektiv bestimmen.<sup>9</sup>

Für die verzögerte Druckurtikaria gibt es bis jetzt kein standardisiertes Instrument. Hierfür können Stangen mit Durchmesser von 6,5 cm mit 5 Kg Gewicht beladen werden. Das Drucktestgerät kann am Unterarm oder Oberschenkel für 15 min aufgelegt werden. Die Reaktion tritt normalerweise etwa nach 6 Stunden auf.<sup>2</sup>

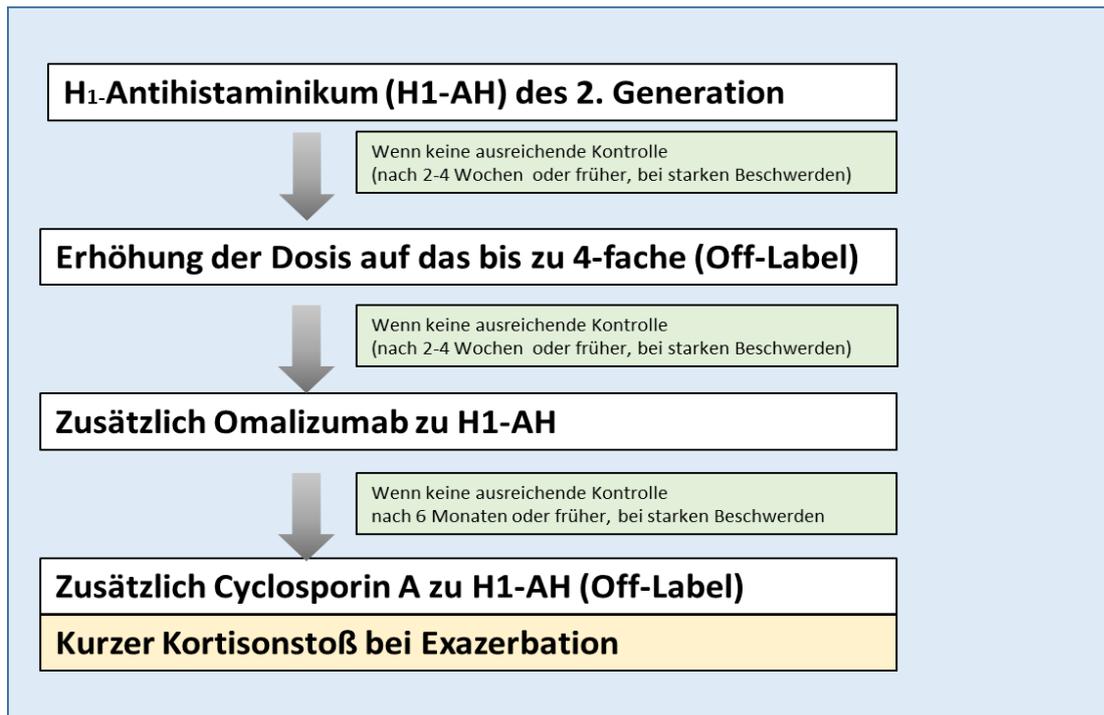
Die Lichturtikaria kann durch eine Lichtexposition auf einem vorher lichtgeschützten Hautareal (wie z.B. am Gesäß) diagnostiziert und durch die stufenweise Erhöhung der UV-Dosierung (sogenannte „Lichttreppe“) die Schwelle bestimmt werden. Der Test wird positiv bewertet, wenn etwa 5-10 min später Quaddeln auf dem provozierten Hautareal auftreten.<sup>2</sup>

Zur Diagnostik und Kontrolle der Krankheitsaktivität der cholinergischen Urtikaria ist eine puls-kontrollierte Ergometrie-Untersuchung entwickelt worden.<sup>32</sup> Bei einer konstanten Zimmertemperatur zwischen 20-22°C erfolgt die Untersuchung unter regelmäßiger Pulskontrolle beim Fahrradfahren. Der Test wird positiv bewertet durch das Auftreten von Quaddeln.

### 1.1.4 Therapie der Urtikaria

Das Therapieziel der Urtikaria ist grundsätzlich das Erreichen kompletter Beschwerdefreiheit. Neben der Behandlung und Beseitigung einer möglichen Ursache steht die symptomatische Therapie im Vordergrund.<sup>7</sup> Die symptomatische Standardtherapie für CU besteht in der 1. Stufe des Behandlungsalgorithmus aus nicht sedierenden H1-Antihistaminika (Cetirizin, Loratadin, Bitosen, Desloratadin, Ebastin, Fexofenadin, Levocetirizin oder Rupatadin) in Standarddosierung. Führt die Standarddosis innerhalb von zwei bis vier Wochen nicht zur Beschwerdefreiheit (oder früher, wenn die Beschwerden zu ausgeprägt sind), wird im Behandlungsalgorithmus in der nächsten Stufe eine bis zu 4-fache Dosiserhöhung, unter Berücksichtigung potenzieller Nebenwirkungen, empfohlen.<sup>6,7</sup> Fast 25 Prozent der Patienten sprechen nicht ausreichend auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika, sogar in 4-fach erhöhter Dosierung, an.<sup>5</sup> Bei weiterer Therapieresistenz werden im aktuellen internationalen Leitlinien-Behandlungsalgorithmus auf der 3. Stufe als zusätzliche Therapie Omalizumab (monoklonaler Anti-IgE-Antikörper, Xolair®) empfohlen.<sup>3</sup> Omalizumab ist ab dem 12. Lebensjahr für die Therapie der csU bei Patienten die unzureichend auf die Behandlung mit Antihistaminika ansprechen zugelassen. Die Behandlung erfolgt in einer Dosierung von 300mg s.c. Injektionen alle 4 Wochen (s. Abb. 7).

Abbildung 7. Therapiealgorithmus für Patienten mit chronischer Urtikaria<sup>3</sup>



Alle chronischen Urtikariaformen zeigen eine Tendenz zur Spontanremission.<sup>33</sup> Wenn es daher unter diesem Stufenschema zu Beschwerdefreiheit kommt, sollte die Therapie zunächst für mehrere Wochen bis Monate weitergeführt und dann versucht werden, die Dosis zu reduzieren oder das Medikament abzusetzen.

#### 1.1.4.1 *Omalizumab*

Omalizumab (Handelsname: Xolair<sup>®</sup>, Hersteller: Novartis) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E (Anti-IgE). Der Wirkstoff bindet und neutralisiert freies Immunglobulin E im Blut und blockiert Rezeptorstellen am Fc-Teil des Moleküls.<sup>12,34</sup> Damit wird die Bindung von IgE am Fc $\epsilon$ -Rezeptor-I an Effektorzellen, wie z.B. Mastzellen (MZ) oder basophilen Granulozyten (BG) verhindert. Mit der Reduktion des freien IgE reduziert Omalizumab auch die Aktivität und Anzahl der IgE-Rezeptoren auf der Oberfläche der Mastzellen und Basophilen, sodass weniger freies IgE gebunden werden kann. Dies führt dazu, dass die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin und Leukotrienen aus den MZ gehemmt wird.<sup>35,36</sup>

Omalizumab ist das erste Biologikum, das für die Behandlung der csU zugelassen ist. Die ersten Veröffentlichungen über die Anwendung von Omalizumab in CU stammen aus dem Jahr 2007.<sup>37</sup> Die Zulassung erfolgte auf Grund mehrerer klinischer Studien an insgesamt mehr als 1000 csU Patienten in drei separaten Phase III Studien (ASTERIA I und II; GLACIAL).<sup>38-40</sup> Zusätzlich wurden auch zahlreiche Fälle und Fallserien aus dem klinischen Alltag publiziert, die die Wirksamkeit bestätigen.<sup>41-44</sup> In klinischen Studien und im Alltag hat sich Omalizumab als wirksam und gut verträglich erwiesen. Ein klinisch relevantes Ansprechen zeigt sich in der Regel bei ca. 70% der Patienten ein bis zwei Wochen nach der ersten s.c. Gabe von Omalizumab.<sup>35,41</sup> Bis jetzt haben sich keine weiteren Sicherheitsrisiken zu den bereits bei schwerem allergischem Asthma (für das seit 2005 die Zulassung besteht) bekannten gezeigt. Die in der Therapie des allergischen Asthmas selten beschriebenen Fälle einer anaphylaktischen Reaktion nach Omalizumab-Injektion wurden bislang in der Therapie der csU nicht beobachtet.

## 1.2 Zielstellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die umfassende Charakterisierung der Wirksamkeit von Omalizumab bei unterschiedlichen Formen der chronischen Urtikaria (CU). Um dieses Ziel zu erreichen, wurden vier unabhängige, aber inhaltlich zusammenhängende Studien durchgeführt, die in drei Teilaspekte zur Charakterisierung der Wirksamkeit der Therapie bei CU zusammengefasst werden können:

**Teilaspekt 1**, beschrieben in Studie 1 und 2: Überprüfung der Effektivität und Sicherheit der Wirksamkeit von Omalizumab bei CU Patienten außerhalb von klinischen Studien.

Bei der in der ersten Studie beschriebenen retrospektiven Analyse<sup>41</sup> liegt der Fokus auf der klinischen Bewertung der Wirksamkeit von Omalizumab bei einzelnen Formen der CU. Darüber hinaus wurde die Zeit bis zum klinischen Ansprechen bei einzelnen CU Formen und die Therapie mit unterschiedlichen Dosierungen von Omalizumab untersucht. Hierbei wurden Patienten mit csU und CindU untersucht, die refraktär auf eine Therapie mit hochdosierten Antihistaminika waren und mit unterschiedlichen Dosierungen von Omalizumab behandelt wurden. Hierzu wurde, in Abhängigkeit von der Dosierung, die Effektivität der Therapie und die Zeit bis zum Therapieansprechen anhand der Dokumentation der Beschwerden mittels aus und AAS (bei csU) und Provokationstests (bei CindU) bestimmt. In der zweiten Studie<sup>45</sup> war das Ziel die Überprüfung der Wirksamkeit von Omalizumab bei einer erneuten Gabe nach einer Therapiepause. Die Überprüfung war wichtig, da wie bei anderen Biologika, wie z.B. TNF- $\alpha$  Blockern, ein Verlust der Wirksamkeit bei verschiedenen Erkrankungen durch die Bildung von Antikörpern gegen das Medikament nachgewiesen wurde. Da Omalizumab das erste Biologikum für Urtikaria ist, sollte diese Möglichkeit eines Wirkverlustes überprüft werden. In dieser Studie erhielten alle Patienten, die nach einer kurzen Therapiepause wieder Beschwerden entwickelten, erneut Omalizumab. Nach Beendigung des ersten Therapiezyklus wurde hier evaluiert in welchem Zeitraum erneut Beschwerden auftreten und ob und wie schnell die Patienten wieder auf eine erneute Therapie ansprachen.

**Teilaspekt 2** wird in der Studie 3 beschrieben: Validierung eines Instruments um bei Patienten mit CU einen Therapieerfolg standardisiert und verlässlich zu erfassen.

Bei dieser retrospektiven Analyse<sup>46</sup> untersuchten wir die Sensitivität von Änderungen des Urtikaria-Kontrolltests (UCT), abhängig von einer Krankheitsaktivitätsänderung 4 Wochen nach der Therapieeinleitung mit Omalizumab. Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Erfassung der Änderungssensibilität und des „minimalen klinisch bedeutsamen Unterschieds“ (minimal clinically important difference, MCID) des UCT.

**Teilaspekt 3**, beschrieben in Studie 4: Ziel dieses Projektes war, mögliche Prädiktoren für ein Therapieansprechen nachzuweisen.

Die wesentlichen der csU zugrundeliegenden Pathomechanismen sind die Autoallergie (Autoimmunität vom Typ I nach Coombs und Gell) und die Autoimmunität Typ IIb (s. Abb. 4). In der Arbeit sollte untersucht werden, ob Unterschiede bezüglich des Ansprechens auf Omalizumab zwischen den beiden Ursachen vorliegen.

### 1.3 Methodik

Die Promotion besteht aus 4 Studien (s.o.): drei retrospektiven Analysen und einer prospektiven Studie. Die Studien wurden nach der aktuellen Fassung der Helsinki Deklaration und nach erfolgter Genehmigung der lokalen Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin (EA1/178/16 [Studie 3], sonst EA1/268/13) im Klinischen Studienzentrum für Dermatologie und Allergologie durchgeführt. Die genaue Beschreibung der Methodik ist unter den jeweiligen Originalpublikationen, Kapitel „Methods“, zu entnehmen.

**Studie 1<sup>41</sup>:** In der ersten retrospektiven Studie wurden bei 51 unselektierten Patienten mit CU die Änderungen in der Krankheitsaktivität nach der Therapieeinleitung mit Omalizumab untersucht. Zum Zeitpunkt der Behandlung der Patienten war Omalizumab ausschließlich für die Therapie des schweren Asthmas zugelassen. Daher erhielten die hier beschriebenen Urtikariapatienten, nach erfolgter Bestätigung der Kostenübernahme durch die jeweilige Krankenkasse, Omalizumab entsprechend den Empfehlungen zur Therapie des allergischen Asthmas, d.h. in Abhängigkeit von Körpergewicht und Gesamt-IgE (150mg, 225mg oder 300mg in 2 bis 4-wöchigen Abständen). Vor und während der Behandlungsphase wurden sowohl klinische Scores (UAS7)<sup>26</sup> und physikalische Provokationstestungen wie z.B. FricTest® oder TempTest®<sup>9</sup>, sowie Prick Testungen mit Histamin (10mg/ml ALK Prick-SQ, Hamburg, Deutschland) und Codein (9mg/ml, hergestellt durch die Apotheke der Charité – Universitätsmedizin Berlin) durchgeführt.<sup>24</sup> Bei csU Patienten wurde als Voll-Ansprechen auf die Therapie eine Verbesserung im UAS7 von  $\geq 90\%$  definiert. Patienten mit einer UAS7 Änderung  $\leq 30\%$  wurden als Nicht-Ansprecher, alle dazwischenliegenden als Teil-Ansprecher gewertet. Bei CindU wurden die Patienten ebenfalls in die gleichen Kategorien eingeteilt: Voll-Ansprecher hatten keine provozierbaren Beschwerden mehr. Bei Teil-Ansprechern bestanden nach objektiver Provokationstestung noch Symptome, diese waren jedoch um mindestens 50% gebessert. Alle Patienten die keine mindestens 50%ige Verbesserung zeigten, wurden als Nicht-Ansprecher bewertet. Bei jedem Patienten wurden mögliche Nebenwirkungen der Therapie mit Omalizumab erfasst. Außerdem erfolgte vor Therapieeinleitung eine erweiterte Diagnostik mit ASST<sup>25</sup> (bei 19 Pat.), die Bestimmung des Gesamt-IgE (bei 44 Pat.) und der Trypsase (bei 51 Pat.) im Blut. Beide Parameter wurden im Labor Berlin durch Immuno-CAP-Fluoreszenz-Assay bestimmt.

**Studie 2<sup>45</sup>:** In der zweiten retrospektiven Studie wurde bei 25 Patienten mit CU die Effektivität und das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen bei einer erneuten Therapieeinleitung mit Omalizumab nach Therapiepause untersucht. Die Patienten wurden im zweiten Therapiezyklus mit der gleichen Dosierung und in den gleichen Zeitintervallen wie auch beim ersten Therapiezyklus behandelt (150 bis 600 mg und in 2-4 Wochen). Die Dosierung und das Intervall wurden initial aufgrund des Körpergewichts, des Gesamt-IgE sowie des zeitlichen Wiederauftretens Beschwerden festgelegt.<sup>45</sup> Als komplettes Ansprechen wurde eine  $\geq 90\%$  Besserung im UAS7 festgelegt, entsprechend den Kriterien in der ersten Studie.

**Studie 3<sup>46</sup>:** In dieser retrospektiven Studie wurden bei 65 Patienten mit csU vor und 4 Wochen nach der Therapieeinleitung mit Omalizumab klinische Scores zur Erfassung der Krankheitsaktivität (UAS7), der Krankheitskontrolle (UCT) und der Krankheits- bzw. hautspezifischen Lebensqualität (DLQI)<sup>9,28,29,31</sup> erfasst und statistisch ausgewertet. Außerdem haben die Patienten vor und nach der Therapieeinleitung a) das Ausreichen des aktuellen Therapiezustandes und b) die Beschreibung der Krankheitskontrolle für die letzten 4 Wochen auf einer Likert Skala mittels des Selbst-berichteten *patient global assessments* (PGA) erfasst. Daneben wurde auch das Therapieansprechen durch die behandelnden Ärzte auf einer 3 Punkteskala mittels des *physician global assesment of treatment response* (PhyGA-treatment response) erfasst.<sup>46</sup> Für die Bestimmung des *minimal clinically important difference* (MCID) Wert des UCT wurden „anchor-based“ und „distribution-criterion-based“ Methoden angewandt. Als weitere statistische Methode zur Analyse wurde eine „ROC curve“ Analyse durchgeführt. Zur Bestimmung der kleinsten nachweisbaren Punktänderung (smallest detectable change, SDC) für den UCT wurden zusätzlich die Daten von 33 Patienten aus der ursprünglichen UCT Publikation verwendet.<sup>46</sup>

**Studie 4<sup>47</sup>:** In dieser prospektiven Studie wurden bei 64 Patienten mögliche prädikative Faktoren untersucht die mit einem Ansprechen einer Therapie mit Omalizumab bei csU Patienten assoziiert sind. Hierzu erhielten die Patienten leitlinien- und indikationsgerecht jeweils 300 mg Omalizumab s.c. alle 4 Wochen für mindestens 3 Monate. Bei allen Patienten wurde vor der Einleitung der Therapie und zu späteren Zeitpunkten ein ASST und ein BHRA durchgeführt. Details hierzu finden sich in der entsprechenden Publikation.<sup>47</sup> Vor und während der Behandlungsphase wurde der klinische Score (UAS7)<sup>9</sup> erfasst und das zeitliche Ansprechen dokumentiert. Der erste Tag des Ansprechens wurde definiert als der erste von 7 aufeinander folgenden Tagen mit einem UAS7≤6.

## 1.4 Ergebnisse

Nachfolgend werden die kurz zusammengefassten Ergebnisse der jeweiligen Studien dargestellt. Sämtliche detaillierte Ergebnisse sind in den jeweiligen Originalpublikationen, Kapitel „Results“, nachzulesen.

### Studie 1

*Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. J Dermatol Sci 2014; 73:57-62<sup>41</sup>*

In dieser Arbeit wurde erstmals in einer größeren Patientenzahl außerhalb von klinischen Studien die Effektivität und der Zeitpunkt des Wirkungseintritts einer Therapie mit Omalizumab bei verschiedenen Formen der CU untersucht. Insgesamt wurden 51 Patienten mit Omalizumab behandelt, 20 davon hatten eine reine chronische spontane Urtikaria (csU), 21 hatten ausschließlich eine oder mehrere chronisch induzierbare Urtikaria (CindU) und 10 hatten sowohl eine csU als auch eine CindU. Von den insgesamt 30 Patienten mit einer csU konnte bei 25 Patienten (83%) eine komplette Beschwerdekontrolle erreicht werden. Dabei war bei 21 dieser 25 Patienten 150 mg Omalizumab alle 4 Wochen ausreichend, bei den restlichen 5 Patienten war eine Dosierung von 300 mg, welche inzwischen die für die Therapie der csU zugelassene Dosierung darstellt, notwendig. Alle Patienten mit einer csU dokumentierten für die Zeit der Therapie täglich die Aktivität der Urtikaria mittels des Urtikaria Aktivitätsscores (UAS). Anhand des UAS konnte dann der exakte Zeitpunkt der Beschwerdefreiheit ermittelt werden (erster Tag von sieben aufeinander folgenden Tagen mit einem UAS7 von <90% des UAS7 unmittelbar vor der Behandlung). Hier zeigte sich überraschender Weise, dass bei 57% der Patienten die Beschwerdefreiheit bereits innerhalb der ersten Woche nach der ersten Behandlung eintrat.

Von den insgesamt 34 CindU Erkrankungen (bei insgesamt 31 Patienten) zeigte sich ein vergleichbar gutes Ansprechen mit einer kompletten Kontrolle der Beschwerden in 71% der Fälle. Auch hier zeigte sich ein schnelles Ansprechen innerhalb der ersten vier Wochen bei 89% der Erkrankungen. Im Gegensatz zur csU, bei der mit dem UAS eine subjektive Bewertung durch die Patienten selber erfolgt, konnte bei den CindU Erkrankungen eine objektive Überprüfung des Therapieerfolgs durch spezifische Provokationstestungen durchgeführt werden. Die für eine komplette Beschwerdekontrolle notwendige Dosierung variierte zwischen 150 mg alle 7 Wochen (bei einem Patienten mit Druckurtikaria) bis zu 450 mg alle zwei Wochen (bei symptomatischem Dermographismus). In den meisten Fällen wurde eine Behandlung mit 150 mg oder 300 mg (bei 5 bzw. 6 Patienten) alle 4 Wochen durchgeführt.

### Studie 2

*Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. JAMA Dermatol 2014; 150:288-90<sup>45</sup>*

Im Rahmen dieser Studie wurde die Wirksamkeit und die Sicherheit der erneuten Einleitung einer Therapie mit Omalizumab nach einer Therapiepause bei Patienten mit csU und CindU, die ursprünglich eine komplette Kontrolle der Beschwerden aufwiesen, überprüft. Insgesamt wurden 25 Patienten mit csU (9), CindU (10), csU und CindU (je 5) und ein Patient mit zwei CindU Erkrankungen dokumentiert. Nach einer initialen Therapie für mindestens 3 Monate traten nach der Beendigung der Therapie bei allen Patienten im Verlauf wieder Beschwerden auf. 23 der 25 Patienten entwickelten innerhalb von 2 bis 8 Wochen wieder Beschwerden, wobei bei den meisten Patienten (17) innerhalb von 4-5 Wochen nach Beendigung der Therapie wieder Beschwerden auftraten. In den zwei weiteren Fällen trat die Urtikaria erst nach 4 bzw. 7 Monaten auf. Nach der erneuten Therapieeinleitung waren alle 25 Patienten wieder nach kurzer Zeit beschwerdefrei, ohne einen Verlust der Effektivität oder dem Auftreten von Nebenwirkungen. Somit konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass bei Patienten mit CU Omalizumab nach erneuter Therapieeinleitung effektiv, schnell und sicher ist.

### Studie 3

Ohanyan T, Schoepke N, Bolukbasi B, Metz M, Hawro T, Zuberbier T, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:1710-3 e11.<sup>46</sup>

Das Ziel dieser Studie war die Erfassung der Änderungssensibilität und des minimalen klinisch bedeutsamen Unterschieds (MCID) des Urtikaria Kontrolltestes (UCT). Um den MCID zu berechnen wurde bei insgesamt 65 konsekutiven Patienten mit einer schwer zu kontrollierenden csU (d.h. Patienten die trotz einer Therapie mit Antihistaminika noch symptomatisch waren) vor der Einleitung einer Therapie mit Omalizumab u.a. der Schweregrad (UAS7), die Einschränkungen in der Lebensqualität (CU-Q2oL und DLQI) und der Grad der Kontrolle der Urtikaria (UCT) erfasst. Nach der erfolgten Therapieeinleitung wurden im Verlauf dieselben Werte erneut ermittelt und die Berechnungen zur MCID des UCT durchgeführt.

In den Ergebnissen zeigte sich, dass nach Einleitung der Therapie mit Omalizumab im Vergleich zu den Befunden vor Therapie eine sehr starke Korrelation zwischen den Unterschieden der UCT Punkte mit den UAS7 ( $r = -0.63$ ) und den CU-Q2oL ( $r = -0.71$ ) Parametern, sowie eine gute Korrelation mit dem DLQI ( $r = -0.49$ ) besteht. Der MCID für den UCT konnte in den Auswertungen auf eine Verbesserung von 3 Punkten bestimmt werden. Mit dieser Arbeit konnten wir außerdem erneut bestätigen, dass bei allen csU Patienten mit einem UCT von mindestens 12 Punkten eine sehr gute Kontrolle der Urtikaria besteht.

### Studie 4

Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:1059-61 e1<sup>47</sup>

Die Studien, die zur Zulassung von Omalizumab zur Behandlung der csU bei Patienten die nicht ausreichend auf Antihistaminika ansprechen geführt haben, weisen keine Responderanalyse auf und zeigen im Mittel ein graduelles Ansprechen auf Omalizumab über den untersuchten Zeitraum. Im klinischen Alltag und in unserer unter Studie 1 beschriebenen Untersuchung jedoch zeigt sich, dass einige Patienten sehr schnell (teilweise innerhalb von einem Tag) nach Beginn der Behandlung ein komplettes Ansprechen zeigen, andere jedoch sehr viel länger benötigen. Ziel dieser Studie war es daher einerseits, zu erfassen, ob es prädiktive diagnostische Faktoren gibt, die den Zeitpunkt des Therapieerfolgs nach Omalizumab Gabe vorhersagen können. Andererseits sollten die Untersuchungen Erkenntnisse über möglicher Weise unterschiedliche Pathomechanismen, und damit möglicher prädiktiver Faktoren, der csU bei Schnellansprechern („*fast responder*“) und Spätansprechern („*slow responder*“) liefern. Von insgesamt 56 Patienten, die ein komplettes Ansprechen zeigten, waren 39 (70%) innerhalb von 8 Tagen beschwerdefrei (*fast responder*), die restlichen 17 Patienten (30%) benötigten zwischen 8 Tagen und 3 Monaten für ein komplettes Ansprechen (*slow responder*). Bei allen Patienten wurde vor Beginn der Therapie das Vorhandensein von autoreaktiven Serumfaktoren durch den ASST und einen BHRA, zum Nachweis von IgG Antikörpern gegen FcεRI-Rezeptoren, überprüft. Hier zeigte sich, dass Patienten mit einem positiven BHRA zumeist *slow responder* waren (Zeit des medianen Ansprechens: 29 Tage), wohingegen die meisten BHRA-negativen Patienten *fast responder* waren, mit einem medianen Ansprechen von nur zwei Tagen. Die ASST Untersuchungen zeigten eine gleiche Tendenz mit einem späteren Ansprechen bei ASST-positiven Patienten. Allerdings finden sich hierbei mehr *fast responder* in der ASST-positiven Gruppe. Die Tatsache, dass sowohl der BHRA, als auch, mit Abstrichen, der sehr viel einfacher durchzuführende ASST, prädiktiv sind für ein langsames Ansprechen auf Omalizumab, weisen darauf hin, dass bei diesen csU Patienten der Wirkmechanismus von Omalizumab die Herunterregulation der FcεRI Expression ist.

## 1.5 Diskussion

Die jeweiligen Studien werden ausführlich in den Originalpublikationen diskutiert.

Zusammengefasst zeigen die ersten drei Studien erstmalig außerhalb von randomisierten kontrollierten Studien<sup>38-40</sup>, dass Omalizumab eine äußerst wirksame und sichere Therapie für Patienten mit CU darstellt.<sup>41,45,46</sup> Das Ansprechen auf die Therapie erfolgte mittels einer Auswertung klinischer Parameter wie Tagebuchscores (UAS7) und Instrumenten zur Krankheitskontrolle und Lebensqualität (UCT, CU-Q2oL und DLQI), sowie über die eigene Einschätzung von Patienten über Zufriedenheit der Krankheitsaktivität vor und unter Therapieumstellung (PGA).<sup>46</sup> Die aktuellen und auch die zum Zeitpunkt der Studie geltenden Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der CU geben als Ziel jeder Therapie eines Patienten mit CU die komplette Kontrolle der Beschwerden an.<sup>3,7,41</sup> In den hier vorgestellten Arbeiten konnte erstmals gezeigt werden, dass bei einem Großteil der Patienten (50-83%), unabhängig von der Art der CU, dieses Ziel in kurzer Zeit, bei 57% der csU Patienten sogar innerhalb der ersten Woche, erreicht wird.<sup>3,7,41</sup> Einschränkend muss festgehalten werden, dass sämtliche erhobene Parameter auf der subjektiven Beurteilung der Betroffenen beruhen. Dies ist jedoch bei allen Untersuchungen zur csU der Fall, da bislang keine objektiven Parameter wie Blutanalysen o.ä. zur Verfügung stehen.

Im klinischen Einsatz von monoklonalen Antikörpern konnten in der Vergangenheit bei manchen Therapien ein Wirkungsverlust durch das Auftreten von neutralisierenden Antikörpern festgestellt werden.<sup>48</sup> Um zu überprüfen, ob dies auch in der Therapie der Urtikaria mit Omalizumab ein relevantes Problem darstellen könnte, haben wir die Wirksamkeit und Sicherheit bei einer erneuten Einleitung von Omalizumab nach einer Therapiepause untersucht. Hier konnte erstmals gezeigt werden, dass auch bei einer erneuten Therapieeinleitung mit Omalizumab dieselbe Sicherheit und Effektivität wie bei der Ersteinleitung gewährleistet ist.<sup>45</sup> Gleichzeitig konnte diese Studie genauere Aussage zulassen über die individuelle Wirkdauer von Omalizumab in der Therapie von Patienten mit csU. Es zeigte sich hierbei, dass für die meisten Patienten das Therapieintervall von 4 Wochen die optimale Zeitspanne darstellt, jedoch auch, dass es einzelne Patienten gibt die eine längere Beschwerdefreiheit als 4 Wochen aufweisen. Diese Informationen können für eine individualisierte Therapie von Patienten mit csU von Bedeutung sein und ein Abweichen von den indikationsgerechten Therapieintervallen im Einzelfall rechtfertigen. Eine Verlängerung des Therapieintervalls reduziert sowohl die Kosten einer Therapie als auch die Anzahl an notwendigen Arztbesuchen, da die Spritzen nur durch medizinisches Personal verabreicht werden dürfen.

Die Daten der ersten beiden hier beschriebenen Studien haben mit dazu beigetragen, dass ein Phase III Studienprogramm aufgelegt wurde<sup>38-40</sup>, welche im März 2014 zur Zulassung für die Behandlungsindikation chronische spontane Urtikaria führten. In der aktuellsten Leitlinie zur Behandlung der csU wird Omalizumab nun als erste Behandlungsoption bei nicht ausreichender Wirksamkeit von Antihistaminika empfohlen und hat somit den Eingang in die klinische Praxis gefunden.<sup>3</sup>

Die Therapie der csU besteht aus einem mehrstufigem Algorithmus und hat das Ziel der kompletten Beschwerdekontrolle.<sup>3</sup> Da keine objektiven Krankheitsparameter für die csU existieren, die Beschwerden der Urtikaria flüchtig sind und oftmals während des Arztbesuches keine Hautveränderungen zu sehen sind, ist es im klinischen Alltag notwendig Kriterien für eine Forcierung der Therapie zu haben. Hierfür eignet sich besonders der für die Urtikaria entwickelte Urtikaria Kontrolltest (UCT). Der UCT ist ein einfaches, valides und zuverlässiges Instrument für Patientenangaben (Patient Reported Outcome, PRO), welches initial zur Überprüfung der Krankheitskontrolle und zur Therapieoptimierung entwickelt wurde.<sup>28</sup> Im Rahmen der dritten hier beschriebenen Studie wurde überprüft, ob der UCT sich auch dafür eignet Änderungen der Krankheitsaktivität über die Zeit abzubilden und damit auch für den Einsatz bei Therapieentscheidungen im Alltag geeignet ist. Da die Therapie mit Omalizumab sich als sehr wirksam erwiesen hat, haben wir uns für die Erfassung der Änderungssensibilität und des „minimalen klinisch bedeutsamen Unterschieds“ (MCID) des UCT nach der Therapieeinleitung mit Omalizumab entschieden. Hier zeigte sich, dass die Ergebnisse des

UCT sehr gut mit Wertänderungen der anderen Instrumente und des PGA korrelieren. Mit Hilfe des ermittelten Wertes der MCID von 3 Punkten kann zukünftig im auch im klinischen Alltag eine Therapieoptimierung schneller und damit auch besser erfolgen.<sup>46</sup>

Zusammenfassend für alle drei Studien muss betont werden, dass diese keine Placebo-kontrollierten, randomisierten Studien darstellten. Bezüglich der objektiven Erfassung von Effektivität und Sicherheit stellt dies eine wichtige Einschränkung und eine Schwäche der Arbeiten dar. Andererseits ermöglichen *real life* Studien eine Überprüfung der kontrollierten Studienergebnisse im Alltag mit nicht-standardisierten Patienten und stellen damit eine wichtige Ergänzung zu kontrollierten klinischen Studien dar. Eine weitere Einschränkung der Studien ist die Tatsache, dass sie ausschließlich mit erwachsenen Patienten durchgeführt wurden. In wieweit die Ergebnisse auf Kinder und Jugendliche übertragbar sind, muss in zukünftigen Untersuchungen überprüft werden.

Die Ergebnisse unserer Studien zeigten, dass das zeitliche Ansprechen auf eine Therapie mit Omalizumab bei csU Patienten sehr unterschiedlich ist. Weder aus den klinischen Befunden, der Anamnese der Patienten oder anderer Faktoren wie Alter, bisherige Dauer oder Schwere der Erkrankung konnte einen Rückschluss auf den Zeitpunkt des Eintretens des Therapieeffekts gezogen werden. Die Identifikation eines solchen objektiven, für die Schnelligkeit des Eintretens eines Therapieeffektes prädiktiven, Faktors würde einerseits die Compliance der Patienten, und letztendlich damit die Effektivität einer Therapie, optimieren und andererseits können wichtige Erkenntnisse zur Pathogenese der csU durch einen solchen prädiktiven Faktor gewonnen werden.

Es werden derzeit zwei wesentliche autoimmune Mechanismen der Mastzellaktivierung im Rahmen einer CU diskutiert, die Typ I Autoallergie und eine Typ IIb Autoimmunität.<sup>49-51</sup> Im ersten Fall finden sich Antikörper (AK) vom Typ IgE welche gegen Autoantigene gerichtet sind (s. Abb. 4B). Welche Autoantigene hier von wesentlicher klinischer Bedeutung sind, ist bislang noch nicht abschließend geklärt.<sup>20,51</sup> Es konnte aber bereits bei einer Untersuchung an fast 500 csU Patienten gezeigt werden, dass bei 54% der Patienten signifikant erhöhte Menge von IgE gegen Thyreoperoxidase (TPO) im Serum nachweisbar ist,<sup>13</sup> und kürzlich konnte in einer Arbeit von Hatada et al. signifikant erhöhte IgE anti-dsDNA Antikörper bei einigen csU Patienten festgestellt werden.<sup>14</sup> Im Rahmen der Autoimmunität vom Typ IIb finden sich IgG Autoantikörper welche gegen IgE oder den IgE-Rezeptor FcεRI gerichtet sind (s. Abb. 4C). Diese Autoantikörper führen dann zu einer Kreuzvernetzung der IgE Rezeptoren auf Mastzellen und damit zu einer Zellaktivierung.<sup>18,19</sup> Die Identifikation dieser AK wurde erstmals von Grattan et al. 1986 beschrieben<sup>52</sup>, und bereits damals wurde der ASST als Hauttest beschrieben der als Verfahren zum Nachweis für das Vorliegen solcher Autoantikörper geeignet ist. Im Serum von csU Patienten können jedoch weitere, nicht-immunologische MZ-Aktivatoren vorkommen, weshalb sich in den letzten Jahren der BHRA als noch genauere Untersuchungsmethode insbesondere für die Bestimmung von AK gegen FcεRI herausgestellt hat.<sup>17</sup>

Hypothetisch würde in beiden Situationen eine massive Reduktion von IgE dazu führen, dass es nicht mehr zu einer Aktivierung von MZ kommen kann. Bei der Typ I Autoallergie durch die Beseitigung des auslösenden spezifischen IgEs, bei der Typ IIb Autoimmunität durch die konsekutive Herunterregulation des IgE Rezeptors auf MZ wodurch es zu keiner Kreuzvernetzung der Rezeptoren mehr kommen kann<sup>36</sup>. In beiden Fällen würde also eine anti-IgE Therapie mit Omalizumab zu einem Therapieansprechen führen, bei einer Gruppe jedoch sehr schnell, bei der anderen eher langsamer. Zur Bestätigung dieser Hypothese führten wir vor und nach der Therapieeinleitung einen ASST und BHRA durch und monitorierten den Verlauf der Beschwerden der Patienten tagesgenau. Wir konnten dabei zeigen, dass in der Tat die meisten BHRA-positive Patienten (vermutliche Typ IIb-autoimmune Patienten) erst nach 2 Injektionen, also nach über 4 Wochen, auf die Therapie ansprechen, wobei bei BHRA-negativen, vermutlichen Typ I autoallergischen, Patienten die Ansprechzeit im Median bei nur 2 Tagen lag. Wir können von diesen Untersuchungen daher schlussfolgern, dass ein positiver BHRA einen prädiktiven Faktor für ein langsames Ansprechen auf Omalizumab darstellt. Ob tatsächlich bei allen BHRA-negativen Patienten eine Autoallergie vom Typ I vorliegt, kann diese

Arbeit nicht beantworten. Aufgrund des sehr schnellen Ansprechens der anti-IgE Therapie liegt dieser Rückschluss jedoch nahe.

Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig um den Wirkmechanismus von Omalizumab bei CU Patienten komplett aufzuklären und die tatsächlichen der csU zugrunde liegenden Ursachen zu beweisen und genau zu charakterisieren.

## **1.6 Schlussfolgerung**

In den hier präsentierten Studien konnte gezeigt werden, dass Omalizumab eine wirksame, schnelle und sichere Therapie bei der chronischen Urtikaria darstellt. Sowohl Krankheitsaktivität als auch Krankheitskontrolle werden unter der Therapie deutlich verbessert. Auch nach einer erneuten Therapieeinleitung bleibt die Wirksamkeit und Sicherheit unverändert gut. Ein negativer BHRA kann als möglicher prädiktiver Faktor für ein schnelles Ansprechen auf eine Therapie mit Omalizumab verwendet werden.

## Literaturverzeichnis

1. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(4):664-672.
2. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780-802.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, Canonica GW, Church MK, Craig T, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Katelaris CH, Kocaturk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Leslie TA, Magerl M, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, Metz M, Nast A, Nettis E, Oude-Elberink H, Rosumeck S, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Vestergaard C, Wedi B, Werner RN, Zhao Z, Maurer M. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-1414.
4. Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, Grabbe J, Hamelmann E, Hartmann K, Jakob T, Merk HF, Ollert M, Rueff F, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Voigtmann I, Wedi B, Maurer M. S3 guideline urticaria. Part 1: Classification and diagnosis of urticaria: German language version of the international S3-guideline. *Allergologie*. 2011;34(12):569-580.
5. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, Canonica GW, Church MK, Godse KV, Grattan CE, Greaves MW, Hide M, Kalogeromitros D, Kaplan AP, Saini SS, Zhu XJ, Zuberbier T. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-330.
6. Wedi B, Wieczorek D, Raap U, Kapp A. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(11):997-1007; quiz 1008-1009.
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M, European Academy of A, Clinical I, Global A, Asthma European N, European Dermatology F, World Allergy O. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-887.
8. Abajian M, Mlynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(4):281-287.
9. Staubach P, Groffik A. [Useful tools for documenting urticaria]. *Hautarzt*. 2013;64(9):650-655.
10. Mlynek A, Magerl M, Hanna M, Lhachimi S, Baiardini I, Canonica GW, Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Rogala B, Zalewska-Janowska A, Zuberbier T, Maurer M. The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy*. 2009;64(6):927-936.
11. Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):47-62.
12. Godse K, Rajagopalan M, Girdhar M, Kandhari S, Shah B, Chhajed PN, Tahiliani S, Shankar DS, Somani V, Zawar V. Position statement for the use of omalizumab in the management of chronic spontaneous urticaria in Indian patients. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(1):6-11.
13. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011;6(4):e14794.
14. Hatada Y, Kashiwakura J, Hayama K, Fujisawa D, Sasaki-Sakamoto T, Terui T, Ra C, Okayama Y. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161 Suppl 2:154-158.
15. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(6):777-787.
16. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol*. 1988;90(2):213-217.
17. 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):1599-1604.

18. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(3):443-450.
19. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):337-342.
20. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, Maurer M. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):876-882.
21. Staubach P, Vonend A, Burow G, Metz M, Magerl M, Maurer M. Patients with chronic urticaria exhibit increased rates of sensitisation to *Candida albicans*, but not to common moulds. *Mycoses*. 2009;52(4):334-338.
22. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*. 1983;119(8):636-640.
23. Abajian M, Maurer M, Schoepke N. [Chronic spontaneous urticaria: An autoimmune disease?]. *Hautarzt*. 2013;64(9):675-682; quiz 683-674.
24. Rueff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grubl A, Jung K, Klimek L, Musken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W, German Society for A, Clinical I. [Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology]. *Pneumologie*. 2011;65(8):484-495.
25. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*. 2009;64(9):1256-1268.
26. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008;63(6):777-780.
27. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-1192.
28. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, Martus P, Casale TB, Staubach P, Maurer M. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1365-1372, 1372 e1361-1366.
29. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, Braga M, Lombardi C, Fassio O, Canonica GW. 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):1073-1078.
30. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-1298.
31. Lennox RD, Leahy MJ. Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(2):142-146.
32. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, Church MK, Werner A, Maurer M. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci*. 2014;75(2):88-93.
33. Sanchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, Gonzalez-Aveledo L, Maurer M. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(6):964-971.
34. Ujiie H. IgE autoantibodies in bullous pemphigoid: supporting role, or leading player? *J Dermatol Sci*. 2015;78(1):5-10.
35. Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):218-230.
36. Metz M, Staubach P, Bauer A, Brehler R, Gericke J, Kangas M, Ashton-Chess J, Jarvis P, Georgiou P, Canvin J, Hillenbrand R, Erpenbeck VJ, Maurer M. Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FcepsilonRI-positive cells in the skin. *Theranostics*. 2017;7(5):1266-1276.
37. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(2):190-193.
38. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, Veith J, Kamath N, Staubach P, Jakob T, Stirling RG, Kuna P, Berger W, Maurer M, Rosen K. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):101-109.

39. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924-935.
40. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bulbul Baskan E, Bradley MS, Canvin J, Rahmaoui A, Georgiou P, Alpan O, Spector S, Rosen K. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(1):67-75.
41. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014;73(1):57-62.
42. Groffik A, Mitzel-Kaoukhov H, Magerl M, Maurer M, Staubach P. Omalizumab--an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2011;66(2):303-305.
43. Magerl M, Staubach P, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Metz M, Weller K, Maurer M. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):665-666.
44. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Brautigam M, Seyfried S, Brehler R, Grabbe J, Hunzelmann N, Jakob T, Jung A, Kleine-Tebbe J, Mempel M, Meurer M, Reich K, Rueff F, Schakel K, Sengupta K, Sieder C, Simon JC, Wedi B, Zuberbier T, Mahler V, Staubach P. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):202-209 e205.
45. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):288-290.
46. Ohanyan T, Schoepke N, Bolukbasi B, Metz M, Hawro T, Zuberbier T, Peveling-Oberhag A, Staubach P, Maurer M, Weller K. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1710-1713 e1711.
47. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, Falkencrone S, Brand J, Kromminga A, Hawro T, Church MK, Maurer M. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):1059-1061 e1051.
48. Wohlrab J. Pharmacokinetic characteristics of therapeutic antibodies. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(6):530-534.
49. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. 2018;282(1):232-247.
50. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1772-1781 e1771.
51. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol*. 2018;9:689.
52. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol*. 1986;114(5):583-590.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Tatevik Ohanyan, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Innovative Therapien und neue diagnostische Verfahren bei chronischer Urtikaria“, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

---

Unterschrift

## Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Tatevik Ohanyan hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: M.Metz, **T.Ohanyan**, MK.Church. M.Maurer: Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticarial: A retrospective clinical analysis. J Dermatol Sci, 2014 Jan; 73(1):57-62.

Beitrag im Einzelnen:

- Datenverwaltung: Fr. T. Ohanyan war alleinig für die Aktenbearbeitung, Datenbankerstellung und Dateneingabe sowie gemeinsam mit den Koautoren für die Zusammenfassung der Daten verantwortlich.
- Statistische Auswertung: Fr. T. Ohanyan hat gemeinsam mit zwei weiteren Koautoren die statistischen Berechnungen durchgeführt und war an der Erstellung aller Graphiken beteiligt.
- Kritische Revision des Manuskripts: Fr. T. Ohanyan war an der Überprüfung und Korrektur des erstellten Manuskripts beteiligt und hat die Korrekturen der Co-Autoren überarbeitet und in das finale Manuskript eingearbeitet.

Publikation 2: M.Metz, **T.Ohanyan**, MK.Church. M.Maurer: Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticarial. JAMA Dermatology, 2014 Mar;150(3):288-90

Beitrag im Einzelnen:

- Datenverwaltung: Fr. T. Ohanyan war alleinig für die Aktenbearbeitung, Datenbankerstellung und Dateneingabe sowie gemeinsam mit den Koautoren für die Zusammenfassung der Daten verantwortlich.
- Statistische Auswertung: Fr. T. Ohanyan hat gemeinsam mit zwei weiteren Co-Autoren die Überprüfung der statistischen Berechnung durchgeführt und war an der Erstellung aller Graphiken beteiligt.
- Kritische Revision des Manuskripts: Fr. T. Ohanyan war an der Überprüfung und Korrektur des erstellten Manuskripts beteiligt und hat die Korrekturen der Koautoren überarbeitet und in das finale Manuskript eingearbeitet.

Publikation 3: **T.Ohanyan**, N.Schoepke, B.Bolukbasi, M.Metz, T.Hawro, T.Zuberbier, A. Pevelig-Oberhag, P.Staubach, M.Maurer, K.Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test(UCT). J Allergy Clin Immunol 2017 Dec;140(6):1710-1713

Beitrag im Einzelnen:

- Studienplanung: Fr. T. Ohanyan war an der Projektplanung und Entwicklung der standardisierten Dateneingabebögen maßgeblich beteiligt.
- Patientenversorgung: Fr. T. Ohanyan hat deutlich über die Hälfte der Patienten des Projektes betreut.

- Datenverwaltung: Fr. T. Ohanyan erstellte die Datenbank des Projektes und führte Dateneingaben durch, neben der Führung der Patientenakten.
- Statistische Auswertung: Fr. T. Ohanyan war in Zusammenarbeit mit PD Dr. Karsten Weller an allen relevanten statistischen Auswertungen beteiligt.
- Kritische Revision des Manuskripts/Manuskripterstellung: Fr. T. Ohanyan war gemeinsam mit den Koautoren wesentlich an allen Phasen der Manuskripterstellung beteiligt: Erstellung des Manuskriptes, Einarbeitung der Kommentare der Koautoren vor Einreichung sowie nach Einreichung und Erhalt der Reviewerkommentare die Überarbeitung des Textes und Einarbeitung der Reviewerkommentare.

Publikation 4: J.Gericke, M.Metz, **T.Ohanyan**, K. Weller, S. Altrichter, PS. Skov, S. Falkencrone, J. Brand, A. Kromminga, T. Hawro, MK.Church, M.Maurer: Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticarial. J Allergy and Clin. Immunology. 2017 Mar;139(3):1059-1061;

Beitrag im Einzelnen:

- Studienplanung: Fr. T. Ohanyan war an der Studienplanung zusammen mit Dr. Janine Gericke und Prof. Martin Metz beteiligt.
- Probensammlung und -verwaltung: Fr. T. Ohanyan war maßgeblich an der Betreuung der Patienten und die Sammlung und Lagerung der Patientenproben beteiligt.
- Statistische Auswertung: Fr. T. Ohanyan war an der Überprüfung der statistischen Berechnung beteiligt und hat Herrn Prof. Metz bei der Erstellung der Graphiken unterstützt.
- Kritische Revision des Manuskripts: Fr. T. Ohanyan war an der Überprüfung und Korrektur des erstellten Manuskripts beteiligt.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

## **Druckexemplare der ausgewählten Publikationen:**

---

### **Publikation Nr 1:**

M.Metz, T.Ohanyan, MK.Church. M.Maurer: Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticarial: A retrospective clinical analysis. J Dermatol Sci, 2014 Jan; 73(1):57/62

<http://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.08.011>

**Publikation Nr 1:**

M.Metz, T.Ohanyan, MK.Church. M.Maurer: Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticarial: A retrospective clinical analysis. J Dermatol Sci, 2014 Jan; 73(1):57/62

<http://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.08.011>

**Publikation Nr 1:**

M.Metz, T.Ohanyan, MK.Church. M.Maurer: Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticarial: A retrospective clinical analysis. J Dermatol Sci, 2014 Jan; 73(1):57/62

<http://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.08.011>

**Publikation Nr 1:**

M.Metz, T.Ohanyan, MK.Church. M.Maurer: Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticarial: A retrospective clinical analysis. J Dermatol Sci, 2014 Jan; 73(1):57/62

<http://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.08.011>

**Publikation Nr 1:**

M.Metz, T.Ohanyan, MK.Church. M.Maurer: Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticarial: A retrospective clinical analysis. J Dermatol Sci, 2014 Jan; 73(1):57/62

<http://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.08.011>

**Publikation Nr 1:**

M.Metz, T.Ohanyan, MK.Church. M.Maurer: Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticarial: A retrospective clinical analysis. J Dermatol Sci, 2014 Jan; 73(1):57/62

<http://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.08.011>

**Publikation Nr 2:**

M.Metz, **T.Ohanyan**, MK.Church. M.Maurer: Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticarial. JAMA Dermatology, 2014 Mar;150(3):288-90

<http://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.8705>

**Publikation Nr 2:**

M.Metz, **T.Ohanyan**, MK.Church. M.Maurer: Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticarial. JAMA Dermatology, 2014 Mar;150(3):288-90

<http://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.8705>

**Publikation Nr 2:**

M.Metz, **T.Ohanyan**, MK.Church. M.Maurer: Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticarial. JAMA Dermatology, 2014 Mar;150(3):288-90

<http://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.8705>

**Publikation Nr 3:**

**T.Ohanyan**, N.Schoepke, B.Bolukbasi, M.Metz, T.Hawro, T.Zuberbier, A. Pevelig-Oberhag, P.Staubach, M.Maurer, K.Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test(UCT). J Allergy Clin Immunol 2017 Dec;140(6):1710-1713

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.050>

**Publikation Nr 3:**

**T.Ohanyan**, N.Schoepke, B.Bolukbasi, M.Metz, T.Hawro, T.Zuberbier, A. Pevelig-Oberhag, P.Staubach, M.Maurer, K.Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test(UCT). J Allergy Clin Immunol 2017 Dec;140(6):1710-1713

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.050>

**Publikation Nr 3:**

**T.Ohanyan**, N.Schoepke, B.Bolukbasi, M.Metz, T.Hawro, T.Zuberbier, A. Pevelig-Oberhag, P.Staubach, M.Maurer, K.Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test(UCT). J Allergy Clin Immunol 2017 Dec;140(6):1710-1713

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.050>

**Publikation Nr 3:**

**T.Ohanyan**, N.Schoepke, B.Bolukbasi, M.Metz, T.Hawro, T.Zuberbier, A. Pevelig-Oberhag, P.Staubach, M.Maurer, K.Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test(UCT). J Allergy Clin Immunol 2017 Dec;140(6):1710-1713

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.050>

**Publikation Nr 3:**

**T.Ohanyan**, N.Schoepke, B.Bolukbasi, M.Metz, T.Hawro, T.Zuberbier, A. Pevelig-Oberhag, P.Staubach, M.Maurer, K.Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test(UCT). J Allergy Clin Immunol 2017 Dec;140(6):1710-1713

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.050>

**Publikation Nr 3:**

**T.Ohanyan**, N.Schoepke, B.Bolukbasi, M.Metz, T.Hawro, T.Zuberbier, A. Pevelig-Oberhag, P.Staubach, M.Maurer, K.Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test(UCT). J Allergy Clin Immunol 2017 Dec;140(6):1710-1713

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.050>

**Publikation Nr 3:**

**T.Ohanyan**, N.Schoepke, B.Bolukbasi, M.Metz, T.Hawro, T.Zuberbier, A. Pevelig-Oberhag, P.Staubach, M.Maurer, K.Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test(UCT). J Allergy Clin Immunol 2017 Dec;140(6):1710-1713

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.050>

**Publikation Nr 3:**

**T.Ohanyan**, N.Schoepke, B.Bolukbasi, M.Metz, T.Hawro, T.Zuberbier, A. Pevelig-Oberhag, P.Staubach, M.Maurer, K.Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test(UCT). J Allergy Clin Immunol 2017 Dec;140(6):1710-1713

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.050>

**Publikation Nr 3:**

**T.Ohanyan**, N.Schoepke, B.Bolukbasi, M.Metz, T.Hawro, T.Zuberbier, A. Pevelig-Oberhag, P.Staubach, M.Maurer, K.Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test(UCT). J Allergy Clin Immunol 2017 Dec;140(6):1710-1713

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.050>

**Publikation Nr 3:**

**T.Ohanyan**, N.Schoepke, B.Bolukbasi, M.Metz, T.Hawro, T.Zuberbier, A. Pevelig-Oberhag, P.Staubach, M.Maurer, K.Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test(UCT). J Allergy Clin Immunol 2017 Dec;140(6):1710-1713

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.050>

**Publikation Nr 3:**

**T.Ohanyan**, N.Schoepke, B.Bolukbasi, M.Metz, T.Hawro, T.Zuberbier, A. Pevelig-Oberhag, P.Staubach, M.Maurer, K.Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test(UCT). J Allergy Clin Immunol 2017 Dec;140(6):1710-1713

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.050>

**Publikation Nr 3:**

**T.Ohanyan**, N.Schoepke, B.Bolukbasi, M.Metz, T.Hawro, T.Zuberbier, A. Pevelig-Oberhag, P.Staubach, M.Maurer, K.Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test(UCT). J Allergy Clin Immunol 2017 Dec;140(6):1710-1713

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.050>

**Publikation Nr 3:**

**T.Ohanyan**, N.Schoepke, B.Bolukbasi, M.Metz, T.Hawro, T.Zuberbier, A. Pevelig-Oberhag, P.Staubach, M.Maurer, K.Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test(UCT). J Allergy Clin Immunol 2017 Dec;140(6):1710-1713

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.050>

**Publikation Nr 3:**

**T.Ohanyan**, N.Schoepke, B.Bolukbasi, M.Metz, T.Hawro, T.Zuberbier, A. Pevelig-Oberhag, P.Staubach, M.Maurer, K.Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test(UCT). J Allergy Clin Immunol 2017 Dec;140(6):1710-1713

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.050>

**Publikation Nr 3:**

**T.Ohanyan**, N.Schoepke, B.Bolukbasi, M.Metz, T.Hawro, T.Zuberbier, A. Pevelig-Oberhag, P.Staubach, M.Maurer, K.Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test(UCT). J Allergy Clin Immunol 2017 Dec;140(6):1710-1713

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.050>

**Publikation Nr 4:**

J.Gericke, M.Metz, **T.Ohanyan**, K. Weller, S. Altrichter, PS. Skov, S. Falkencrone, J. Brand, A. Kromminga, T. Hawro, MK.Church, M.Maurer: Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticarial. J Allergy and Clin. Immunology. 2017 Mar;139(3):1059-1061;

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.047>

**Publikation Nr 4:**

J.Gericke, M.Metz, **T.Ohanyan**, K. Weller, S. Altrichter, PS. Skov, S. Falkencrone, J. Brand, A. Kromminga, T. Hawro, MK.Church, M.Maurer: Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticarial. J Allergy and Clin. Immunology. 2017 Mar;139(3):1059-1061;

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.047>

**Publikation Nr 4:**

J.Gericke, M.Metz, **T.Ohanyan**, K. Weller, S. Altrichter, PS. Skov, S. Falkencrone, J. Brand, A. Kromminga, T. Hawro, MK.Church, M.Maurer: Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticarial. J Allergy and Clin. Immunology. 2017 Mar;139(3):1059-1061;

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.047>

**Publikation Nr 4:**

J.Gericke, M.Metz, **T.Ohanyan**, K. Weller, S. Altrichter, PS. Skov, S. Falkencrone, J. Brand, A. Kromminga, T. Hawro, MK.Church, M.Maurer: Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticarial. J Allergy and Clin. Immunology. 2017 Mar;139(3):1059-1061;

<http://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.047>

## **Lebenslauf**

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

## **Lebenslauf**

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

## Komplette Publikationsliste:

### Veröffentlichungen in peer-reviewed Journals:

1. K. Weller, T. Ohanyan, T. Hawro, A. Ellrich, G. Sussman, J. Koplowitz, AM Gimenez-Arnau, A. Peveling-Oberhag, P. Staubach, M. Metz, M. Maurer: Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. *Allergy*. 2018 Aug 4. doi: 10.1111/all.13586.  
**IF:** unbekannt
2. H. Bonnekoh, T. Ohanyan, D. Lenze, K. Krause, M. Maurer, T. Zuberbier, F. Siebenhaar: Development of tripe palms and soles in a patient with long pre-existing systemic mastocytosis and newly developed non-small cell lung cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Apr;32(4):e151-e153.  
**IF:** unbekannt
3. T. Ohanyan, N. Schoepke, S. Eirefelt, G. Hoey, W. Koopmann, T. Hawro, M. Maurer, M. Metz: Role of Substance P and Its Receptor Neurokinin 1 in Chronic Prurigo: A Randomized, Proof-of-Concept, Controlled Trial with Topical Aprepitant. *Acta Derm Venereol*. 2018 Jan 12;98(1):26-31  
**IF:** unbekannt
4. T. Hawro, T. Ohanyan, N. Schoepke, M. Metz, A. Peveling-Oberhag, P. Staubach, M. Maurer, K. Weller: Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. *Allergy*. 2018 Jan;73(1):251-255.  
**IF:** unbekannt
5. T. Ohanyan, N. Schoepke, B. Bolukbasi, M. Metz, T. Hawro, T. Zuberbier, A. Peveling-Oberhag, P. Staubach, M. Maurer, K. Weller: Responsiveness and Minimal Important Difference of the Urticaria Control Test (UCT). *J Allergy Clin Immunol* 2017 Dec;140(6):1710-1713 **IF:** 13.258
6. T. Hawro, T. Ohanyan, N. Schoepke, M. Metz, A. Peveling-Oberhag, P. Staubach, M. Maurer, K. Weller: The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Nov 8. S2213-2198(17)30751-1. **IF:** 6.966
7. J. Gericke, M. Metz, T. Ohanyan, K. Weller, S. Altrichter, PS. Skov, S. Falkenchrone, J. Brand, A. Kromminga, T. Hawro, MK. Church, M. Maurer: Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticarial. *J Allergy and Clin. Immunology*. 2017 Mar;139(3):1059-1061; **IF:** 13.258
8. C. Krull, N. Schoepke, T. Ohanyan, M. Bracharczek, M. Maurer, B. Lange-Asschenfeldt, M. Metz: Increased angiogenesis and VEGF expression correlates with disease severity in prurigo patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug; 30(8): 1357-61  
**IF:** 3.528
9. J. Gericke, T. Ohanyan, MK. Church, M. Maurer, M. Metz: Omalizumab may not inhibit mast cell and basophil activation in vitro. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Sep 26; 29(9): 1832-6 **IF:** 2.826
10. M. Metz, T. Ohanyan, MK. Church, M. Maurer: Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticarial. *JAMA Dermatology*, 2014 Mar;150(3):288-90 **IF:** 4.426
11. M. Metz, T. Ohanyan, MK. Church, M. Maurer: Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticarial: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*, 2014 Jan; 73(1):57-62. **IF:** 3.419

## **Danksagung**

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Charité, die mir bei meiner Dissertation geholfen und diese ermöglicht haben. Dies gilt insbesondere für Prof. Dr. med. Martin Metz, mein Doktorvater und leitender Oberarzt der Klinik für Dermatologie, für die außergewöhnlich engagierte und motivierte Betreuung. Er brachte mir die Faszination des wissenschaftlichen Arbeitens nah und leitete mich in die methodologischen Grundlagen der Forschung ein. Er führte mich nicht nur an das Thema, sondern auch an die kritische Denkart heran.

Mein herzlicher Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Marcus Maurer, Leiter der Forschung der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die Möglichkeit diese Promotion in seiner Arbeitsgruppe absolvieren zu dürfen. Seine fachliche Anregungen und konstruktiven Impuls waren für mich von großer Bedeutung. Ich bin ihm sehr dankbar für die Förderung in meinem persönlichen und beruflichen Werdegang.

Zudem möchte ich mich bei meinen weiteren Kollegen Herrn PD. Karsten Weller, Prof. Martin Church und Dr. Janine Gericke bedanken für ihre tatkräftige Unterstützung und den motivierenden wissenschaftlichen Austausch. Ich möchte mich bei den Mitarbeitern der Mastzellen-Arbeitsgruppe für die kollegiale Zusammenarbeit und für die technische und praktische Hilfestellung bedanken. Ich wurde von der Arbeitsgruppe sehr herzlich aufgenommen.

Bei meiner Familie, meinen Lebensgefährten und Freunden möchte ich mich ausdrücklich bedanken, dass sie mich stets in meinen Bestrebungen ermutigt und unterstützt haben.