

**Aus dem**  
**Charité Centrum für Innere Medizin und Dermatologie CC 12**  
**Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Torsten Zuberbier**  
**Institut für Allergieforschung**  
**Direktor: Prof. Dr. med. Marcus Maurer**

## **Habilitationsschrift**

Pathomechanismen, klinisches Management und Therapie von mastzell-vermittelten  
Erkrankungen der Haut und deren Differentialdiagnosen

**zur Erlangung der Lehrbefähigung**  
**für das Fach Dermatologie und Venerologie**  
**vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät**  
**Charité - Universitätsmedizin Berlin**

von

Dr. med. Thomas Buttgereit

**Eingereicht: November 2023**

**Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Spranger**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>4</b>
1.1	Die Mastzelle – eine Zelle mit vielfältigen Funktionen im Immunsystem .....	4
1.2	Quaddeln (Urticae) – Definition und Charakteristika .....	4
1.3	Schwellungen (Angioödeme) – Definition und Charakteristika .....	5
1.4	Urtikaria .....	6
1.5	Differentialdiagnosen der chronischen spontanen Urtikaria .....	7
1.6	Hereditäres Angioödem .....	8
1.7	Anaphylaxie .....	10
1.8	Mastozytose .....	11
1.9	Mastzellaktivierungssyndrom .....	12
1.10	Instrumente zur Erfassung der Krankheitsaktivität, Krankheitskontrolle und krankheitsspezifischer Lebensqualität .....	13
1.11	Herausforderungen bei der Versorgung von Patient*innen mit mastzell-vermittelten Erkrankungen der Haut und deren Differentialdiagnosen im Praxisalltag .....	15
1.12	Wissenschaftliche Fragestellungen.....	17
<b>2</b>	<b>Eigene Arbeiten</b> .....	<b>19</b>
2.1	Die Hemmung von Komplex I der Atmungskette, aber nicht von Komplex III, dämpft die Degranulation und Zytokinsekretion humaner Hautmastzellen .....	19
2.2	Entwicklung und Validierung einer 7-Tage Version des Urtikaria-Kontrolltests (UCT) für Patient*innen mit chronischer Urtikaria – UCT7.....	34
2.3	Patient*innen mit chronischer spontaner Urtikaria die Quaddeln, Angioödeme oder beides haben, unterscheiden sich demografisch, klinisch und im Therapieansprechen – Ergebnisse von CURE .....	44
2.4	Das idiopathische Mastzellaktivierungssyndrom wird häufiger vermutet als diagnostiziert – eine prospektive Real-Life Studie .....	57
2.5	Wirksamkeit, Sicherheit und Verlängerung des Injektionsintervalls von Lanadelumab bei HAE: Eine Real-Life-Studie .....	68
<b>3</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>78</b>
3.1	Pathomechanistische Aspekte mastzell-vermittelter Erkrankungen der Haut und deren Differentialdiagnosen.....	78
3.2	Klinische Aspekte mastzell-vermittelter Erkrankungen der Haut und deren Differentialdiagnosen.....	79
3.3	Klinisches Management mastzell-vermittelter Erkrankungen der Haut und deren Differentialdiagnosen.....	82
3.4	Therapeutische Aspekte bei mastzell-vermittelten Erkrankungen der Haut und deren Differentialdiagnosen.....	87
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>92</b>
<b>5</b>	<b>Literaturangaben</b> .....	<b>93</b>
	<b>Danksagung</b> .....	<b>99</b>
	<b>Erklärung</b> .....	<b>100</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma and Immunology
AAE	Acquired Angioedema/erworbenes Angioödem
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AECT	Angioödem-Kontrolltest (Engl. Angioedema Control Test)
AE-QoL	Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit wiederkehrenden Schwellungen
C1INH	C1 Inhibitor
CD	Cluster of Differentiation
CIndU	Chronische induzierbare Urtikaria
CSU	Chronische spontane Urtikaria
CURE	Chronic Urticaria Registry/ Register für chronische Urtikaria
CU-Q2oL	Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit Chronischer Spontaner Urtikaria
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FcεRI	Hochaffiner IgE-Rezeptor
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (Engl: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
HAE	Hereditäres Angioödem (Engl.: Hereditary Angioedema)
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
MAS	Mastozytose-Aktivitäts-Score (Engl. Mastocytosis Activity Score)
MCAS	Mastzellaktivierungssyndrom (Engl.: Mast Cell Activation Syndrome)
MC-QoL	Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Mastozytose-Patienten
OCR	Sauerstoffverbrauchsrate (Engl.: Oxygen Consumption Rate)
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PROM	Patient Reported Outcome Measure
QoL	Lebensqualität (Engl.: Quality of Life)
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TPO	Thyreoperoxidase
UCT	Urtikaria-Kontrolltest (Engl.: Urticaria Control Test)

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Mastzelle – eine Zelle mit vielfältigen Funktionen im Immunsystem

Mastzellen sind in den Schleimhäuten und im Bindegewebe ansässige Zellen, die ein breites Spektrum an angeborenen und adaptiven Immunantworten steuern (1). Eine wichtige immunologische Funktion von Mastzellen stellt die Abwehr von Parasiten und Giften dar. (2, 3). Weiterhin sind Mastzellen hauptverantwortlich für Typ-1 allergische Reaktionen, bei denen meistens die Quervernetzung des hochaffinen IgE-Rezeptors  $Fc\epsilon RI$  durch vorgebundenes Immunglobulin (Ig) E und Allergenen zu einer Aktivierung der Mastzellen führt (4). Außerdem sind verschiedene IgE-unabhängige Mechanismen der Mastzellaktivierung beschrieben, z.B. über den MAS-related G-Protein gekoppelten Rezeptor, Toll-like Rezeptoren (TLR), Neuropeptide wie Substanz P oder durch eine direkte Komplementaktivierung (5, 6). Im Rahmen der Aktivierung von Mastzellen kommt es neben der unmittelbaren Ausschüttung von vorgeformten Granula (Degranulation) mit enthaltenem Histamin, Heparin, der Chymase und der Serinprotease Tryptase, auch zur Produktion und Sekretion von Leukotrienen, Prostaglandinen, Plättchen-aktivierendem Faktor (PAF), sowie diversen Zytokinen und Chemokinen. Die Aktivierung von Mastzellen kann Hautsymptome wie Pruritus, Quaddeln und/oder Angioödeme, aber auch (schwere) systemische Reaktionen zur Folge haben.

## 1.2 Quaddeln (Urticae) – Definition und Charakteristika

Quaddeln (lateinisch *urticae*, singular *urtica*) bezeichnen scharf begrenzte oberflächliche Schwellungen der Haut von unterschiedlicher Größe und Form, die meistens von einem Reflexerythem umgeben sind (**Abbildung 1A+B**) (7). Am häufigsten kommen Quaddeln bei dem dermatologischen Erkrankungsbild der Urtikaria (Nesselsucht) vor, wo sie ein juckendes oder manchmal brennendes Gefühl auf der Haut verursachen und gewöhnlich innerhalb von 30 Minuten bis 24 Stunden flüchtig sind. Neben der Urtikaria können Quaddeln auch als klinisches Zeichen von anderen mastzell-vermittelten Erkrankungsbildern der Haut vorkommen, z.B. häufig bei Typ-1-allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktionen (6), autoinflammatorischen Hauterkrankungen (8), dem Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) (9) oder bei der Mastozytose (10). Quaddeln können spontan auftreten oder durch spezifische Triggerfaktoren ausgelöst werden. Kommt es beispielsweise durch Scherkräfte auf der Haut zur Ausbildung von streifenförmigen Quaddeln, spricht man von einem urtikariellen Dermographismus (**Abbildung 1C**) (7).



**Abbildung 1:** A) Am Stamm zeigen sich multiple flüchtige Quaddeln. B) Detailaufnahme der Quaddeln C) Streifenförmige Quaddeln nach Einwirkung von Scherkräften auf der Haut (urtikarieller Dermographismus bei der Diagnose des symptomatischen Dermographismus). Institut für Allergieforschung, Charité – Universitätsmedizin Berlin.

### 1.3 Schwellungen (Angioödeme) – Definition und Charakteristika

Angioödeme sind definiert als paroxysmale, lokalisierte und selbstlimitierende Schwellungen des subkutanen und/oder submukösen Gewebes, die auf eine vorübergehende Erhöhung der Gefäßdurchlässigkeit zurückzuführen sind (11). Angioödeme können an unterschiedlichen Lokalisationen des Körpers auftreten, z.B. an den Augenlidern, Wangen und Lippen, an den Extremitäten, an der Zunge (**Abbildung 2A bis C**), im Genitalbereich, und bei einigen Formen auch intraabdominal und im Bereich der oberen Atemwege (z.B. Larynx). In den meisten Fällen sind Angioödeme mastzell-vermittelt, z.B. im Rahmen einer Urtikaria oder bei Typ-1 allergischen Reaktionen bzw. der Anaphylaxie. In selteneren Fällen ist das Auftreten von Angioödem durch den Mediator Bradykinin vermittelt. Mastzell-vermittelte Angioödeme und Bradykinin-vermittelte Angioödeme unterscheiden sich in mehreren Aspekten, z.B. in ihrer Dauer, Lokalisation, dem Alter des Erstauftretens und vor allem im Therapieansprechen (12, 13). Beispiele für Bradykinin-vermittelte Angioödeme sind das hereditäre Angioödem (HAE) durch C1 Inhibitor (C1INH)-Defizienz (HAE-C1INH), das erworbene Angioödem durch C1INH-Defizienz (AAE-C1INH) sowie einzelne Formen des sehr seltenen HAE mit normalem C1INH (7, 13, 14). Auch das ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Inhibitor induzierte Angioödem wird als Bradykinin-vermitteltes Angioödem gesehen (7, 14, 15).



**Abbildung 2:** A) Angioödem der Oberlippe B) Angioödem der Zunge C) Angioödem der rechten Hand. Institut für Allergieforschung, Charité - Universitätsmedizin Berlin.

#### 1.4 Urtikaria

Die Urtikaria, auch als „Nesselsucht“ bezeichnet, ist eine mastzell-vermittelte Erkrankung, die leitliniengemäß durch das Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödemen definiert ist (7). Das Erkrankungsbild wird in Abhängigkeit des Zeitraumes des Auftretens dieser Krankheitszeichen in die akute Urtikaria (weniger als 6 Wochen) und chronische Urtikaria (> 6 Wochen) eingeteilt. Weiterhin wird die chronische Urtikaria in eine spontan auftretende Form, d.h. die chronische spontane Urtikaria (CSU), und die chronische induzierbare Urtikaria (CIndU) unterteilt. Etwa 57% der Patient\*innen mit CSU haben wiederkehrende Quaddeln und Angioödeme, etwa 37% ausschließlich wiederkehrende Quaddeln und ca. 6% ausschließlich wiederkehrende Angioödeme (16). Bei der CIndU kommt es zum Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödemen auf der Haut durch einen spezifischen Trigger, z.B. durch Scherkräfte (symptomatischer Dermographismus), Kälte- bzw. Wärmeexposition (Kälteurtikaria bzw. Wärmerurtikaria) oder Druck (Druckurtikaria) (**Tabelle 1**). Etwa 20% der Patient\*innen mit CSU haben gleichzeitig eine CIndU (17, 18). In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass es sich bei den meisten Fällen der CSU um eine Autoimmunerkrankung handelt, bei der entweder IgE-Antikörper gegen Autoallergene (Autoimmunität Typ I, Autoallergie) oder IgG-Autoantikörper gegen IgE bzw. den FcεRI (Autoimmunität Typ IIb) gebildet werden (19). Hingegen ist die Pathogenese der einzelnen Formen der CIndU weniger gut verstanden.

Die internationale Leitlinie zur Behandlung der chronischen Urtikaria empfiehlt zur symptomatischen Behandlung ein schrittweises Vorgehen: Sollten Patient\*innen mit chronischer Urtikaria kein ausreichendes Ansprechen auf ein Antihistaminikum in der Standarddosierung zeigen, wird empfohlen, die tägliche Dosis auf die bis zu 4-fache Dosis zu erhöhen. Bei Nicht-Ansprechen auf die 4-fache Dosis wird die zusätzliche Therapie mit dem humanen IgE Antikörper Omalizumab 300mg in 4-wöchigen Injektionsintervallen empfohlen, dessen Dosis bei Bedarf erhöht bzw. das Injektionsintervall auch verkürzt werden kann. Sollten

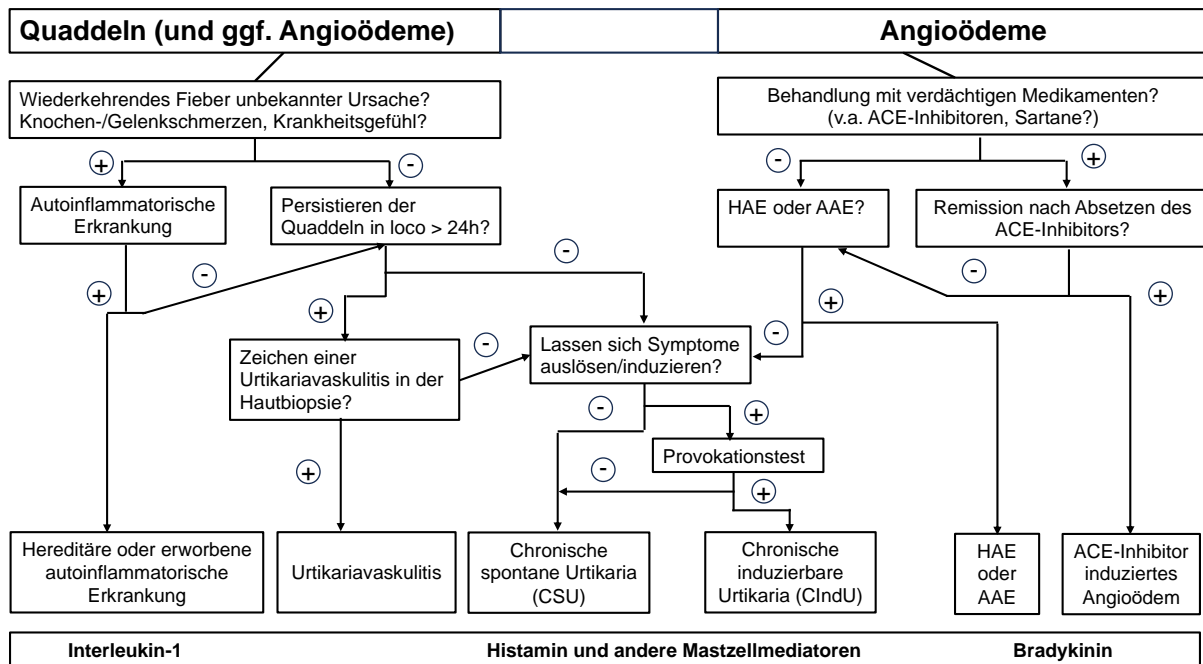
Patient\*innen auch kein Ansprechen auf Omalizumab zeigen, empfiehlt die Leitlinie eine off-label Therapie mit Ciclosporin (7, 20).

<b>Formen der chronischen Urtikaria (CU)</b>	
<b>Chronische spontane Urtikaria (CSU)</b> (Quaddeln und/oder Angioödeme treten spontan, ohne spezifischen Triggerfaktor bzw. Auslöser auf)	<b>Chronische induzierbare Urtikaria (CIndU)</b> (Quaddeln und/oder Angioödeme treten immer nach einem definitiven Auslöser auf)
	Symptomatischer Dermographismus Kälteurtikaria Verzögerte Druckurtikaria Solare Urtikaria Wärmeurtikaria Vibratorisches Angioödem Cholinergische Urtikaria Kontakturtikaria Aquagene Urtikaria

**Tabelle 1:** Einteilung der chronischen Urtikaria in die chronische spontane Urtikaria und chronische induzierbare Urtikaria (Tabelle adaptiert von der aktuell gültigen Version der Leitlinie Urtikaria (7, 20)).

### 1.5 Differentialdiagnosen der chronischen spontanen Urtikaria

Die häufigste Ursache für das spontane Auftreten von rezidivierenden Quaddeln und/oder Angioödemem über einen Zeitraum von mehr als 6 Wochen ist eine chronische spontane Urtikaria (CSU). Treten neben Quaddeln und Angioödemem auch systemische Beschwerden wie Fieber, Knochen- und Gelenkschmerzen und Krankheitsgefühl auf, so sollte differentialdiagnostisch an eine autoinflammatorische Erkrankung gedacht werden (**Abbildung 3**). Eine längere Dauer der Quaddeln (mehr als 24 Stunden) an derselben Lokalisation, eine Abheilung der Quaddeln mit Hyperpigmentierungen zusammen mit systemischen Beschwerden sprechen differentialdiagnostisch für eine Urtikariavaskulitis, die mittels Hautbiopsie gesichert wird (21). Lassen sich Quaddeln mittels eines spezifischen Triggers auslösen, besteht der Verdacht auf eine chronische induzierbare Urtikaria (CIndU). Die einzelnen CIndU Formen können mittels entsprechender Provokationstests bestätigt werden. Auch das hauptsächliche bzw. ausschließliche Auftreten von rezidivierenden Angioödemem ist in den meisten Fällen mastzell-vermittelt und ein Phänotyp der CSU. Allerdings sollten bei ausschließlichem Auftreten von wiederkehrenden Angioödemem differentialdiagnostisch seltenerer Formen von wiederkehrenden Angioödemem, wie das hereditäre Angioödem, das erworbene Angioödem durch C1 Inhibitor (C1INH) Defizienz oder das durch ACE-Inhibitoren induzierte Angioödem ausgeschlossen werden (7). Weitere mögliche Differentialdiagnosen der CSU sind ein Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS), allergische Typ-1 Reaktionen und eine Mastozytose (16, 22-24).



**Abbildung 3:** Differentialdiagnostisches Vorgehen bei Patient\*innen mit wiederkehrenden Quaddeln und/oder Angioödemem gemäß der aktuell gültigen Version der internationalen Leitlinie Urtikaria (7, 20). HAE, Hereditary Angioedema – hereditäres Angioödem. AAE, Acquired Angioedema – erworbenes Angioödem. ACE, Angiotensin Converting Enzyme.

## 1.6 Hereditäres Angioödem

Das hereditäre Angioödem (HAE) durch Defizienz des C1 Inhibitor (C1INH) stellt mit einer geschätzten Prävalenz von 1 : 50.000 eine seltene autosomal-dominant vererbte Erkrankung dar, die durch das wiederkehrende Auftreten von Angioödemem gekennzeichnet ist (25-28). Ursächlich für dieses Erkrankungsbild ist ein genetischer Defekt im SERPING1 Gen, der entweder zu erniedrigten Spiegeln von C1INH (HAE-C1INH-Typ 1, ca. 80% der Fälle) oder zu dessen eingeschränkter Funktionsfähigkeit (HAE-C1INH-Typ 2, ca. 20% der Fälle) führt (14). Der C1INH spielt eine wichtige Rolle im Komplement- und Kontaktsystem indem er sowohl Plasma-Kallikrein als auch Faktor XII inhibiert und somit verhindert, dass es zu einem Überschuss des vasoaktiven Peptids Bradykinin kommt. In sehr seltenen Fällen haben Patient\*innen ein HAE, bei dem der C1INH normwertig und normal ist (29). In den letzten Jahren konnten für dieses Erkrankungsbild ursächliche Mutationen beschrieben werden. In sehr wenigen Fällen bleibt die Ursache bzw. Mutation des HAE unbekannt (HAE-UNK) (30, 31). Kommt es im höheren Lebensalter zum Erstauftreten einer C1INH-Defizienz, liegt meistens kein HAE sondern ein erworbenes Angioödem durch C1INH-Defizienz (AAE-C1INH,



AAE = acquired angioedema) vor, welches mit lymphoproliferativen Erkrankungen assoziiert ist (32).

Aufgrund des dominanten Erbganges haben Patient\*innen mit HAE-C1INH häufig eine positive Familienanamnese, jedoch sind in bis zu 25% der Fälle Neumutationen verantwortlich (33-35). Kennzeichnend für das HAE sind u.a. die Erstmanifestation der Erkrankung im Kindesalter, das Fehlen von Quaddeln, das Nicht-Ansprechen der Angioödeme auf (hochdosierte) Antihistaminika, Kortikosteroide und Omalizumab sowie die Tatsache, dass - im Vergleich zur Urtikaria - charakteristischerweise schmerzhaft intraabdominale Angioödemattacken und in selteneren Fällen lebensbedrohliche Attacken der oberen Atemwege auftreten (12). Einige Patient\*innen mit HAE berichteten über bestimmte Prodromalzeichen einige Stunden vor dem Auftreten der Attacken. Dies können subjektive Symptome (z.B. Kribbeln, Stimmungsschwankungen, Abgeschlagenheit) oder objektivierbare Symptome wie beispielsweise ein charakteristischer Hautausschlag, das so genannte Erythema marginatum, sein (36). Das Erythema marginatum ist ein figuriertes Erythem, das klinisch Quaddeln ähnlich sein und von unerfahrenen Untersucher\*innen mit diesen verwechselt werden kann (37) (**Abbildung 4A+B**).

Die internationale HAE-Leitlinie empfiehlt als Bedarfstherapie zur Behandlung der Angioödemattacken den aus humanem Plasma gewonnenen oder rekombinant hergestellten C1INH sowie Icatibant, einen Bradykinin-Rezeptor-Antagonisten. Zur Langzeitprophylaxe stehen seit 2019 bzw. 2021 Lanadelumab, ein subkutan zu verabreichender humaner Antikörper gegen Plasma-Kallikrein, bzw. Berotralstat, ein oraler Kallikrein-Inhibitor neben dem aus humanem Plasma gewonnenem C1INH als wirksame Therapieoptionen zur Verfügung (14).



**Abbildung 4:** A) Erythema marginatum als Prodromalsymptom bei einem Patienten mit hereditärem Angioödem durch C1 Inhibitor-Defizienz (HAE-C1INH). B) Detailaufnahme des Erythema marginatum. Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung.

## 1.7 Anaphylaxie

Die Anaphylaxie stellt die schwerste Form der Typ-1-allergischen Soforttyp-Reaktion (nach Coombs und Gell) dar und ist potentiell lebensbedrohlich. Anaphylaktische Reaktionen werden in den meisten Fällen durch IgE-vermittelte immunologische Mechanismen ausgelöst, d.h. ein Allergen führt über die Bindung an IgE-Moleküle zu einer Quervernetzung von hochaffinen IgE-Rezeptoren auf Mastzellen und Basophilen und zur Ausschüttung von Histamin, Prostaglandinen, Leukotrienen, Tryptase, plättchenaktivierendem Faktor (PAF), Heparin, Proteasen, Serotonin und verschiedenen Zytokinen (6). Hingegen werden anaphylaktische Reaktionen, bei denen keine immunologische Typ-1 Sensibilisierung festgestellt werden kann, als „pseudo-allergische Reaktion“ bzw. als „nicht-immunologische Anaphylaxie“ bezeichnet. Hierbei werden verschiedene IgE-unabhängige Mechanismen der Aktivierung von Mastzellen diskutiert (Siehe Kapitel 1.1.). Zu den häufigsten Auslösern einer Anaphylaxie bei Erwachsenen zählen Insektengifte (52%), Arzneimittel (22%) und Nahrungsmittel (16%) (6) Hingegen sind bei Kindern Nahrungsmittel am häufigsten als Auslöser einer Anaphylaxie beschrieben, bei bis zu 60% aller Fälle, gefolgt von Insektengiften (22%) und Arzneimitteln (7%) (6). Anaphylaktische Reaktionen betreffen mehrere Organsysteme (Haut, Atemwege, Gastrointestinaltrakt und Herz-Kreislauf-System) und werden in vier Schweregrade nach Ring und Messer unterteilt (**Tabelle 2**) (6). Zu den Risikofaktoren für anaphylaktische Reaktionen zählen körperliche Belastung, Infektionen, psychischer Stress, die Einnahme von Beta-Blockern oder ACE-Inhibitoren, Alkohol, ein schlecht eingestelltes Asthma bronchiale, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, höheres Alter, männliches Geschlecht und ein hoher Grad der Sensibilisierung (38). Eine Mastozytose und eine erhöhte basale Serum-Tryptase sind Risikofaktoren für besonders schwer verlaufende Anaphylaxien (24, 39-41). Eine akute anaphylaktische Reaktion wird klinisch diagnostiziert und äußert sich meist durch das plötzliche Auftreten von Symptomen an der Haut (z.B. Juckreiz, Flush, Quaddeln und Angioödem) zusammen mit respiratorischen oder gastrointestinalen Symptomen oder einem plötzlichen Blutdruckabfall nach Kontakt mit einem bekannten Allergen oder einem anderen Anaphylaxie-Trigger.

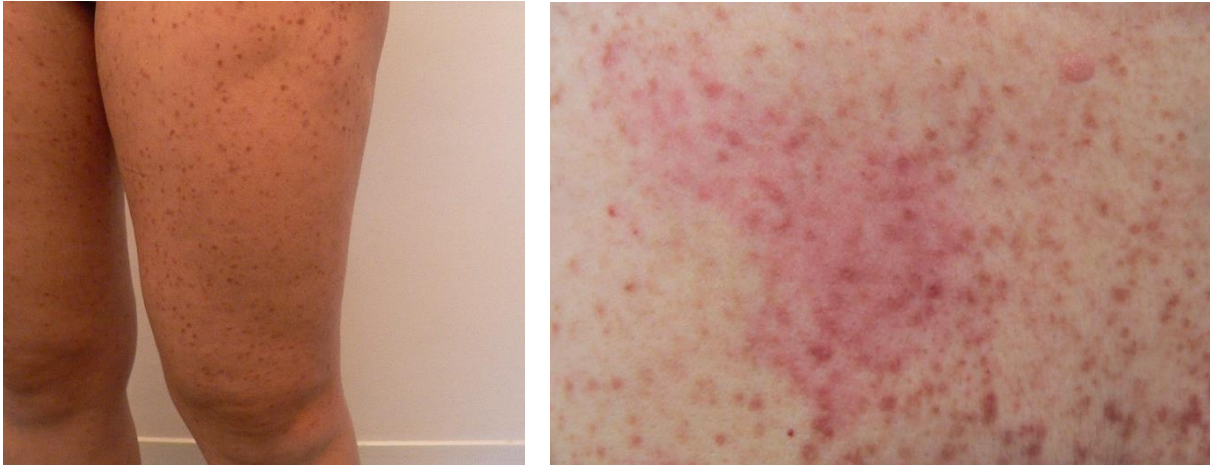
Grad	Haut- und subjektive Allgemeinsymptome	Gastrointestinaltrakt	Respirationstrakt	Herz-Kreislaufsystem
I	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem	-	-	-

II	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem	Nausea, Erbrechen	Krämpfe, Rhinorrhö, Heiserkeit, Dyspnoe	Tachykardie (Anstieg > 20/min) Hypotension (Abfall > 20 mmHg systolisch) Arrhythmie
III	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem	Erbrechen, Defäkation	Larynxödem, Bronchospasmus, Zyanose	Schock
IV	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem	Erbrechen	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

**Tabelle 2.** Schweregradeinteilung der Anaphylaxie, angepasst nach Ring und Messmer (6).

## 1.8 Mastozytose

Die systemische Mastozytose ist eine seltene Erkrankung, die durch eine klonale Vermehrung und Akkumulation von Mastzellen in verschiedenen Geweben des Körpers, hauptsächlich in der Haut und/oder im Knochenmark, gekennzeichnet ist (10, 42, 43). Klinische Symptome und Zeichen einer systemischen Mastozytose können Hautrötungen, Hautmanifestationen (z.B. Urticaria pigmentosa, **Abbildung 5A**), Bauchschmerzen/Krämpfe, Durchfall, Muskel-/Skelettschmerzen, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Depressionen sein, die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient\*innen haben (44, 45). Reibung an Hautmanifestationen der Mastozytose verursacht bei einigen Patient\*innen eine Quaddel (Darier-Zeichen, **Abbildung 5B**), die auf die Hautläsionen begrenzt ist. Patient\*innen mit systemischer Mastozytose weisen in der Regel eine erhöhte Serumtryptase (> 20 ng/mL) und multifokale, dichte Infiltrate von Mastzellen im Knochenmark oder anderen extrakutanen Organen auf (42, 43). Die häufigste Ursache für eine Mastozytose ist eine somatische Punktmutation im Codon 816V des KIT-Gens, wobei auch andere Mutationen beschrieben worden sind (43). Die indolente systemische Mastozytose stellt mit einer geschätzten Prävalenz von 9.4-13 pro 100.000 Einwohner in Europa die häufigste Form der systemischen Mastozytose dar (46-48).



**Abbildung 5:** A) Patientin mit indolenter systemischer Mastozytose und Hautmanifestation. B) Darier-Zeichen nach Reibung auf betroffenen Hautläsionen der Mastozytose. Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung

### 1.9 Mastzellaktivierungssyndrom

Die „American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology“ (AAAAI) definiert das Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) als ein Erkrankungsbild, welches durch spontan und episodisch auftretende Anzeichen und Symptome einer systemischen Anaphylaxie gekennzeichnet ist, die gleichzeitig mindestens zwei Organsysteme betreffen und auf die Ausschüttung von Mastzellmediatoren zurückzuführen sind (49). Entsprechend wurde sich in einem Experten-Konsens auf drei Kriterien geeinigt, die zur Diagnosestellung erfüllt sein müssen: Erstens, es liegen typische klinische Symptome einer Anaphylaxie mit Beteiligung von mindestens zwei Organsystemen zum Zeitpunkt des Beschwerdeschubes vor. Zweitens, es zeigt sich ein Anstieg des Serum-Tryptase-Spiegels um mindestens 2 ng/dl + 20% im Vergleich zum individuellen Basalwert (in Ruhe) gemessen innerhalb von 4 Stunden nach Beschwerdebeginn. Und drittens, es kommt zu einem Ansprechen der Symptome auf Medikamente, die die Aktivierung von Mastzellen, deren Mediatorausschüttung bzw. die Effekte ihrer ausgeschütteten Mediatoren hemmen. Alle drei Kriterien müssen erfüllt sein, um die Diagnose MCAS sichern zu können (22, 23). Definitionsgemäß wird zwischen primären, sekundären und idiopathischen Formen des MCAS unterschieden. Das primäre MCAS ist durch eine klonale Expansion von Mastzellen gekennzeichnet, z.B. aufgrund einer somatischen KIT D816V-Mutation und/oder einer aberranten CD25-Expression auf Mastzellen, d.h. im Rahmen einer systemischen Mastozytose (SM) bzw. eines monoklonalen MCAS (MMAS). Beim sekundären MCAS ist hauptsächlich ein IgE-abhängiger oder IgE-unabhängiger Mechanismus für die Auslösung der Beschwerden ursächlich, wohingegen beim idiopathischen MCAS weder eindeutige Triggerfaktoren noch KIT-mutierte Mastzellen als Ursache identifiziert werden können (49). Im Jahr 2020 hat eine Gruppe von Autoren einen

alternativen Konsens für das idiopathische MCAS veröffentlicht, der vor allem das Spektrum an möglichen klinischen Beschwerden erweitert und die Diagnosestellung hauptsächlich auf dem Vorhandensein von unspezifischen Symptomen basiert (50).

Zuletzt wurde eine deutliche Zunahme der Vorstellungen von Patient\*innen in allergologischen, immunologischen und/oder dermatologischen Zentren mit der Verdachtsdiagnose bzw. bereits gesicherter Diagnose eines idiopathischen MCAS festgestellt (51). Viele dieser Patient\*innen und teilweise auch ihre behandelnden Ärzte sind davon überzeugt, dass die bisher ungeklärten Beschwerden auf ein (idiopathisches) MCAS zurückzuführen sind, jedoch werden oder wurden gültige Diagnosekriterien nur selten angewandt (52). So bleibt unklar, wie hoch tatsächlich der Anteil an Patient\*innen ist, bei denen die Verdachtsdiagnose eines idiopathischen MCAS anhand der drei diagnostischen Kriterien bestätigt werden kann.

#### **1.10 Instrumente zur Erfassung der Krankheitsaktivität, Krankheitskontrolle und krankheitsspezifischer Lebensqualität**

Zur standardisierten Erfassung der Krankheitsaktivität, Krankheitskontrolle und der krankheitsbezogenen Einschränkung der Lebensqualität von mastzell-vermittelten Erkrankungen der Haut und deren Differentialdiagnosen wurden in den letzten Jahren einige patientenorientierte Messinstrumente, so genannte Patient Reported Outcome Measures (PROMs), entwickelt. Mittels PROMs kann die subjektiv eingeschätzte Krankheitssituation von Patient\*innen systematisch erfasst werden. Dies gibt behandelnden Ärzt\*innen Ansatzpunkte, um die Notwendigkeit für einen Therapiewechsel zu erkennen und Behandlungsentscheidungen zu rechtfertigen. PROMs für Patient\*innen mit rezidivierenden Angioödemen können bei allen Formen von Angioödemen, einschließlich mastzell-vermittelten Angioödemen, wie der chronischen Urtikaria, und Bradykinin-vermittelten Angioödemen, wie dem hereditären Angioödem durch C1INH-Defizienz, angewendet werden.

Die Krankheitsaktivität der Urtikaria wird bei Patient\*innen mit Quaddeln mit dem Urtikaria-Aktivitätsscore (UAS) erfasst (53). Der UAS basiert auf der täglichen Bewertung der Anzahl der Quaddeln und der Juckreizintensität auf einer Skala von jeweils 0-3 Punkten. Dementsprechend wird der wöchentliche UAS-Score (UAS7) als Summe der täglichen UAS-Scores (0-6 Punkte) für 7 Tage berechnet (Minimum 0 Punkte, Maximum 42 Punkte). Der Nachteil des UAS ist, dass die Aktivität von Angioödemen bei Patient\*innen mit chronischer Urtikaria nicht abgebildet wird. Für Patient\*innen mit chronischer Urtikaria mit Angioödemen, aber auch für Patient\*innen mit anderen Formen von rezidivierenden Angioödemen, ist der Angioödem-Aktivitätsscore vorgesehen, der aus 5 Fragen mit 4 Antwortmöglichkeiten (0-3) für jedes Item besteht. Die Mindestpunktzahl beträgt 0 und die Höchstpunktzahl 15 Punkte pro

Tag (54). Dementsprechend ergibt die minimale und maximale wöchentliche Punktzahl 0 bzw. 105 Punkte. Höhere Punktzahlen bedeuten eine höhere Krankheitsaktivität.

Bei der Mastozytose wird die Krankheitsaktivität mit dem Mastozytose-Aktivitätscore (MAS) erfasst, der prospektiv das Auftreten und den Schweregrad von Symptomen an 7 aufeinanderfolgenden Tagen bewertet (55). Der MAS besteht aus 17 Elementen aus 9 Bereichen. Die Gesamt- und Bereichs-Werte werden durch Summierung aller relevanten Elementwerte (0-4 Punkte) berechnet und linear auf einer 0-100 Punkte Skala transformiert, wobei höhere Werte eine höhere Belastung und Aktivität der Symptome bedeuten.

Zur Erfassung der Krankheitskontrolle von Patient\*innen mit chronischer Urtikaria wurde der Urtikaria-Kontrolltest (UCT) entwickelt, der aus 4 Fragen mit jeweils 5 Antwortmöglichkeiten besteht (bewertet mit jeweils 0-4 Punkten) (56). Die Fragen beziehen sich auf die körperlichen Symptome der Urtikaria, die Beeinträchtigung der krankheitsbezogenen Lebensqualität, die Wirksamkeit der Behandlung sowie die Kontrolle der Erkrankung während der letzten 4 Wochen. Bei einem Minimum von 0 Punkten (gar keine Krankheitskontrolle) und Maximum von 16 Punkten (vollständige Krankheitskontrolle) liegt der Schwellenwert für eine gut kontrollierte Erkrankung bei 12 Punkten. Bei Patient\*innen mit rezidivierenden Angioödemem wird der Angioödem-Kontrolltest (AECT) verwendet, der ebenfalls 4 Fragen (jeweils 0-4 Punkte) umfasst und zur Einschätzung der Krankheitskontrolle in den letzten 4 oder 12 Wochen dient (57, 58). Im Unterschied zum UCT liegt der Schwellenwert des AECT für eine gut kontrollierte Erkrankung bei 10 von 16 Punkten. Die Krankheitskontrolle von Patient\*innen mit Mastozytose kann mit dem Mastozytose-Kontrolltest (MCT) erfasst werden, der aus 5 Fragen (jeweils 0-4 Punkte) besteht und einen Schwellenwert von 13 Punkten für eine gut kontrollierte Erkrankung hat (44).

Die krankheitsbezogene Lebensqualität bei chronischer Urtikaria wird mit dem CU-Q2oL erfasst, einem validierten Fragebogen mit 23 Elementen, der verschiedene Bereiche abdeckt (Symptome, Freizeit, Konzentration, mentaler Zustand, Auswirkungen auf die Lebensaktivitäten, Schlaf, Aussehen und Grenzen). Der Gesamtwert wird auf 0-100 Punkte skaliert, wobei ein höherer Wert eine stärkere Beeinträchtigung der krankheitsbezogenen Lebensqualität anzeigt (59). Hingegen bewertet der AE-QoL die Lebensqualität von Patient\*innen mit rezidivierenden Angioödemem (60). Er umfasst 17 Fragen (0-4 Punkte je Antwort) und hat vier Bereiche (Funktionsfähigkeit, Müdigkeit/Stimmung, Ängste/Scham und Ernährung). Dementsprechend liegt die Mindest- und Höchstpunktzahl bei 0 bzw. 68 Punkten. Der MC-QoL ist ein validierter 27-teiliger Fragebogen für erwachsene Patient\*innen mit kutaner oder indolenter systemischer Mastozytose der retrospektiv die Beeinträchtigung der Lebensqualität in den letzten 2 Wochen in vier Domänen (Symptome, Emotionen, soziales Leben/Funktionieren und Haut) bewertet. Jedes Element wird von 0-4 Punkten bewertet, die

Einzelwerte addiert und linear auf 0 bis 100 Punkte transformiert (44). Höhere Werte sprechen für eine stärkere Beeinträchtigung der krankheitsbezogenen Lebensqualität.

### **1.11 Herausforderungen bei der Versorgung von Patient\*innen mit mastzell-vermittelten Erkrankungen der Haut und deren Differentialdiagnosen im Praxisalltag**

Wichtige Erkenntnisse in der Grundlagenforschung sowie die Etablierung von evidenzbasierten Leitlinien und Konsens-Empfehlungen zum Management und der Therapie von mastzell-vermittelten Erkrankungen wie der chronischen Urtikaria und des Mastzellaktivierungssyndroms, aber auch wichtiger Differentialdiagnosen wie des hereditären oder erworbenen Angioödems durch C1 Inhibitor Mangel, haben in den letzten Jahren die Behandlungsmöglichkeiten von betroffenen Patient\*innen deutlich verbessert. Eine wichtige Grundlage hierfür war es, die Pathomechanismen dieser Erkrankungen näher zu verstehen, um das Auftreten von Quaddeln, Pruritus und Angioödem besser kontrollieren und behandeln zu können. Aus Beobachtungen aus dem klinischen Alltag und aktuellen Forschungsergebnissen geht hervor, dass nicht alle Patient\*innen mit chronischer spontaner Urtikaria, Mastzellaktivierungssyndrom und hereditärem Angioödem richtig diagnostiziert und leitliniengerecht behandelt werden. Daher besteht auf diesem Gebiet im Bereich der Grundlagenforschung sowie der klinisch-translationalen Forschung weiterhin ein großer Forschungsbedarf.

Die Mechanismen der Mastzellaktivierung sowie die Symptomatik mastzell-vermittelter Hautreaktionen in Form von Quaddeln, Pruritus und Angioödem sind seit mehreren Jahren gut erforscht, jedoch ist sehr wenig über den Energiemetabolismus und insbesondere über die Rolle der mitochondrialen Atmung während der Aktivierung von Hautmastzellen bekannt (61). Ein tieferes Verständnis in diesem Bereich könnte nicht nur dazu beitragen, einen umfassenderen Einblick in die Pathogenese der Krankheitszeichen zu erlangen, sondern auch die Entwicklung von weiteren Therapieansätzen vorantreiben, um schlussendlich die Krankheitskontrolle der Patient\*innen weiter zu verbessern.

Eine vollständige Krankheitskontrolle, in anderen Worten, die Verhinderung des Auftretens wiederkehrender mastzell-vermittelter Symptome wie Quaddeln und Angioödem, stellt eine zentrale Zielstellung bei der aktuellen Behandlung verschiedener Formen der chronischen Urtikaria, aber auch des hereditären Angioödems (HAE), dar (7, 14). Hierzu existieren bereits mit dem Urtikaria-Kontrolltest (UCT) und dem Angioödem-Kontrolltest (AECT) zwei Messinstrumente, die die Symptomkontrolle von Patient\*innen mit Quaddeln und Angioödem bzw. ausschließlich Angioödem retrospektiv über einen Zeitraum von 4 Wochen (für den AECT ist auch eine 12 Wochen Version validiert) erfassen (56, 57). Durch

die Entwicklung neuer Therapieoptionen im Bereich der chronischen Urtikaria mit möglicherweise noch schnellerem Wirkungseintritt (62) wird nicht nur in klinischen Studien, sondern auch im klinischen Alltag ein validiertes Instrument benötigt, welches die Symptomkontrolle über einen wesentlich kürzeren Zeitraum, z.B. über 7 Tage, retrospektiv erfasst.

Im Allgemeinen hat das Verständnis der autoimmunen Pathogenese der chronischen Urtikaria, insbesondere der chronischen spontanen Urtikaria (CSU), in den letzten Jahren deutlich zugenommen (19, 63). Weiterhin bleibt jedoch ungeklärt, warum jeweils ein großer Teil der Patient\*innen alleinig wiederkehrende Quaddeln sowie Quaddeln und Angioödeme entwickelt, und nur ein geringer Teil alleinig wiederkehrende Angioödeme (63). Vielmehr ist unzureichend erforscht, wie sich CSU Patient\*innen mit diesen drei Phänotypen in ihren demografischen Daten, klinischen Beschwerden sowie im Ansprechen auf leitliniengerechte Therapieoptionen voneinander unterscheiden.

Kommt es neben dem plötzlichen Auftreten von Quaddeln und Angioödemem auch gleichzeitig zu systemischen Beschwerden in mindestens einem weiteren Organsystem, z.B. dem Gastrointestinaltrakt, respiratorischen Trakt oder Herz-Kreislaufsystem, so sollte differentialdiagnostisch neben einer chronischen Urtikaria vor allem an eine Anaphylaxie bzw. an ein Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) gedacht werden. In den vergangenen Jahren hat die Verdachtsdiagnose MCAS bei Patient\*innen, aber auch bei Ärzt\*innen aus unterschiedlichen Fachrichtungen deutlich zugenommen, jedoch werden erfahrungsgemäß nur sehr selten die drei konsentierten Diagnosekriterien eines MCAS angewandt (52). Das Vorhandensein eines praktisch-umsetzbaren ambulanten Abklärungsprogramms, das Patient\*innen mit der Verdachtsdiagnose MCAS auf diese drei Kriterien systematisch überprüft und Differentialdiagnosen ausschließt, würde entscheidend dazu beitragen, wichtige Forschungsfragen zu beantworten. So ist bislang unbekannt, bei welchem Anteil der Patient\*innen mit der gestellten Verdachtsdiagnose eines MCAS die Diagnose unter Anwendung der Konsens-Kriterien bestätigt werden kann. Weiterhin könnte untersucht werden, wie hoch der Anteil an Patient\*innen mit dem Verdacht auf MCAS ist, die über bekannte mastzell-vermittelte Symptome der Haut wie Quaddeln, Juckreiz und Angioödeme berichten und bei wie vielen Patient\*innen eine chronische Urtikaria, Mastozytose oder seltene Formen von Angioödemem, wie das hereditäre Angioödem durch C1INH-Defizienz (HAE-C1INH), gesichert werden können.

Die häufigste Ursache für wiederkehrende Angioödeme stellen mastzell-vermittelte Angioödeme, z.B. im Rahmen einer CSU, dar (12, 30). Bei isoliert auftretenden wiederkehrenden Angioödemem und entsprechendem klinischen Verdacht sollte ein hereditäres bzw. erworbenes Angioödem durch C1INH Mangel (HAE-C1INH bzw. AAE-C1INH) differentialdiagnostisch diskutiert und gegebenenfalls ausgeschlossen werden (7, 14).



Insbesondere beim HAE-C1INH hat sich das Therapiespektrum in den letzten Jahren durch die Einführung neuer Therapiemöglichkeiten für die Langzeitprophylaxe von Angioödem-Attacken bedeutend verändert. Mit Lanadelumab wurde im Jahr 2019 in Deutschland erstmals ein Kallikrein-Inhibitor zur Langzeitprophylaxe des HAE zugelassen, der mit mindestens zwei Wochen im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen das längste Therapieintervall hat. Das Präparat zeigte in Placebo-kontrollierten klinischen Studien hohe Wirksamkeit bei einem ausgezeichneten Nebenwirkungsprofil (64, 65). Wenige Jahre nach der Zulassung ist über die Effektivität und Sicherheit dieses Präparats bei Patient\*innen mit HAE-C1INH (aber auch bei Patient\*innen mit AAE-C1INH) im Praxisalltag, d.h. „im echten Leben“, wenig bekannt. Zudem ist unklar, wie Patient\*innen im Falle vollständiger Krankheitskontrolle unter der Therapie das ursprüngliche Injektionsintervall (alle 2 Wochen) weiter steigern können.

### **1.12 Wissenschaftliche Fragestellungen**

Aus den beschriebenen diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen mastzell-vermittelter Erkrankungen der Haut, insbesondere der chronischen spontanen Urtikaria und dem Mastzellaktivierungssyndrom, aber auch differentialdiagnostisch relevanten selteneren Formen von rezidivierenden Angioödem, wie dem hereditären oder erworbenen Angioödem durch C1INH-Defizienz, ergeben sich viele verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen, wobei einzelne in der vorliegenden Schrift bearbeitet werden. Zielstellung ist es, neue Erkenntnisse zu Pathomechanismen, klinischen Charakteristika und Strategien zum Management und der Therapie von mastzell-vermittelten Erkrankungen der Haut und deren Differentialdiagnosen zu erlangen, um schlussendlich die Therapie und Versorgung von Patient\*innen mit diesen Krankheitsbildern zu verbessern.

In der vorliegenden Arbeit wird die Rolle der mitochondrialen Atmung für den Energiemetabolismus von menschlichen Hautmastzellen näher untersucht (**Publikation 1**) (66). So wird insbesondere der Fragestellung nachgegangen, wie sich eine gezielte Inhibition einzelner Komplexe der mitochondrialen Atmungskette auf die Fähigkeit zur Degranulation und Zytokinproduktion von Hautmastzellen auswirkt. Weiterhin wird ein patientenorientiertes Messinstrument (Patient Reported Outcome Measure, PROM) entwickelt und validiert, welches zur Beurteilung der Krankheitskontrolle der häufigen mastzell-vermittelten Erkrankung der Haut - der chronischen Urtikaria - über einen kurzen Erinnerungszeitraum von 7 Tagen Anwendung finden soll (**Publikation 2**) (67). Im Bereich der praxisnahen Forschung werden mit Hilfe eines globalen Registers Daten von Patient\*innen mit chronischer spontaner Urtikaria ausgewertet, die entweder wiederkehrende Quaddeln, Angioödeme oder beides (Quaddeln und Angioödeme) haben. Mit dieser Arbeit soll die Frage beantwortet werden, inwiefern sich Patient\*innen mit diesen drei Phänotypen der chronischen spontanen Urtikaria

hinsichtlich ihrer Demografie, Komorbiditäten, klinischen Zeichen und ihres Therapieansprechens gleichen bzw. unterscheiden. **(Publikation 3)** (68). Zudem wird in der vorliegenden Arbeit ein ambulantes Abklärungsprogramm für Patient\*innen mit Verdacht auf idiopathisches Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) entwickelt, das nicht nur Patient\*innen auf die drei Diagnosekriterien überprüft, sondern auch Unterstützung bei der Differentialdiagnostik gibt **(Publikation 4)** (69). Neben der Charakterisierung der eingeschlossenen Patientenpopulation sollen die Ergebnisse der Arbeit Erkenntnisse zur Umsetzbarkeit der Diagnosekriterien im Praxisalltag, der Häufigkeit der Diagnosesicherung eines MCAS sowie anderer Differentialdiagnosen einschließlich der chronischen Urtikaria und des hereditären Angioödems durch C1INH-Defizienz liefern. Schließlich wird für den Kallikrein-Inhibitor Lanadelumab neben der Untersuchung der Therapieeffektivität im Praxisalltag gleichzeitig ein Konzept zur Verlängerung des Injektionsintervalls für Patient\*innen mit rezidivierenden Angioödemem durch C1INH-Defizienz vorgestellt und in seiner Effektivität überprüft **(Publikation 5)** (70). Die Arbeiten werden nachfolgend vorgestellt und anschließend kritisch untereinander sowie im Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Fachliteratur diskutiert.

## 2 Eigene Arbeiten

### 2.1 Die Hemmung von Komplex I der Atmungskette, aber nicht von Komplex III, dämpft die Degranulation und Zytokinsekretion humaner Hautmastzellen

Pruritus, Quaddeln und/oder Angioödeme sind in den meisten Fällen klinische Symptome und Krankheitszeichen, die nach der Aktivierung von Hautmastzellen auftreten. Während aktuelle Forschungsanstrengungen auf die Untersuchung von weiteren Mechanismen und Signalwegen der IgE bzw. nicht-IgE vermittelten Aktivierung von Mastzellen abzielen, gibt es nur wenige Untersuchungen zum Energiemetabolismus von humanen Hautmastzellen in Ruhe und während ihrer Aktivierung (61). Ein tieferer Einblick in die Mechanismen der mitochondrialen Atmung würde nicht nur einen Beitrag zu einem besseren Verständnis der distinkten kutanen Symptome nach der Aktivierung von Hautmastzellen leisten, sondern auch potentielle neue Ansatzpunkte für therapeutische Optionen aufzeigen (71). In der vorliegenden Schrift wurde in vitro der Energiemetabolismus von primären humanen Hautmastzellen unter metabolisch-eingeschränkten Bedingungen untersucht, um die Bedeutung und Hierarchie der einzelnen Immunfunktionen näher analysieren zu können (66).

Der nachfolgende Text entspricht der deutschen Übersetzung des Abstracts der Originalarbeit (66).

*„**Abstract:** Die Mechanismen der Degranulation von Mastzellen (MC) und der Mastzellbedingten Hautsymptome sind gut beschrieben. Im Gegensatz dazu fehlen Daten über die Rolle der mitochondrialen Atmung für die Immunfunktionen humaner Hautmastzellen. Mit einem Metabolic Flux Analyzer wurde die Sauerstoffverbrauchsrate (Oxygen Consumption Rate, OCR) in primären humanen Hautmastzellen während der IgE-vermittelten Aktivierung in Abwesenheit von Glukose untersucht. Weiterhin wurden die Auswirkungen der Hemmung des mitochondrialen Komplexes I (durch Rotenon A) und III (durch Myxothiazol) auf die Degranulation und die Zytokinsekretion (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF- und GM-CSF) mit dem Hexosaminidase-Freisetzungssassay und dem Multiplex-ELISA untersucht. Die IgE-vermittelte Aktivierung führte zu einem raschen Anstieg der mitochondrialen OCR und der extrazellulären Ansäuerung; der Beitrag des nicht-mitochondrialen Sauerstoffverbrauchs blieb bei niedrigeren Werten unverändert. Sowohl Myxothiazol als auch Rotenon A verringerten die OCR, die mitochondrialen Parameter und die extrazelluläre Übersäuerung; Myxothiazol hatte jedoch keinen Einfluss auf die Degranulation und die Zytokinsekretion. Im Gegensatz dazu wurde die Degranulation und die Sekretion von IL-6, IL-13, TNF und GM-CSF durch Rotenon A reduziert,*

*während die Sekretion von IL-4 und IL-5 nicht signifikant beeinflusst wurde. Die Inhibitoren hatten keinen Einfluss auf die Lebensfähigkeit der Zellen. Unsere Ergebnisse unterstreichen die wichtige Rolle, die die mitochondriale Atmung in primären humanen Hautmastzellen spielt, und lassen den Schluss auf eine Hierarchie ihrer Effektor-Funktionen zu. Medikamente, die auf spezifische Wege in Mitochondrien abzielen, könnten zukünftige Optionen zur Kontrolle von mastzell-vermittelten Hautsymptomen darstellen.“*

Übersetzung des Autors

**Publikation 1: Buttgerit T, Pfeiffenberger M, Frischbutter S, Krauß PL, Chen Y, Maurer M, Buttgerit F, Gaber T. Inhibition of Complex I of the Respiratory Chain, but Not Complex III, Attenuates Degranulation and Cytokine Secretion in Human Skin Mast Cells. Int J Mol Sci. 2022 Sep 30;23(19):11591. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231911591>. PMID: 36232895; PMCID: PMC9570238.**































## 2.2 Entwicklung und Validierung einer 7-Tage Version des Urtikaria-Kontrolltests (UCT) für Patient\*innen mit chronischer Urtikaria – UCT7

Beim Management von mastzell-vermittelten Erkrankungen der Haut und deren Differentialdiagnosen (einschließlich des hereditären Angioödems) im klinischen Alltag nimmt das Erreichen einer vollständigen Krankheitskontrolle eine zentrale Rolle ein (7, 14, 72). Zur Überprüfung dieses Therapieziels wurden u.a. für die chronische Urtikaria und rezidivierende Angioödeme krankheitsspezifische und patientenzentrierte Messinstrumente entwickelt, so genannte Patient Reported Outcome Measures (PROMs) (56, 57). Mit dem Urtikaria-Kontrolltest (UCT) steht für die Bestimmung der Krankheitskontrolle bei chronischer Urtikaria seit einigen Jahren ein sehr praktisches Instrument zur Verfügung. Neben vielen Vorteilen hat der UCT auch einige Limitationen. So kann insbesondere der recht lange Erinnerungszeitraum von 4 Wochen zu einer Verzerrung der Erinnerung von Patient\*innen führen. Zudem eignet sich der UCT nicht zur Untersuchung von schnellen Veränderungen in der Krankheitskontrolle, z.B. durch Medikamente mit raschem Wirkungseintritt in klinischen Studien und im klinischen Alltag. Aus diesen Gründen wurde ein UCT mit einem kürzeren Erinnerungszeitraum von 7 Tagen (UCT7) entwickelt und an einer großen Population mit 152 Patient\*innen mit verschiedenen Formen der chronischen Urtikaria (spontan und induziert) validiert (67).

Der nachfolgende Text entspricht der deutschen Übersetzung des Abstracts der Originalarbeit (67).

*„**Hintergrund:** Der Urtikaria-Kontrolltest (UCT) ist ein gut etabliertes, sehr einfach zu handhabendes und sich aus 4 Elementen berechnendes Instrument der patientenberichteten Ergebnismessung zur Beurteilung der Kontrolle der chronischen Urtikaria während der letzten 4 Wochen. Klinische Studien und Praxis könnten von einer UCT-Version mit einem kürzeren Beurteilungszeitraum profitieren, die jedoch bisher nicht existiert.*

***Ziel:** Wir haben versucht, eine UCT-Version mit einem 7-tägigen Erinnerungszeitraum zu entwickeln und zu validieren, den UCT7.*

***Methoden:** Der UCT7 wurde auf der Grundlage des UCT entwickelt und bei 152 Patient\*innen mit chronischer Urtikaria (spontan: n = 101, induzierbar: n = 51) auf seine Zuverlässigkeit, Validität und Screening-Genauigkeit sowie die klinimetrischen Eigenschaften, d. h. den Grenzwert für eine gut kontrollierte Erkrankung und den minimalen klinisch wichtigen Unterschied untersucht.*

**Ergebnisse:** Der UCT7 zeigte eine ausgezeichnete interne Konsistenz-Zuverlässigkeit mit einem Cronbach-alpha-Wert von 0,91 sowie eine hohe Test-Retest-Zuverlässigkeit mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten von 0,83. Die konvergente Validität war hoch und korrelierte stark mit der Krankheitskontrolle, der Häufigkeit von Quaddeln und Angioödemen und urtikariabezogener Beeinträchtigung der Lebensqualität. Der UCT7 zeigte eine ausgezeichnete Sensitivität für Veränderungen; allerdings korrelierten Veränderungen der Angioödem-Aktivität und -Auswirkungen nicht gut mit Veränderungen im UCT7. Auf der Grundlage einer Analyse der Empfänger-Operationskurve, dem Anteil der korrekt klassifizierten Patient\*innen und der Einschätzung der Patient\*innen zur Wirksamkeit der Behandlung empfehlen wir einen Schwellenwert von 12 Punkten zur Identifizierung von Patient\*innen mit gut kontrollierter Erkrankung. Der minimale klinisch-relevante Unterschied des UCT7 für eine Verbesserung wurde auf 2 Punkte geschätzt.

**Schlussfolgerung:** Der UCT7 ist eine validierte 7-Tage-Version des UCT. Er ist ideal für die Beurteilung der Krankheitskontrolle in kurzen Abständen bei Patient\*innen mit chronischer Urtikaria in klinischen Studien und in der Praxis.“

Übersetzung des Autors

**Publikation 2.** Buttgerit T, Salameh P, Sydorenko O, Zuberbier T, Metz M, Weller K, Maurer M. The 7-day recall period version of the Urticaria Control Test-UCT7. J Allergy Clin Immunol. 2023 May 18:S0091-6749(23)00604-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.03.034>. Epub ahead of print. PMID: 37210040.



















### **2.3 Patient\*innen mit chronischer spontaner Urtikaria die Quaddeln, Angioödeme oder beides haben, unterscheiden sich demografisch, klinisch und im Therapieansprechen – Ergebnisse von CURE**

Um das Erkrankungsbild der chronischen Urtikaria besser zu verstehen und auch das Management und die Therapie von Patient\*innen zu verbessern, wurde im Jahr 2014 das Register für Chronische Urtikaria (CURE) gegründet (73). CURE ist ein webbasiertes, internationales, von Forschern initiiertes, zeitlich unbefristetes Register, das von den akademischen und wissenschaftlichen Interessen seiner Teilnehmer geleitet wird und Daten zu Patient\*innen weltweit mit chronischer spontaner Urtikaria (CSU) und chronischer induzierbarer Urtikaria (CIndU) enthält. Hierzu zählen u.a. Daten zu Demographie, Krankheitsdauer, Krankheitszeichen, Krankheitsverlauf, Komorbiditäten, Auslösefaktoren sowie Therapieansprechen. In der vorliegenden Schrift wurde mittels der CURE-Daten erstmals anhand einer großen Population von Patient\*innen mit CSU (3698 Patient\*innen zum Zeitpunkt des Stichtages 1. September 2022) der Fragestellung nachgegangen, inwiefern sich Patient\*innen mit alleinig wiederkehrenden Quaddeln von Patient\*innen mit wiederkehrenden Quaddeln und Angioödemen bzw. von Patient\*innen mit alleinig wiederkehrenden Angioödemen klinisch unterscheiden. Die Auswertung der Daten zeigt, dass die drei CSU-Phänotypen sowohl viele Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede aufweisen. Zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse der Arbeit die Auffassung, dass die CSU als eine Krankheit betrachtet und behandelt werden sollte, so wie es in der globalen Urtikaria-Leitlinie empfohlen ist (68).

Der nachfolgende Text entspricht der deutschen Übersetzung des Abstracts der Originalarbeit (68).

*„**Hintergrund:** Bei Patient\*innen mit chronischer spontaner Urtikaria (CSU) treten Quaddeln, Angioödeme oder beides über einen Zeitraum von mehr als 6 Wochen auf. Die klinischen Unterschiede zwischen Patient\*innen mit alleinigen Quaddeln (W), alleinigen Angioödemen (AE) und Quaddeln und Angioödemen (W+AE) sind noch nicht vollständig geklärt.*

***Ziel:** Zielstellung dieser Arbeit war es W-, AE- und W+AE CSU-Patient\*innen hinsichtlich ihrer Demografie, Krankheitsmerkmale, Komorbiditäten, Krankheitslast und in ihrem Therapieansprechen zu vergleichen.*

***Methoden:** Es wurden Daten von 3.698 CSU-Patient\*innen aus dem laufenden, prospektiven, internationalen, multizentrischen Beobachtungsregister für chronische Urtikaria (CURE; Stichtag: September 2022) analysiert.*

**Ergebnisse:** Von allen CSU-Patient\*innen hatten 59 %, 36 % bzw. 5 % W+AE, W bzw. AE. W+AE-Patient\*innen wiesen im Vergleich zu W- und AE-Patient\*innen das niedrigste Männer/Frauen-Verhältnis (0,33), höhere Raten von psychiatrischen Begleiterkrankungen (17 % vs. 11 % vs. 6 %), Autoimmunerkrankungen (13 % vs. 7 % vs. 9 %) und NSAID-Überempfindlichkeit (9 % vs. 5 % vs. 2 %) sowie die höchste Krankheitslast auf. W-Patient\*innen wiesen im Vergleich zu W+AE- und AE-Patient\*innen die niedrigsten Raten an vorbekannter Hypertonie (15% vs. 21% vs. 40%) und Adipositas (11% vs. 16% vs. 17%) und die höchste Rate an gleichzeitig bestehender induzierbarer Urtikaria (24% vs. 22% vs. 6%) auf und berichteten über eine kürzere Dauer der Quaddeln. AE-Patient\*innen waren im Vergleich zu W+AE- und W-Patient\*innen bei Krankheitsbeginn älter, berichteten eine längere Dauer des Angioödems und sprachen am besten auf höhere Dosen von H1-Antihistaminika (58 % vs. 24 % vs. 31 %) und Omalizumab (92 % vs. 67 % vs. 60 %) an.

**Schlussfolgerung:** Unsere Ergebnisse tragen zu einem besseren Verständnis der CSU-Phänotypen bei und können die Patientenversorgung und die Forschungsbemühungen, die darauf abzielen, sie mit pathogenen Faktoren in Verbindung zu bringen, unterstützen.“

Übersetzung des Autors

**Publikation 3.** Buttgereit T, Vera C, Aulenbacher F, Church MK, Hawro T, Asero R, Bauer A, Bizjak M, Bouillet L, Dissemond J, Fomina D, Giménez-Arnau AM, Grattan C, Gregoriou S, Kulthanan K, Kasperska-Zajac A, Kocatürk E, Makris M, Kolkhir P, Weller K, Magerl M, Maurer M. Patients With Chronic Spontaneous Urticaria Who Have Wheals, Angioedema, or Both, Differ Demographically, Clinically, and in Response to Treatment-Results From CURE. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Aug 19:S2213-2198(23)00924-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.08.020>. Epub ahead of print. PMID: 37604426.



























## 2.4 Das idiopathische Mastzellaktivierungssyndrom wird häufiger vermutet als diagnostiziert – eine prospektive Real-Life Studie

Entsprechend der Konsens-basierten Diagnosekriterien eines (idiopathischen) Mastzellaktivierungssyndroms (MCAS) ist davon auszugehen, dass betroffene Patient\*innen neben anderen Beschwerden aus verschiedenen Organsystemen vor allem über kutane mastzell-vermittelte Krankheitszeichen wie Quaddeln, Angioödeme und Pruritus berichten (22). Wir haben in unserem Zentrum 100 überwiesene Patient\*innen mit Verdacht auf ein idiopathisches MCAS im Rahmen eines 12-wöchigen systematischen Abklärungsprogramms auf klinische Charakteristika und auf die Fragestellung untersucht, wie häufig die Verdachtsdiagnose anhand der Diagnosekriterien bestätigt werden kann. Es zeigte sich, dass Krankheitszeichen auf der Haut wie Pruritus (34%), Schwellungen (10%) und Quaddeln (5 %) im Vergleich zu Fatigue (57%), Muskel- und Gelenksbeschwerden (49%) und Bauchschmerzen (43%) weniger häufig geäußert wurden (69). Zudem konnte die Diagnose bei nur 2% der Patient\*innen bestätigt werden. Eine Mastozytose oder ein hereditäres bzw. erworbenes Angioödem durch C1INH-Defizienz konnte bei allen Patient\*innen ausgeschlossen werden. Zusammenfassend geht aus dieser prospektiven Studie hervor, dass ein MCAS als Differentialdiagnose mastzell-vermittelter Erkrankungen häufiger vermutet wird als es tatsächlich anhand der anerkannten Konsens-basierten Diagnosekriterien gesichert werden kann (69).

Der nachfolgende Text entspricht der deutschen Übersetzung des Abstracts der Originalarbeit (69).

*„**Hintergrund:** Das idiopathische Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) ist gekennzeichnet durch drei diagnostische Kriterien: (1) episodisch auftretende mastzell-vermittelte Symptome in mindestens zwei Organsystemen ohne das Vorhandensein von klonaler Expansion von Mastzellen und eindeutigen Auslösern, (2) episodischer Anstieg der Tryptase und (3) Ansprechen auf eine auf Mastzellen ausgerichtete Therapie. Viele Patient\*innen glauben, dass sie ein MCAS haben, aber wie oft dies der Fall ist, bleibt unbekannt.*

***Methoden:** Wir untersuchten prospektiv Patient\*innen mit Verdacht auf MCAS (n = 100) auf die diagnostischen Kriterien, einschließlich der Tryptase-Basiswerte, der KITD816V-Mutation und der patientenbezogenen Ergebnismessungen (Patient Reported Outcome Measures, PROMs) über einen Zeitraum von 12 Wochen. Das Vorhandensein komorbider Depressionen und Angstzustände wurde mit dem Fragebogen „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) untersucht.*

**Ergebnisse:** Bei 53 % der Patient\*innen (80 % Frauen) beruhte der Verdacht auf ein MCAS auf einer Selbsteinschätzung. Insgesamt gaben die Patient\*innen 87 verschiedene Symptome an, darunter vor allem Fatigue (n = 57), muskuloskelettale Schmerzen/Schwäche (n = 49) und Bauchschmerzen (n = 43), sowie eine insgesamt hohe Krankheitsaktivität und Krankheitslast. Bei zwei von 79 Patient\*innen war die Tryptase erhöht (um >20% +2 ng/ml) nach einer Episode. Nur 5 % der Patient\*innen, bei denen eine der PROMs angewandt wurde, sprachen vollständig auf eine auf Mastzellen ausgerichtete Behandlung an. Depressionen und Angstzustände waren häufige Komorbiditäten (jeweils n = 23), und 65 Patient\*innen hatten pathologische HADS-Werte, die mit einer starken Krankheitsauswirkung und einer schlechten Symptomkontrolle verbunden waren.

**Schlussfolgerung:** Das Mastzellaktivierungssyndrom wurde nur bei 2 % der Patient\*innen bestätigt, was impliziert, dass bei den meisten Patient\*innen mit Verdacht auf MCAS nicht eine Aktivierung von Mastzellen für die klinischen Symptome verantwortlich ist. Es besteht ein großer Bedarf an umfassenden Forschungsanstrengungen, die auf die Identifizierung des/der wahren zugrundeliegenden Pathomechanismus/Pathomechanismen bei Patient\*innen mit Verdacht auf MCAS abzielen.“

Übersetzung durch den Autor:

**Publikation 4:** Buttgerit T, Gu S, Carneiro-Leão L, Gutsche A, Maurer M, Siebenhaar F. Idiopathic mast cell activation syndrome is more often suspected than diagnosed-A prospective real-life study. Allergy. 2022 Sep;77(9):2794-2802. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15304>. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35364617.





















## **2.5 Wirksamkeit, Sicherheit und Verlängerung des Injektionsintervalls von Lanadelumab bei HAE: Eine Real-Life-Studie**

Das hereditäre Angioödem sowie das erworbene Angioödem durch C1INH-Defizienz (HAE-C1INH bzw. AAE-C1INH) stellen als Bradykinin-vermittelte Angioödeme wichtige Differentialdiagnosen von mastzell-vermittelten Angioödem, z.B. im Rahmen einer chronischen spontanen Urtikaria, dar (7, 12, 14). Während bei der chronischen spontanen Urtikaria das Therapiekonzept der prophylaktischen Therapie im Jahre 2014 mit Omalizumab, einem alle 4 Wochen subkutan zu verabreichenden monoklonalen Antikörper gegen IgE, bedeutend erweitert wurde (74), stand zur Prophylaxe von Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bis 2019 in Deutschland kein monoklonaler Antikörper zur Verfügung. Mit Lanadelumab, einem subkutan zu verabreichenden monoklonalen Antikörper gegen Kallikrein, wurde eine effektive und sichere Prophylaxe für Patient\*innen mit HAE zugelassen, die zudem mit 2 Wochen verglichen zu anderen Therapieoptionen (aus dem Plasma-gewonnener C1INH) ein langes Injektionsintervall hat (65). Aus der Fachinformation geht hervor, dass das Injektionsintervall auch auf 4 Wochen gestreckt werden kann, jedoch fehlen Hinweise wie diese Injektionsintervallstreckung bei Patient\*innen mit kontrollierter Erkrankung unter Lanadelumab alle 2 Wochen im realen Praxisalltag initiiert werden kann. Im Rahmen dieser Schrift wurde in unserem Zentrum ein Konzept zur Injektionsintervallverlängerung von Lanadelumab entwickelt und bei 34 Patient\*innen mit Angioödem durch C1 Inhibitor Defizienz (HAE-C1INH n=30, AAE-C1INH n=4) angewendet. Gleichzeitig wurde die Wirksamkeit von Lanadelumab bei den Patient\*innen unter Anwendung dieses Konzepts im klinisch-praktischen Alltag mittels der Erfassung der Attackenhäufigkeit sowie der Verwendung des AECT und des AE-QoL untersucht. Die schrittweise Erhöhung (+3 Tage) des Injektionsintervalls führte zu einem durchschnittlichen Injektionsintervall von 30 Tagen bei gleichzeitiger guter Krankheitskontrolle, Sicherheit und Lebensqualität der Patient\*innen (70).

Der nachfolgende Text entspricht der deutschen Übersetzung des Abstracts der Originalarbeit (70).

**„Hintergrund:** Lanadelumab ist seit Februar 2019 in Deutschland für die prophylaktische Behandlung des hereditären Angioödems verfügbar.

**Ziel:** Untersuchung der realen Behandlungsergebnisse von Lanadelumab und Gewinnung von praktischen Erfahrungen bei der Anpassung der Therapie bei einzelnen Patient\*innen.

**Methoden:** Die Studie umfasste 34 Patient\*innen. Bei 24 Patient\*innen mit hereditärem Angioödem und 4 Patient\*innen mit Angioödem aufgrund von erworbenem C1-Inhibitor-

*Mangel, wurde die bisherige Behandlung auf Lanadelumab umgestellt. Bei 6 Patient\*innen mit hereditärem Angioödem wurde Lanadelumab aus der offenen Studie zur Langzeitprophylaxe des hereditäres Angioödems im Rahmen der regulären Behandlung fortgesetzt. Während der Umstellung wurden die Patient\*innen mit dem Angioödem-Kontrolltest und dem Fragebogen zur Lebensqualität von Patient\*innen mit wiederkehrenden Schwellungen monitoriert. Zu dem Zeitpunkt, zu dem die Patient\*innen symptomfrei wurden, wurde das Dosierungs-Intervall schrittweise erhöht (+3 Tage).*

**Ergebnisse:** *Im Durchschnitt verbesserten sich die Werte des Angioödem-Kontrolltests von 7,5 (schlecht kontrollierte Erkrankung) auf 14,9 (gut kontrollierte Erkrankung), und alle Patient\*innen zeigten eine angemessene Krankheitskontrolle. Alle behandelten Patient\*innen, mit Ausnahme von einem Ausreißer, erzielten Werte im Angioödem-Fragebogen zur Lebensqualität, die nur eine geringfügige Verringerung der Lebensqualität repräsentierten (Mittelwert: 14 Punkte). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung hatten 9 Patient\*innen ein durchschnittliches Injektionsintervall von 30 Tagen. Zweiundzwanzig Patient\*innen waren symptomfrei und beabsichtigten, ihr Injektionsintervall von 30 auf 32,5 Tage zu verlängern (Median). Wir empfehlen bei drei Patient\*innen eine Verkürzung des anfänglichen Dosierungsintervalls von 24 auf 21 Tage (Median), da intermediär Symptome auftraten.*

**Schlussfolgerungen:** *Eine schrittweise Verlängerung der Injektionsintervalle von Lanadelumab, wie sie in dieser Studie vorgestellt wurde, kann die Belastung der Therapie minimieren, ohne an Wirksamkeit zu verlieren.“*

Übersetzt durch den Autor

**Publikation 5. Buttgerit T\***, Vera C\*, Weller K, Gutsche A, Grekowitz EM, Aykanat S, Wahn V, Krüger R, Maurer M, Magerl M. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Oct;9(10):3744-3751. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.072>. Epub 2021 May 20. PMID: 34023564.

\* Geteilte Erstautorenschaft



















## 3 Diskussion

### 3.1 Pathomechanistische Aspekte mastzell-vermittelter Erkrankungen der Haut und deren Differentialdiagnosen

Die im Rahmen dieser Schrift erfolgten näheren Untersuchungen zum Energiemetabolismus humaner Hautmastzellen konnten aufzeigen, dass die Bereitstellung von Energie durch die mitochondriale Atmung bei der Degranulation und Sekretion von Zytokinen eine entscheidende Rolle spielt und somit die klinischen Zeichen mastzell-vermittelter Erkrankungen auf der Haut (Quaddeln und Angioödeme) bedingt (**Publikation 1**) (66). Ferner konnte nachgewiesen werden, dass humane Hautmastzellen erst unter stark metabolisch eingeschränkten Bedingungen durch Hemmung von Komplex I der Atmungskette ihre Immunfunktionen anpassen, indem sie bei Aktivierung vorrangig die Sekretion von IL-4 und IL-5 aufrechterhalten, nicht jedoch die Degranulation. Hingegen hatte die Hemmung von Komplex III der Atmungskette weniger starken Einfluss auf die Sekretion von Zytokinen und die Fähigkeit zur Degranulation (66). Diese Erkenntnisse sind insbesondere im Hinblick auf die Untersuchungsergebnisse der drei klinischen Phänotypen der chronischen spontanen Urtikaria (CSU) im Rahmen dieser Schrift zu bewerten (**Publikation 3**) (68). Auch wenn weiterhin unverstanden bleibt, warum ein Großteil der Patient\*innen mit CSU wiederkehrende Quaddeln und Angioödeme, bzw. alleinige Quaddeln entwickelt und nur ein geringer Teil alleinige Angioödeme, konnte in **Publikation 3** gezeigt werden, dass das Auftreten von wiederkehrenden mastzell-vermittelten Angioödemem im Rahmen einer CSU statistisch signifikant mit metabolischen Erkrankungen wie Übergewicht und Hypertonie assoziiert ist. Diese Ergebnisse lassen die Überlegung zu, dass neben autoimmunen Mechanismen auch individuelle metabolische und vaskuläre Bedingungen bei Patient\*innen für die distinkte Aktivierung und Mediatorausschüttung von Hautmastzellen und der damit verbundenen Ausbildung von Quaddeln und/oder Angioödemem verantwortlich sein könnten. In **Publikation 1** wurden die energiemetabolischen Untersuchungen an primären humanen Hautmastzellen durchgeführt, die aus der Brusthaut, den Augenlidern und der Vorhaut isoliert wurden (66). Zur Prüfung eines energiemetabolischen und vaskulären Zusammenhanges der in **Publikation 3** aufgezeigten häufigeren Ausbildung von Angioödemem an der Zunge bei CSU Patient\*innen mit alleinigen Angioödemem könnten vergleichende Untersuchungen zur mitochondrialen Atmung zu aus der Schleimhaut isolierten humanen Mastzellen beitragen. Kürzlich konnten andere Arbeiten aufzeigen, dass Patient\*innen mit CSU mit alleinigen Angioödemem weniger autoimmune Serummarker (z.B. Gesamt-IgE, IgE bzw. IgG Anti-TPO, IgE bzw. IgG Anti-IL-24 und IgG gegen FcεRI) aufweisen als Patient\*innen mit Quaddeln und Angioödemem (75, 76). Zukünftige Untersuchungen sollten zum Ziel haben, Zusammenhänge zwischen metabolischen und autoimmunen Mechanismen bei der Pathophysiologie von mastzell-

vermittelten Erkrankungen der Haut, wie der CSU, zu identifizieren. Inwiefern metabolische Faktoren im Rahmen der Mastzellaktivierung bei Patient\*innen mit idiopathischem Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) eine Rolle spielen, geht aus den Ergebnissen dieser Schrift nicht hervor, da bei den meisten Patient\*innen mit dem Verdacht auf ein MCAS die Diagnose nicht bestätigt werden konnte (**Publikation 4**). Allerdings ist bezüglich anaphylaktischer Reaktionen allgemein bekannt, dass u.a. höheres Alter, männliches Geschlecht und insbesondere Herz-Kreislauf-Erkrankungen ein Risiko für die Ausbildung schwerer anaphylaktischer Reaktionen darstellen (6).

Seit mehreren Jahren ist gut erforscht, dass sich die Pathophysiologie, Klinik und Therapie von Bradykinin-vermittelten Angioödemem als wichtigste Differentialdiagnose bedeutend von mastzell-vermittelten Angioödemem unterscheidet. Dies wird im Rahmen dieser Schrift durch die hohe Wirksamkeit von Lanadelumab, einem monoklonalen Antikörper gegen Kallikrein, bei Patient\*innen mit hereditärem bzw. erworbenem Angioödem durch C1 Inhibitor (C1INH)-Defizienz belegt (**Publikation 5**) (70). Ursächlich für die Entstehung von Angioödemem beim hereditären bzw. erworbenen Angioödem durch C1INH-Defizienz ist der vermehrte Anfall des vasoaktiven Peptids Bradykinin, das durch die proteolytische Spaltung von hochmolekularem Kininogen durch die Kininogenase Plasma-Kallikrein entsteht. Letzteres wird durch die Protease Faktor XII aus dem inaktiven Zymogen Prekallikrein aktiviert. In diesem Kontaktsystem, aber auch bei der Blutgerinnung und im Komplementsystem nimmt der C1INH eine regulierende Funktion ein indem er sowohl Plasma-Kallikrein als auch Faktor XII inhibiert (13, 77). Da u.a. das Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) in den Katabolismus von Bradykinin eingebunden ist und somit dessen Hemmung durch ACE-Inhibitoren die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von (Bradykinin-vermittelten) Angioödemem erhöht, wurden in den anderen Arbeiten zur chronischen Urtikaria in dieser Schrift neben Patient\*innen mit C1INH-Defizienz auch Patient\*innen mit Angioödemem unter Einnahme von ACE-Inhibitoren ausgeschlossen (**Publikation 2 und 3**) (67, 68). Die Untersuchung auf C1INH-Defizienz stellte auch im ambulanten Abklärungsprogramm für Patient\*innen mit Verdacht auf idiopathisches MCAS mit anamnestisch angegebenen Angioödemem einen differentialdiagnostischen Schritt dar, wobei sich diese Diagnose bei keinem Patienten bzw. keiner Patientin bestätigte (**Publikation 4**) (69).

### **3.2 Klinische Aspekte mastzell-vermittelter Erkrankungen der Haut und deren Differentialdiagnosen**

Die klinischen Zeichen von mastzell-vermittelten Erkrankungen der Haut sind im Allgemeinen bekannt, jedoch stellt die korrekte Diagnosestellung dieser Erkrankungen im klinischen Alltag weiterhin eine Herausforderung dar. Die chronische Urtikaria ist definiert durch das Auftreten

von wiederkehrenden Quaddeln und/oder Angioödemen über einen Zeitraum von mehr als 6 Wochen (7). Es bleibt weiterhin ungeklärt, warum manche Patient\*innen mit CSU alleinige Quaddeln entwickeln, die meisten Patient\*innen mit CSU beides Quaddeln und Angioödeme, und nur ein kleiner Teil alleinige wiederkehrende Angioödeme (63). Im Rahmen dieser Schrift wurden Patient\*innen mit den drei klinischen Ausprägungsformen der CSU, d.h. Patient\*innen mit Quaddeln und Angioödemen (1), alleinigen Quaddeln (2) und alleinigen Angioödemen (3), mithilfe eines weltweiten Registers für die chronische Urtikaria, „the Chronic Urticaria REgistry – CURE“, auf klinische Unterschiede und Gemeinsamkeiten untersucht (**Publikation 3**) (68). So konnte in dieser Arbeit an 3793 CSU Patient\*innen im Register bestätigt werden, dass mit etwa 59% die meisten CSU Patient\*innen wiederkehrende Quaddeln und Angioödeme entwickeln, ca. 36% alleinige Quaddeln und nur 5% alleinig wiederkehrende Angioödeme. Diese Ergebnisse stimmen mit vorherigen Einschätzungen über die Häufigkeiten der drei Phänotypen der CSU überein, und auch in **Publikation 2** stellten Patient\*innen mit CSU mit Quaddeln und Angioödemen den häufigsten Phänotyp der CSU dar (16, 67). Zudem konnte **Publikation 3** die Ergebnisse anderer Forschungsarbeiten bestätigen, dass Patient\*innen mit CSU mit alleinigen Angioödemen durchschnittlich 10 Jahre älter bei Erstauftreten der Erkrankung und deutlich häufiger männlichen Geschlechts sind als Patient\*innen mit wiederkehrenden Quaddeln und Angioödemen (75, 76). Im Unterschied zu bisherigen Forschungsarbeiten bezieht **Publikation 2** erstmals auch Patient\*innen mit CSU mit alleinigen Quaddeln in die vergleichenden Untersuchungen ein. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede im Alter des Erstauftretens der Erkrankung und im Geschlechterverhältnis zwischen Patient\*innen mit alleinigen Quaddeln und Patient\*innen mit Quaddeln und Angioödemen, jedoch deutliche Unterschiede in berichteten systemischen Begleitsymptomen (Unwohlsein, unklares Fieber und Muskel- und Gelenksbeschwerden), metabolischen, autoimmunen und psychiatrischen Begleiterkrankungen. Weiterhin bestätigten die Untersuchungen die bereits bekannten Ergebnisse, dass CSU Patient\*innen mit ausschließlich Angioödemen signifikant häufiger Angioödeme der Zunge entwickeln, wohingegen Patient\*innen mit Quaddeln und Angioödemen signifikant häufiger Angioödeme der Augenlider und Lippen haben (68). Unterschiede zeigten sich auch bei der berichteten Dauer der Angioödeme und Quaddeln, wobei erstere bei Patient\*innen mit CSU mit alleinigen Angioödemen und letztere bei Patient\*innen mit Quaddeln und Angioödemen als am längsten angegeben wurde.

Die Assoziation der CSU mit psychiatrischen Erkrankungen ist in der Literatur hinreichend beschrieben (78). In **Publikation 3** wurde gezeigt, dass insbesondere Patient\*innen mit dem CSU-Phänotyp Quaddeln und Angioödeme von komorbiden Angsterkrankungen und Depressionen betroffen sind. Im Hinblick auf komorbide Formen der chronischen Urtikaria berichten Patient\*innen mit CSU mit alleinigen Angioödemen signifikant seltener über begleitende induzierbare Formen der chronischen Urtikaria als Patient\*innen mit



den zwei anderen Phänotypen der CSU. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse von **Publikation 3** auf, dass die CSU eine sehr heterogene Erkrankung der Haut ist, die in den meisten Fällen neben Quaddeln vor allem durch das Auftreten von Angioödemem an verschiedenen Lokalisationen des Körpers gekennzeichnet ist.

Nach Prüfung der anerkannten Konsens-basierten Diagnosekriterien des Mastzellaktivierungssyndroms (MCAS) würde man auch hier erwarten, dass viele Patient\*innen mit dem Verdacht auf dieses Krankheitsbild im Fall eines Krankheitsschubes über kutane Symptome wie Quaddeln und Angioödeme berichten (23). Allerdings gaben in **Publikation 4** nur 5 bzw. 10 von 100 Patient\*innen in einem Symptomfragebogen vor dem ärztlichen Gespräch an, Quaddeln bzw. Schwellungen oder Angioödeme zu entwickeln. In den folgenden ärztlichen Gesprächen stellte sich heraus, dass bei 5 Patient\*innen eine CSU vorbekannt war bzw. diagnostiziert werden konnte. Als ein Ergebnis ging aus dieser Studie hervor, dass bei über 40% der überwiesenen Patient\*innen mit Verdacht auf MCAS keine kutanen Beschwerden im Vordergrund standen, sondern mit Fatigue/Abgeschlagenheit, Muskel- und Gelenksbeschwerden und Bauchschmerzen als Top-3 Symptome vor allem andere unspezifische Beschwerden. Da unspezifische systemische Beschwerden auch von einigen Patient\*innen mit Mastozytose berichtet werden, sind diese in den Mastozytose-spezifischen PROMs MAS und MC-QoL berücksichtigt (44, 55). Auf der anderen Seite konnten bei allen Patient\*innen in **Publikation 4** klinisch weder Hinweise für eine kutane Beteiligung einer Mastozytose festgestellt werden, noch zeigte sich eine KIT D816V Mutation, eine Erhöhung des basalen Tryptase-Wertes über 20 ng/ml oder eine Erhöhung des Tryptase-Wertes in Assoziation zu einem Symptomschub um 2 ng/ml + 20% des Basalwertes. Bei 5% der Patient\*innen zeigte sich der basale Serum-Tryptase-Wert über den Normbereich erhöht. Dies ist am wahrscheinlichsten auf eine hereditäre Alpha-Tryptasämie (HaT) zurückzuführen, die in 4% bis 7,5% der Normalbevölkerung beschrieben ist (79-81). Aus der medizinischen Fachliteratur ist bekannt, dass Patient\*innen mit einer HaT ein höheres Risiko für schwere allergische Reaktionen haben, insbesondere bei vorhandenen Typ-1 Sensibilisierungen und bei begleitender klonaler Mastzellerkrankung (80-82). Jedoch wird weiterhin kritisch diskutiert, inwiefern eine HaT systemische Symptome verursacht (80, 83). In Bezug auf systemische Symptome konnte in **Publikation 3** aufgezeigt werden, dass vor allem Patient\*innen mit CSU mit Quaddeln und Angioödemem über zusätzliche systemische Beschwerden wie Abgeschlagenheit, unklares Fieber und Muskel- und Gelenksbeschwerden berichten. Zukünftige Forschungsarbeiten sollten untersuchen, inwiefern diese systemischen Beschwerden mit dem Krankheitsbild der CSU in Verbindung stehen, Anzeichen einer autoinflammatorischen Pathogenese sind oder es sich um von Mastzellerkrankungen unabhängige Symptome handelt.

Neben der Überprüfung der Konsens-Kriterien zur Diagnosestellung eines MCAS und dem Ausschluss eines hereditären Angioödems bei anamnestisch angegebenen Angioödemem wurden alle Patient\*innen in **Publikation 4** mittels des Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Fragebogen auf die Wahrscheinlichkeit einer gleichzeitig bestehenden Depression bzw. Angststörung untersucht (84). Hierbei wiesen etwa 65% der Patient\*innen entweder auffällige Werte im HADS-A (Angst – Subskala) oder im HADS-D (Depression – Subskala) auf, und etwa 35% der Patient\*innen hatten auffällige Werte in beiden Subskalen. Anamnestisch gaben zudem jeweils 23% der Patient\*innen an, eine aktuell behandelte bzw. unbehandelte Depression und/oder Angststörung zu haben. Zum Vergleich zeigte sich die Häufigkeit von komorbiden Depressionen bzw. Angsterkrankungen mit 6% bis 17% bei den drei Phänotypen der CSU deutlich niedriger, wobei Patient\*innen mit ausschließlich Angioödemem die niedrigste und Patient\*innen mit Quaddeln und Angioödemem die höchste Rate aufwiesen (**Publikation 3**). Zusammenfassend lässt sich demnach feststellen, dass sich Patient\*innen mit Verdacht auf ein MCAS deutlich von Patient\*innen mit gesicherter chronischer (spontaner) Urtikaria und hereditärem Angioödem anhand der klinisch geäußerten Beschwerden unterscheiden.

### **3.3 Klinisches Management mastzell-vermittelter Erkrankungen der Haut und deren Differentialdiagnosen**

Das klinische Management von chronischen mastzell-vermittelten Erkrankungen der Haut und deren Differentialdiagnosen hat sich in den letzten Jahren im Praxisalltag, aber auch im Rahmen von klinischen Studien, stark verändert. Bei der CSU handelt es sich zwar um eine selbstlimitierende Erkrankung mit einer mittleren Dauer von  $11,5 \pm 10,8$  Jahren, jedoch genesen nur ca. 25-75% der Patient\*innen innerhalb des ersten Jahres, und sogar nur 30-55% innerhalb von 5 Jahren (85, 86). Zudem ist eine aktiv heilende Therapie für die CSU zum aktuellen Zeitpunkt nicht verfügbar. Auch für das autosomal-dominant vererbare Erkrankungsbild des hereditären Angioödems durch C1INH Mangel existiert zum aktuellen Zeitpunkt keine aktiv heilende Therapie (14). Daher stellt in den internationalen Leitlinien zur Behandlung der chronischen Urtikaria bzw. des hereditären Angioödems als eines der wichtigsten Zielstellungen der Therapie das Anstreben der vollständigen Krankheitskontrolle unter Berücksichtigung der individuellen Sicherheit und Lebensqualität der Patient\*innen dar (7, 14). Mit dem Urtikaria-Aktivitätsscore (UAS) bzw. Angioödem-Aktivitätsscore (AAS), dem Urtikaria-Kontrolltest (UCT) bzw. Angioödem-Kontrolltest (AECT) sowie den Lebensqualitätsfragebögen für Patient\*innen mit chronischer Urtikaria (CU-QoL) und rezidivierenden Angioödemem (AE-QoL) stehen seit einigen Jahren patientenorientierte Messinstrumente zur Verfügung, um das Erreichen dieser Therapieziele zu erfassen (53, 54,

56, 57, 59, 60). Die Anwendung dieser Tools wird entsprechend in beiden Leitlinien stark empfohlen (7, 14). Die genannten Messinstrumente werden auch als Patient Reported Outcome Measures (PROMs) bezeichnet, da sie krankheitsspezifische Informationen von Patient\*innen erfassen, ohne dass diese durch den behandelnden Arzt bzw. die behandelnde Ärztin beeinflusst werden.

Zur Erfassung der Krankheitskontrolle bei chronischer Urtikaria bzw. anderen Formen von wiederkehrenden Angioödemen existierten mit dem UCT und AECT bisher PROMs, die einen Erinnerungszeitraum von minimal 4 Wochen (UCT und AECT 4 Wochen Version) bis maximal 12 Wochen (AECT 12 Wochen Version) haben. In Anbetracht der bisher empfohlenen Therapiemöglichkeiten zur prophylaktischen Therapie der CSU, d.h. (hochdosierte) Antihistaminika, Omalizumab und ggf. Ciclosporin, erwies sich der UCT als ein sehr praktisches Tool für Patient\*innen und behandelnde Ärzt\*innen. Andererseits wird sich in naher Zukunft die Behandlung von Patient\*innen mit CSU durch die Entwicklung und Zulassung weiterer Therapieoptionen stark verändern indem ein noch schnelleres und effektiveres Wirkansprechen erzielt werden könnte. (62). Folglich wäre es im Hinblick auf die Durchführung von klinischen Studien mit diesen Präparaten, aber auch im klinischen Praxisalltag, notwendig, ein PROM zur Messung der Krankheitskontrolle mit einem deutlich kürzeren Erinnerungszeitraum (z.B. 7 Tage) zur Verfügung zu haben. Aus diesen genannten Gründen wurde im Rahmen dieser Schrift der Urtikaria-Kontrolltest 7 (UCT7) entwickelt und an Patient\*innen mit unterschiedlichen Formen der chronischen Urtikaria (spontan und induziert) sowie wiederkehrenden Angioödemen mit und ohne Quaddeln validiert (**Publikation 2**) (67). Der entwickelte UCT7, der mit dem UCT bis auf das Erinnerungsintervall von 7 Tagen identisch ist, zeigte bei einer gemischten Population von Patient\*innen mit CSU (n=101, davon n=40 ausschließlich Quaddeln, n=44 Quaddeln und Angioödeme und n=17 ausschließlich Angioödeme) und verschiedenen Formen von chronischer induzierbarer Urtikaria (CIndU, n=51) u.a. eine hervorragende interne Konsistenz und Zuverlässigkeit. Der ermittelte Schwellenwert von 12 Punkten für eine gut kontrollierte Erkrankung ( $\geq 12$  Punkte) ist ebenfalls gleich zum UCT und erleichtert somit den praktischen Umgang mit diesem neuen Tool. In der UCT7-Validierungsstudie korrelierten Veränderungen im UCT7 nicht gut mit Veränderungen in der Lebensqualität (AE-QoL) und Krankheitsaktivität (AAS) von Patient\*innen mit CSU mit wiederkehrenden Angioödemen. Dies kann auf der einen Seite u.a. damit erklärt werden, dass der AE-QoL mit 4 Wochen einen längeren Erinnerungszeitraum hat als der UCT7 (7 Tage). Zum anderen konnte **Publikation 2** bestätigen, dass Angioödeme bei den meisten Patient\*innen mit CSU (mit oder ohne Quaddeln) verglichen zu Quaddeln seltener auftreten (87). Aus diesem Grund erscheint die Entwicklung einer AECT-Version mit kürzerem Erinnerungszeitraum als 4 Wochen aktuell nicht sinnvoll. Auch **Publikation 3** zeigte auf, dass Patient\*innen mit CSU mit alleinigen Angioödemen nicht nur die höchste mediane

Krankheitskontrolle (UCT = 12 Punkte), sondern auch den geringsten Einfluss auf die krankheitsbezogene Lebensqualität (CU-Q2oL = 9,8 Punkte) hatten, wobei die Krankheitskontrolle bei Patient\*innen mit CSU mit Quaddeln und Angioödemen am geringsten (UCT = 8 Punkte) und der Einfluss auf die krankheitsspezifische Lebensqualität am höchsten war (CU-Q2oL 37,5 Punkte) (68). Dieses Ergebnis muss differenziert betrachtet werden. Auf der einen Seite kann dieses Ergebnis tatsächlich im Zusammenhang mit dem besseren Therapieansprechen von Patient\*innen mit CSU mit alleinigen Angioödemen auf (hochdosierte) Antihistaminika bzw. Omalizumab zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt gesehen werden. Auf der anderen Seite bezieht sich nicht nur der UCT sondern auch der CU-Q2oL schwerpunktmäßig auf Quaddeln bei chronischer (spontaner) Urtikaria und nicht auf Angioödeme. Mit anderen Worten, die Bewertung von Angioödemen ist nicht nur im UCT sondern auch im CU-Q2oL unterrepräsentiert. Ferner sind Angioödeme im Urtikaria-Aktivitätsscore (UAS) gar nicht berücksichtigt (53). Deshalb wird bei Patient\*innen mit wiederkehrenden Angioödemen (auch bei Vorhandensein von Quaddeln) die Nutzung von Angioödem-spezifischen PROMs empfohlen, wie dem Angioödem-Aktivitätsscore (AAS), dem Angioödem-Kontrolltest (AECT) und dem Angioödem-Fragebogen zur Lebensqualität (AE-QoL) (7). Das Fehlen von Angioödem-spezifischen PROMs im CURE-Register zum Zeitpunkt der Veröffentlichung von **Publikation 3** stellt folglich eine bedeutende Limitation bei der Auswertung der PROM-Ergebnisse dar. Zum Zeitpunkt der Erstellung der CURE-Variablen im Jahre 2014 befand sich der AECT noch in der Entwicklung (57, 73).

Da Quaddeln für Patient\*innen mit hereditärem bzw. erworbenem Angioödem durch C1INH-Defizienz kein Krankheitsmerkmal darstellen, wurden in **Publikation 5** zur Auswertung der Therapieeffektivität von Lanadelumab im Praxisalltag bei gleichzeitiger individueller Verlängerung des Injektionsintervalls ausschließlich der AECT und der AE-QoL verwendet. Hierbei zeigte sich, dass alle Patient\*innen unter der Therapie mit Lanadelumab eine gute bis vollständige Krankheitskontrolle und eine deutliche Verbesserung ihrer krankheitsbezogenen Lebensqualität erfahren haben. Beim AE-QoL erreichten sogar alle bis auf einen Patienten den minimalen klinisch-relevanten Unterschied von mindestens 6 Punkten (70).

Während für die chronische Urtikaria mit Quaddeln und/oder Angioödemen bzw. andere Erkrankungen mit wiederkehrenden Angioödemen bereits spezifische PROMs zur Erfassung der Krankheitsaktivität, Krankheitskontrolle und krankheitsspezifischen Lebensqualität vorhanden sind, existieren (noch) keine spezifischen Tools für das Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS). Außerdem gibt es für dieses Erkrankungsbild zwar diagnostische Kriterien, jedoch keine Empfehlungen zu deren praktischer Umsetzung sowie dem diagnostischen und klinischen Management von Patient\*innen mit der Verdachtsdiagnose eines MCAS. Daher wurde im Rahmen dieser Schrift ein 12-wöchiges ambulantes diagnostisches Abklärungsprogramm für Patient\*innen mit Verdacht auf MCAS

entwickelt. Dieses Programm beinhaltet nicht nur einen Vorschlag zur praktischen Umsetzung der Konsens-Empfehlungen zur Diagnosesicherung und Differentialdiagnostik, sondern auch einen Ansatz zur Evaluation des Therapieansprechens auf eine Mastzell-Antimediator-Therapie mittels Anwendung von (nicht-validierten) PROMs (**Publikation 4**) (69). Im Unterschied zur chronischen Urtikaria und dem hereditären bzw. erworbenen Angioödem durch C1INH-Defizienz (**Publikation 2, 3, und 5**) stellt insbesondere die Labordiagnostik zur Diagnosesicherung eines MCAS nicht nur das medizinische Fachpersonal sondern auch Patient\*innen vor eine organisatorische Herausforderung. Bei der chronischen Urtikaria und dem hereditären bzw. erworbenen Angioödem durch C1INH-Defizienz werden die Erkrankungen vor allem durch die Anamnese bzw. Blickdiagnose (z.B. mittels Fotodokumentation) und anschließende Labordiagnostik bestätigt. Letztere kann jederzeit (auch bei Symptombfreiheit) in Sprechstunden erfolgen. Im Unterschied zu diesen Erkrankungen können die Beschwerden eines MCAS, wie in den diagnostischen Konsens-Kriterien beschrieben und in **Publikation 4** aufgezeigt, deutlich unspezifischer sein (22, 69). Daher kann die Diagnose eines MCAS nicht allein durch Anamnese und Blickdiagnose bestätigt werden (9, 22, 51). Zudem setzt die Diagnosesicherung entsprechend der Konsens-basierten Diagnosekriterien eine Bestimmung der Serum-Tryptase maximal 4 Stunden nach Beginn des Beschwerdeschubes voraus, der mit dem individuellen basalen Serum-Tryptase-Wert verglichen wird. Zeigt sich zum Zeitpunkt eines Krankheitsschubes der Serum-Tryptase-Wert um mindestens 2 ng/ml + 20% des Basalwertes erhöht, kann von einer ursächlichen systemischen mastzell-vermittelten Reaktion ausgegangen werden (88). Die Bestimmung des Schub-assoziierten Serum-Tryptase-Wertes stellt einen wichtigen diagnostischen Schritt zur Sicherung einer Aktivierung und Degranulation von Mastzellen dar (**Publikation 1**) (66). Die Serinprotease Tryptase wird hauptsächlich in Mastzellen gebildet, und folglich ist eine Erhöhung der Tryptase im Serum zum Zeitpunkt der Symptomatik im Vergleich zum Ruhezustand spezifisch für eine stattgefundenene Aktivierung von Mastzellen einschließlich ihrer Degranulation. (88) Hierbei konnten bereits frühere Untersuchungen den zeitlichen Verlauf der Tryptase-Erhöhung während anaphylaktischer Reaktionen darstellen und das 4-Stunden-Zeitfenster mit der höchsten diagnostischen Aussagekraft bestätigen (89). Im Rahmen des 12-wöchigen ambulanten Abklärungsprogramms konnten jedoch nur 79% der Patient\*innen die Bestimmung mindestens eines Serum-Tryptase-Wertes bis zu 4 Stunden nach Beginn des Schubes wahrnehmen. Als häufige Gründe für die nicht erfolgte Messung des Serum-Tryptase-Wertes zum Zeitpunkt des Schubes wurden angegeben: „falscher Tageszeitpunkt“ (z.B. nachts und feiertags wo Messungen nicht möglich waren) sowie „nicht ausreichend starke Beschwerden“. Außerdem gaben einige Patient\*innen an, zu stark einschränkende Beschwerden im Schub gehabt zu haben, die eine Vorstellung beim niedergelassenen Arzt bzw. bei der niedergelassenen Ärztin zur Blutabnahme unmöglich machten. Bei nur zwei

Patient\*innen im ambulanten Abklärungsprogramm zeigte sich der gemessene Serum-Tryptase-Wert im Schub um 2 ng/ml + 20% zum individuellen Basalwert erhöht, was impliziert, dass die geäußerten Symptome der meisten Patient\*innen mit Verdacht auf MCAS nicht auf eine mastzell-vermittelte Erkrankung zurückgeführt werden können. Auf der anderen Seite zeigen die Ergebnisse von **Publikation 1**, dass unter bestimmten metabolischen Bedingungen der Hypoxie die Aktivierung und Sekretion der Zytokine IL-4 und IL-5 durch Hautmastzellen auch ohne Degranulation möglich ist (66). Das Therapieansprechen wurde im ambulanten Abklärungsprogramm mit modifizierten PROMs durchgeführt, die angelehnt an andere PROMs für mastzell-vermittelte Erkrankungen, wie dem Mastozytose Aktivitätsscore (MAS) und dem Mastozytose-Lebensqualitätsfragebogen (MC-QoL) sowie dem UCT für die chronische Urtikaria waren (**Publikation 2**) (44, 55, 67). Die Modifikation dieser PROMs erfolgte, indem „Mastozytose“ bzw. „Urtikaria“ durch „Symptome Ihrer Mastzellerkrankung“ ausgetauscht wurden. In der Auswertung des Therapieansprechens mittels der PROMs vor und während der 6-wöchigen Therapie zeigte sich, dass der Großteil der Patient\*innen kein Ansprechen (mindestens 90%ige Verbesserung in mindestens einem PROM) auf die Therapie zeigte. Als Limitation muss hier diskutiert werden, dass die aktuellen Konsens-Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie eines MCAS keine Definition vorgeben, was Therapieansprechen genau bedeutet und wie dieses dritte Kriterium zur Diagnosesicherung objektiv gemessen werden kann. Bei den angewandten Kriterien des Therapieansprechens (u.a. Verbesserung der PROMs um mindestens 90% durch die Therapie) wurde sich sowohl an klinische Studien für die chronische (spontane) Urtikaria als auch an die Variablen bei CURE orientiert (**Publikation 3**) (68, 90). Ein wesentlicher Unterschied eines MCAS zur chronischen Urtikaria (mit oder ohne Angioödeme) ist, dass definitionsgemäß nicht nur die Haut, sondern gleichzeitig auch andere Organsysteme von unspezifischen Symptomen betroffen sein können. Jedoch ist wenig über die genaue Symptomatik von Patient\*innen mit gesicherter MCAS-Diagnose anhand dieser Kriterien bekannt, und daher konnten bisher keine spezifischen PROMs für das MCAS validiert werden. Dies stellt eine weitere Limitation in Bezug auf die Auswertung des Therapieansprechens im ambulanten Abklärungsprogramm mit angepassten PROMs aus dem Bereich der Urtikaria und des hereditären Angioödems dar (**Publikation 4, 3 und 2**). Auch beim hereditären Angioödem können andere Organe außer der Haut von Schwellungen betroffen sein, z.B. Bauchorgane und die oberen Atemwege, allerdings sind die Angioödem-spezifischen PROMs nicht nur für Patient\*innen mit chronischer Urtikaria sondern auch für Patient\*innen mit hereditärem Angioödem validiert (**Publikation 5**) (12, 70). Aus den genannten Gründen sind in der Zukunft weitere Forschungsanstrengungen auf diesem Gebiet notwendig, um das Erkrankungsbild MCAS besser zu definieren und krankheitsspezifische PROMs zu entwickeln.

### 3.4 Therapeutische Aspekte bei mastzell-vermittelten Erkrankungen der Haut und deren Differentialdiagnosen

Mastzell-vermittelte Erkrankungen der Haut, wie z.B. die chronische (spontane) Urtikaria, die Mastozytose und das idiopathische Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS), aber auch wichtige Differentialdiagnosen wie das hereditäre bzw. erworbene Angioödem durch C1INH-Defizienz sind aktuell nicht heilbar und können nur symptomatisch therapiert werden.

Für die Behandlung der chronischen (spontanen) Urtikaria wird nach internationaler Leitlinie zunächst die Einnahme von nicht-sedierenden Antihistaminika der 2. Generation in der Standarddosierung empfohlen. Sollte hierunter keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt werden, so wird umgehend eine Aufdosierung auf die bis zu 4-fache Dosierung empfohlen (7, 20). Antihistaminika sind effektive Medikamente zur Behandlung der Urtikaria und werden häufig im klinischen Alltag eingesetzt. So wurden 60% der Patient\*innen mit chronischer spontaner bzw. induzierbarer Urtikaria in der UCT7-Validierungsstudie mit Antihistaminika behandelt (60%, davon 7 % bei Bedarf, 18% in der Standarddosierung und 35% aufdosiert bis zur 4-fachen Dosis) (**Publikation 2**) (67). Aus den Ergebnissen eines systematischen Review mit Metaanalyse geht hervor, dass etwa 40% der Patient\*innen mit chronischer spontaner Urtikaria (CSU) auf Antihistaminika in der Standarddosierung ansprechen, und etwa 27% der Patient\*innen auf eine 4-fach Dosierung, die zuvor nicht auf die Standarddosierung angesprochen haben (91). Die Zulassung von Omalizumab für die CSU im Jahre 2014 hat die Therapiemöglichkeiten für diese Erkrankung revolutioniert. Eine im Jahr 2019 publizierte Metaanalyse aus 45 Studien mit 1158 Patient\*innen ergab, dass etwa 72% der Patient\*innen ein komplettes Ansprechen auf Omalizumab, und ca. 19% ein partielles Ansprechen zeigen, wobei 9% gar nicht ansprechen (92). Bei Nicht-Ansprechen auf Omalizumab empfiehlt die internationale Leitlinie eine off-label Therapie mit Ciclosporin, das aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsgefühls und der begrenzten Wirksamkeit für viele Patient\*innen jedoch keine gute Therapieoption ist. Bisher blieb ungeklärt, ob und inwiefern sich Patient\*innen mit den 3 Phänotypen der CSU, d.h. alleinigen Quaddeln, Quaddeln und Angioödemen und alleinigen Angioödemem in ihrem Ansprechen auf in der Urtikaria-Leitlinie empfohlene Therapieoptionen wie (hochdosierte) Antihistaminika und Omalizumab voneinander unterscheiden. Die Ergebnisse aus **Publikation 3** konnten aufzeigen, dass Patient\*innen mit CSU mit alleinigen Angioödemem am besten auf die leitliniengerechte Therapie mit (hochdosierten) Antihistaminika und insbesondere auf Omalizumab ansprechen (68), auch wenn diese Datenauswertung aus dem CURE-Register verglichen zu Metaanalysen methodische Limitationen (u.a. ärztliche Beurteilung, beliebiger Zeitpunkt der Baseline-Datenerhebung) aufweist. Ausführlicher dargestellt zeigten 58% und 92% der Patient\*innen mit CSU mit alleinigen Angioödemem, 24% und 67% der Patient\*innen mit Quaddeln und Angioödemem und 31% und 60% der Patient\*innen mit alleinigen Quaddeln ein vollständiges

Ansprechen (mehr als 90% Verbesserung) auf hochdosierte Antihistaminika bzw. Omalizumab. Zusammenfassend unterstützen die gezeigten Unterschiede im therapeutischen Ansprechen neben den aufgezeigten Unterschieden in der klinischen Symptomatik und den Begleiterkrankungen die Auffassung, dass nicht nur unterschiedliche Pathomechanismen bei der Entstehung von Quaddeln bzw. Angioödemem bei der CSU eine Rolle spielen könnten sondern auch weitere Therapieoptionen für diese Erkrankung benötigt werden (62, 63). Im klinischen Alltag stellt aktuell das besonders effektive Ansprechen von Patient\*innen mit CSU mit alleinigen Angioödemem auf Omalizumab nicht nur einen therapeutischen, sondern auch diagnostischen Ansatz dar (30). Für den Fall, dass Patient\*innen mit CSU mit alleinigen wiederkehrenden Angioödemem nach Ausschluss medikamentöser Ursachen und unauffälligen Werten für C4 und C1INH nach spätestens 6 Monaten nicht auf eine Therapie mit Omalizumab ansprechen, sollte differentialdiagnostisch an die seltene Form des hereditären Angioödems mit normalem C1INH gedacht werden (30). Nachdem das Erkrankungsbild im Jahre 2000 zum ersten Mal beschrieben worden ist, sind inzwischen sechs kausale Mutationen identifiziert worden: Mutationen im Faktor VII-, Plasminogen-, Angiopoetin-1-, Kininogen-1-, Myoferlin- und Heparan-sulfat 3-O-sulfotransferase 6 – Gen (29).

Wie in **Publikation 3** aufgezeigt werden konnte, sprechen trotz der hohen Effektivität von Omalizumab nicht alle Patient\*innen mit CSU vollständig darauf an, insbesondere nicht Patient\*innen mit Quaddeln und Angioödemem. Im nächsten Schritt empfiehlt die globale Urtikaria-Leitlinie die Einleitung von Ciclosporin, jedoch ist dieses Präparat, erstens, für die Behandlung der chronischen Urtikaria nicht zugelassen, und zweitens, kann es (wie bereits erwähnt) bei vielen Patient\*innen teilweise schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen (7). Zur Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten für die chronische Urtikaria befinden sich deshalb weitere Wirkstoffe in der Entwicklung. Zum Beispiel konnten der Bruton's Tyrosin Kinase (BTK) Inhibitor Remibrutinib, der Siglec-8-Inhibitor Lirentelimab (AK002) und der Anti-KIT-Antikörper Barzovolimab in klinischen Studien bei Patient\*innen mit chronischer Urtikaria in ihrer Effektivität und Sicherheit im Vergleich zu Placebo überzeugen (93-95).

Aus den Ergebnissen von **Publikation 1** kann geschlussfolgert werden, dass auch energiemetabolische Therapieansätze ein potentiell Ziel der Entwicklung von Medikamenten für mastzell-vermittelte Hauterkrankungen, wie der CSU, sein könnten (**Publikation 1**) (66). Hierbei gilt es zukünftig zu prüfen, inwieweit die gezielte Hemmung von Komplex I der mitochondrialen Atmungskette in Hautmastzellen als therapeutischer Ansatz bei Patient\*innen zu Symptombefreiheit führt, da zwar die Fähigkeit zur Degranulation blockiert aber nicht die Sekretion von IL-4 und IL-5 gehemmt wird. IL-4 und IL-13 fördern u.a. die IgE-Synthese (96), und in mehreren Fallberichten mit Patient\*innen mit CSU führte Dupilumab, ein humaner monoklonaler Antikörper gegen die Rezeptoruntereinheit IL-4R $\alpha$ , zu einer deutlichen



Reduktion der Krankheitsaktivität (97-101). Weiterhin konnte Dupilumab in einer im Jahr 2022 vorgestellten Phase-3-Studie mit 138 Patient\*innen mit Antihistaminika-refraktärer CSU im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung des wöchentlichen Schweregrades des Juckreizes und des UAS7 bei allgemein guter Verträglichkeit zeigen (102).

In der Diagnostik des (idiopathischen) Mastzellaktivierungssyndroms stellt ein Ansprechen auf eine Mastzellmediatoren-blockierende Therapie, wie z.B. (hochdosierte) Antihistaminika, Leukotrien-Rezeptorantagonisten und Cromoglycinsäure, ein Diagnosekriterium dar. Auch wenn die genauen Kriterien für ein Ansprechen auf diese „Antimediator-Therapie“ bisher nicht definiert worden sind, wurde in **Publikation 4** das Ansprechen bzgl. der Krankheitsaktivität, Krankheitskontrolle und krankheitsspezifischen Lebensqualität der Patient\*innen mit Verdacht auf ein MCAS systematisch mittels (nicht-validierter) PROMs untersucht (69). Hierzu wurden die Ergebnisse der PROMs vor bzw. nach mindestens 6-wöchiger Therapie mit u.a. H1-Antihistaminika in bis zu 4-facher Dosierung, H2-Antihistaminika 2x täglich, dem Leukotrien-Antagonisten Montelukast 10mg 1x täglich und Cromoglycinsäure bis zu 4x täglich (ein Präparat mit stabilisierender Wirkung auf Mastzellen) verglichen. Alle Patient\*innen in der Studie mit Verdacht auf ein MCAS nahmen mindestens ein H1-Antihistaminikum in der Standard-Dosierung über mindestens 6 Wochen ein. Hierbei zeigten nur 5% der Patient\*innen ein vollständiges Ansprechen in mindestens einem der angewandten PROMs, und nur 2 Patient\*innen erfüllten als Ergebnis der Studie alle drei Diagnosekriterien, wobei keine/keiner der Patient\*innen eine chronische Urtikaria als bekannte Nebendiagnose hatte. Bei fehlendem Ansprechen auf eine (hochdosierte) Antimediator-Therapie sowie gleichzeitig fehlendem Nachweis von Erhöhungen der individuellen Serum-Tryptase im Schub im Vergleich zum Basalwert musste entsprechend der Diagnosekriterien für ein MCAS davon ausgegangen werden, dass bei den meisten Patient\*innen in der Studie die Diagnose nicht gesichert werden kann. Auf der anderen Seite weisen (hochdosierte) Antihistaminika Limitationen in der therapeutischen Effektivität bei mastzell-vermittelten Erkrankungen auf, wie aus der Therapie der CSU bekannt ist und in **Publikation 3** bestätigt wurde (68, 91). Zudem konnte **Publikation 1** aufzeigen, dass humane Hautmastzellen unter bestimmten energiemetabolischen Bedingungen nach ihrer Aktivierung eine reduzierte Degranulation und eine damit einhergehende limitierte Tryptase-Ausschüttung haben (**Publikation 1**) (66). In Bezug auf die Diagnosesicherung eines MCAS mittels der Überprüfung des Therapieansprechens könnten Therapieansätze mit dem Anti-KIT Antikörper Barzovolimab, der zu einer weitreichenden Mastzellablation führt, mehr Klarheit schaffen und im Falle eines Nicht-Ansprechens auf diese Therapie, die Verdachtsdiagnose einer mastzell-vermittelten Erkrankung einschließlich idiopathischem MCAS vollständig ausräumen (95).

Das Nicht-Ansprechen auf (hochdosierte) Antihistaminika, Glukokortikoide und Omalizumab stellt einen wichtigen Unterschied zwischen Patient\*innen mit wiederkehrenden

Bradykinin-vermittelten Angioödem, wie dem erworbenen bzw. hereditären Angioödem durch C1INH-Defizienz (AAE-C1INH bzw. HAE-C1INH), und Patient\*innen mit mastzellvermittelten Angioödem dar (12). Insbesondere bei der prophylaktischen Therapie des hereditären Angioödems kam es in den letzten Jahren zu einer bedeutenden Erweiterung der Therapielandschaft. Gemäß der aktuell gültigen internationalen Leitlinie für das hereditäre Angioödem wird zwischen einer Bedarfstherapie (On-demand Therapie), Kurzzeitprophylaxe und Langzeitprophylaxe unterschieden (14). Zur Bedarfstherapie werden der aus humanem Plasma gewonnene C1 Inhibitor (C1INH), ein rekombinant hergestellter C1INH, sowie Icatibant, ein Bradykinin-Rezeptor-Antagonist, empfohlen. Die Anwendung einer Kurzzeitprophylaxe wird Patient\*innen mit HAE für Situationen empfohlen, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Angioödem-Attacken erhöhen. Hierfür ist der aus humanem Plasma gewonnene C1INH die Therapie der ersten Wahl. Die größte Veränderung in der aktuellen Leitlinie zum Management und der Therapie des hereditären Angioödems im Vergleich zur vorherigen Version gab es in den Therapieempfehlungen zur Langzeitprophylaxe. Neben der Substitution von humanem C1INH als Medikament der 1. Wahl, entweder subkutan oder intravenös verabreicht, werden aktuell mit Lanadelumab und Berotralstat gleich zwei Kallikrein-Inhibitoren als weitere Medikamente der 1. Wahl empfohlen, die subkutan bzw. oral verabreicht werden. Insbesondere durch die Anwendung von einem dieser drei Wirkstoffe als Langzeitprophylaxe sind laut der aktuellen Version der internationalen HAE-Leitlinie für Patient\*innen mit u.a. vielen Attacken, fehlender Krankheitskontrolle und hoher Einschränkung der Lebensqualität die Therapieziele der vollständigen Attackenfreiheit (0 Attacken), Krankheitskontrolle und der „Normalisierung des Lebens“ erreichbar (14). Die Zulassung von Lanadelumab, dem ersten vollständig humanen Antikörper gegen Kallikrein, im Jahre 2019 stellte den Beginn einer neuen Ära in der Langzeitprophylaxe des HAE dar (65). Die hohe Effektivität in der Verhinderung von Angioödem-Attacken, die subkutane Verabreichung mit einem verhältnismäßig langen Injektionsintervall von 2 Wochen sowie die guten Sicherheitsdaten aus der Zulassungsstudie zeichneten die Vorteile des Präparats zum Zulassungszeitpunkt aus. Außerdem ließ die Empfehlung der europäischen Arzneimittelbehörde bezüglich des Injektionsintervalls weiteren Handlungsspielraum, indem für Patient\*innen, die unter der Behandlung attackenfrei sind, eine Dosisreduktion auf 300mg Lanadelumab alle 4 Wochen in Erwägung gezogen werden kann. Da sich das finale Injektionsintervall für Lanadelumab zwischen Patient\*innen individuell unterscheiden kann und unklar war, wie dieses erreicht werden kann, wurde das „Berliner Schema“ zur Injektionsintervall-Verlängerung entwickelt und die Therapieeffektivität im echten Leben überprüft (**Publikation 5**) (70). Das „Berliner Schema“ der Injektionsintervall-Verlängerung sieht eine Intervall-Verlängerung um jeweils 3 Tage bis zum Auftreten einer Durchbruchattacke vor, nachdem die Patient\*innen nach mindestens 2 Dosen Lanadelumab

in zweiwöchigen Abständen attackenfrei sind. Über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 30 Wochen verwendeten 30 Patient\*innen mit HAE-C1INH und 4 Patient\*innen mit AAE-C1INH Lanadelumab in einem mittleren Intervall von etwa 30 Tagen (Median), wobei das längste erreichte Intervall 90 Tage betrug. Das beschriebene Konzept zur Streckung des Injektionsintervalls von Lanadelumab führte bei den Patient\*innen nicht nur zu einer sehr guten Krankheitskontrolle (alle wiesen eine gut kontrollierte Erkrankung im AECT mit einem durchschnittlichen Wert von 14.9 Punkten auf), sondern auch zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere im Bereich der Funktionalität (70). In zukünftigen Studien im Bereich des HAE-C1INH bzw. AAE-C1INH sollte untersucht werden, welche Auswirkungen lange Injektionsintervalle von Präparaten zur Langzeitprophylaxe auf die durch die Behandlung bzw. Verabreichung entstehende Belastung haben. Die sich aktuell in klinischen Studien befindenden Entwicklungen zur Langzeitprophylaxe des HAE-C1INH zeigen auf, dass in der nahen Zukunft noch längere Injektionsintervalle bei der Langzeitprophylaxe möglich sein werden. So konnte in einer Phase-3 Studie Garadacimab, ein humaner Antikörper gegen Faktor XIIa, mit einem Injektionsintervall von 4 Wochen eine hohe Effektivität in der Attackenreduktion zeigen (103). Zudem befindet sich mit dem Präparat STAR 0215 ein langwirksamer monoklonaler Antikörper gegen Kallikrein in der klinischen Entwicklung, der Injektionsintervalle von deutlich mehr als 8 Wochen ermöglicht (104). Weitere spannende Therapieansätze stellen Antisense-Nukleotide gegen Präkallikrein (105) sowie eine Gentherapie mittels CRISPR-CAS-9-Technologie dar (106, 107).

Bei der Auswertung der Daten des CURE-Registers zeigte sich, dass die meisten Patient\*innen mit CSU Omalizumab in der Standarddosierung 300mg mit einem Injektionsintervall von 4 Wochen verwenden (80%) und nur 20% in anderen Dosierungen bzw. Injektionsintervallen (**Publikation 3**) (68). Ein therapeutisches Konzept zur Verlängerung des Injektionsintervalls ist auch für Omalizumab beschrieben, allerdings aus einem anderen Grund als bei Lanadelumab zur Behandlung des hereditären Angioödem. So dient die Verlängerung des Injektionsintervalls von Omalizumab bei der Behandlung der CSU primär nicht zur Findung der individuell ausreichenden Dosis, sondern zur Überprüfung der weiteren Notwendigkeit der Therapie bei gegebenenfalls ausgeheilte Erkrankung bzw. zur Anpassung der Dosis bei sich modifizierender Erkrankung im Verlauf. Hierbei wird eine Verlängerung des Injektionsintervalls von Omalizumab in wöchentlichen Schritten erst nach vollständiger Symptombefreiheit von mindestens 6 Monaten empfohlen (108). Alternativ kann ein Auslassversuch ohne vorangegangene Intervallverlängerung erwogen werden (7, 108).

## 4 Zusammenfassung

Quaddeln und Angioödeme sind charakteristische Hautbeschwerden bei mastzell-vermittelten Erkrankungen, wie z.B. der Urtikaria und dem Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS). Am häufigsten ist das wiederkehrende spontane Auftreten von Quaddeln und Angioödemem durch eine chronische spontane Urtikaria (CSU) zu erklären. Auch das ausschließliche spontane Auftreten von Angioödemem der Haut ist meistens mastzell-vermittelt und somit definitionsgemäß eine Urtikaria, jedoch sollten differentialdiagnostisch seltenerer Formen von Angioödemem, wie z.B. das Bradykinin-vermittelte hereditäre oder erworbene Angioödem durch C1INH-Defizienz, ausgeschlossen werden.

Die gezeigten Ergebnisse zum Energiemetabolismus von Hautmastzellen unter metabolisch eingeschränkten Bedingungen geben erstmalig Einblicke in die Hierarchie ihrer Immunfunktionen und bieten Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Therapieoptionen. Dies ist dringend notwendig, denn die Datenauswertung aus dem chronischen Urtikarieregister CURE konnte u.a. aufzeigen, dass viele CSU Patient\*innen unzureichend auf verfügbare prophylaktischen Therapieoptionen, wie hochdosierte Antihistaminika und den humanen Anti-IgE Antikörper Omalizumab, ansprechen. Hingegen konnte die Anwendung eines individuellen Konzepts zur Verlängerung des Injektionsintervalls des Kallikrein-Inhibitors Lanadelumab zur Langzeitprophylaxe bei Patient\*innen mit hereditärem bzw. erworbenen Angioödem durch C1INH-Defizienz zu nahezu vollkommener Beschwerdefreiheit, vollständiger Krankheitskontrolle und zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität führen.

Weiterhin stellen die Arbeiten einen wichtigen Beitrag zum Management von Patient\*innen mit mastzellvermittelten Erkrankungen und deren Differentialdiagnosen im Praxisalltag dar. Mit dem Urtikaria-Kontrolltest (UCT) mit einem 7-wöchigen Erinnerungszeitraum (UCT7) wurde einerseits ein Messinstrument zur kurzfristigen Überwachung der Krankheitskontrolle entwickelt und validiert. Andererseits wurde ein diagnostisches Abklärungsprogramm zur Überprüfung der Diagnosekriterien bei Patient\*innen mit Verdacht auf MCAS entwickelt, das neben Anamnese, Diagnostik, Differentialdiagnostik und Therapie v.a. den Einsatz von verschiedenen Messinstrumenten in Anlehnung an die chronische Urtikaria beinhaltet.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zu den Pathomechanismen, dem Management und der Therapie von mastzellvermittelten Erkrankungen der Haut und deren Differentialdiagnosen stellen eine wichtige Grundlage für weitere Forschungsanstrengungen dar. Weitere grundlagenwissenschaftliche Arbeiten zur Mastzellaktivierung können dazu beitragen, ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankungen zu erlangen, um letztendlich modernere Therapieoptionen zu entwickeln und das Ansprechen von Patient\*innen mit unterschiedlichen Formen von mastzell-vermittelten Erkrankungen der Haut zu überprüfen.

## 5 Literaturangaben

1. Metz M, Maurer M. Mast cells--key effector cells in immune responses. *Trends Immunol.* 2007;28(5):234-41.
2. Elieh Ali Komi D, Wöhrl S, Bielory L. Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(3):342-65.
3. Maurer M, Köberle M, Metz M, Biedermann T. Mast cells: Promoters of health and modulators of disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(4s):S1-s3.
4. Kolkhir P, Elieh-Ali-Komi D, Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Understanding human mast cells: lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(5):294-308.
5. Solinski HJ, Gudermann T, Breit A. Pharmacology and signaling of MAS-related G protein-coupled receptors. *Pharmacol Rev.* 2014;66(3):570-97.
6. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Heller A, et al. [Not Available]. *Allergo J.* 2021;30(1):20-49.
7. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734-66.
8. Bonnekoh H, Krusche M, Feist E, Wagner AD, Pankow A. [Autoinflammatory syndromes]. *Z Rheumatol.* 2023.
9. Valent P, Akin C, Nedoszytko B, Bonadonna P, Hartmann K, Niedoszytko M, et al. Diagnosis, Classification and Management of Mast Cell Activation Syndromes (MCAS) in the Era of Personalized Medicine. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23).
10. Wagner N, Staubach P. Mastocytosis - pathogenesis, clinical manifestation and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(1):42-57.
11. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602-16.
12. Maurer M, Magerl M. Differences and Similarities in the Mechanisms and Clinical Expression of Bradykinin-Mediated vs. Mast Cell-Mediated Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(1):40-9.
13. Buttgereit T, Maurer M. [Classification and pathophysiology of angioedema]. *Hautarzt.* 2019;70(2):84-91.
14. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. *World Allergy Organ J.* 2022;15(3):100627.
15. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med.* 2002;347(8):621-2.
16. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):61.
17. Alen Coutinho I, Regateiro FS, Fernandes RA, Pita JS, Gomes R, Coelho C, et al. Refractory chronic urticaria in adults: clinical characterization and predictors of severity. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16(1):97.
18. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):464-70.
19. 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):1772-81.e1.
20. Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, Brehler R, Brockow K, Dressler C, et al. S3-Leitlinie Urtikaria. Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria - deutschsprachige Adaptation der internationalen S3-Leitlinie. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21(1):81-95.
21. Bonnekoh H, Jelden-Thurm J, Allenova A, Chen Y, Cherrez-Ojeda I, Danilycheva I, et al. Urticarial Vasculitis Differs From Chronic Spontaneous Urticaria in Time to Diagnosis,

- Clinical Presentation, and Need for Anti-Inflammatory Treatment: An International Prospective UCARE Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(9):2900-10.e21.
22. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedošzytko M, et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(4):1125-33.e1.
  23. Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere.* 2021;5(11):e646.
  24. Schuch A, Brockow K. Mastocytosis and Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(1):153-64.
  25. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1153-8.
  26. Zanichelli A, Arcoledo F, Barca MP, Borrelli P, Bova M, Cancian M, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:11.
  27. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):73.
  28. Lumry WR, Settignano RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl 1):S08-s13.
  29. Sharma J, Jindal AK, Banday AZ, Kaur A, Rawat A, Singh S, et al. Pathophysiology of Hereditary Angioedema (HAE) Beyond the SERPING1 Gene. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;60(3):305-15.
  30. Buttgerit T, Fijen LM, Vera C, Bergmann KC, Maurer M, Magerl M. Case report: Recurrent angioedema: Diagnosing the rare and the frequent. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1048480.
  31. Buttgerit T, Nicola S, Vera C, Brussino L, Maurer M, Magerl M. Significant response to berotralstat in 3 patients with hereditary angioedema of unknown origin. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023.
  32. Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, Suffritti C, Maggioni L, Caccia S, et al. Diagnosis, Course, and Management of Angioedema in Patients With Acquired C1-Inhibitor Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1307-13.
  33. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2000;106(6):1147-54.
  34. Proper SP, Lavery WJ, Bernstein JA. Definition and classification of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl 1):S03-s7.
  35. Guryanova I, Suffritti C, Parolin D, Zanichelli A, Ishchanka N, Polyakova E, et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Belarus: epidemiology, access to diagnosis and seven novel mutations in SERPING1 gene. *Clin Mol Allergy.* 2021;19(1):3.
  36. Magerl M, Doumoulakis G, Kalkounou I, Weller K, Church MK, Kreuz W, et al. Characterization of prodromal symptoms in a large population of patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(3):298-303.
  37. Rasmussen ER, de Freitas PV, Bygum A. Urticaria and Prodromal Symptoms Including Erythema Marginatum in Danish Patients with Hereditary Angioedema. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(3):373-6.
  38. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy.* 2018;73(6):1322-30.
  39. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):1047-54.

40. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226-32.
41. Guenova E, Volz T, Eichner M, Hoetzenecker W, Caroli U, Griesinger G, et al. Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly. *Allergy*. 2010;65(7):919-23.
42. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420-7.
43. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;94(3):363-77.
44. Siebenhaar F, von Tschirnhaus E, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A, et al. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy*. 2016;71(6):869-77.
45. Jensen B, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C, Nielsen DS. Everyday life and mastocytosis from a patient perspective-a qualitative study. *J Clin Nurs*. 2019;28(7-8):1114-24.
46. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009;113(23):5727-36.
47. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014;166(4):521-8.
48. van Doormaal JJ, Arends S, Brunekreeft KL, van der Wal VB, Sietsma J, van Voorst Vader PC, et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1429-31.e1.
49. Weiler CR, Austen KF, Akin C, Barkoff MS, Bernstein JA, Bonadonna P, et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(4):883-96.
50. Afrin LB, Ackerley MB, Bluestein LS, Brewer JH, Brook JB, Buchanan AD, et al. Diagnosis of mast cell activation syndrome: a global "consensus-2". *Diagnosis (Berl)*. 2021;8(2):137-52.
51. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Broesby-Olsen S, Brockow K, et al. Mast cell activation syndrome: Importance of consensus criteria and call for research. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):1008-10.
52. Valent P, Akin C. Doctor, I Think I Am Suffering from MCAS: Differential Diagnosis and Separating Facts from Fiction. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1109-14.
53. Młynek 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):777-80.
54. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-92.
55. Siebenhaar F, Sander B, Ho LHT, Ellrich A, Maurer M, Weller K. Development and validation of the mastocytosis activity score. *Allergy*. 2018;73(7):1489-96.
56. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1365-72, 72.e1-6.
57. Weller K, Donoso T, Magerl M, Aygören-Pürsün E, Staubach P, Martinez-Saguer I, et al. Development of the Angioedema Control Test-A patient-reported outcome measure that assesses disease control in patients with recurrent angioedema. *Allergy*. 2020;75(5):1165-77.
58. Fijen LM, Vera C, Buttgereit T, Bonnekoh H, Maurer M, Magerl M, et al. Sensitivity to change and minimal clinically important difference of the angioedema control test. *Clin Transl Allergy*. 2023;13(9):e12295.
59. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy*. 2005;60(8):1073-8.

60. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-98.
61. Mendoza RP, Fudge DH, Brown JM. Cellular Energetics of Mast Cell Development and Activation. *Cells*. 2021;10(3).
62. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):2-12.
63. Kaplan A, Lebwohl M, Giménez-Arnau AM, Hide M, Armstrong AW, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy*. 2023;78(2):389-401.
64. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, Banerji A, Longhurst HJ, Li HH, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy*. 2020;75(11):2879-87.
65. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;320(20):2108-21.
66. Buttgereit T, Pfeiffenberger M, Frischbutter S, Krauß PL, Chen Y, Maurer M, et al. Inhibition of Complex I of the Respiratory Chain, but Not Complex III, Attenuates Degranulation and Cytokine Secretion in Human Skin Mast Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19).
67. Buttgereit T, Salameh P, Sydorenko O, Zuberbier T, Metz M, Weller K, et al. The 7-day recall period version of the Urticaria Control Test-UCT7. *J Allergy Clin Immunol*. 2023.
68. Buttgereit T, Vera C, Aulenbacher F, Church MK, Hawro T, Asero R, et al. Patients With Chronic Spontaneous Urticaria Who Have Wheals, Angioedema, or Both, Differ Demographically, Clinically, and in Response to Treatment-Results From CURE. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023.
69. Buttgereit T, Gu S, Carneiro-Leão L, Gutsche A, Maurer M, Siebenhaar F. Idiopathic mast cell activation syndrome is more often suspected than diagnosed-A prospective real-life study. *Allergy*. 2022;77(9):2794-802.
70. Buttgereit T, Vera C, Weller K, Gutsche A, Grekowitz EM, Aykanat S, et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(10):3744-51.
71. Zinovkin RA, Zamyatnin AA. Mitochondria-Targeted Drugs. *Curr Mol Pharmacol*. 2019;12(3):202-14.
72. Kolkhir P, Laires PA, Salameh P, Asero R, Bizjak M, Košnik M, et al. The Benefit of Complete Response to Treatment in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria-CURE Results. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(2):610-20.e5.
73. Weller K, Giménez-Arnau A, Grattan C, Asero R, Mathelier-Fusade P, Bizjak M, et al. The Chronic Urticaria Registry: rationale, methods and initial implementation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):721-9.
74. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):101-9.
75. Sabaté-Brescó M, Rodríguez-Garijo N, Azofra J, Baeza ML, Donado CD, Gaig P, et al. A Comparative Study of Sex Distribution, Autoimmunity, Blood, and Inflammatory Parameters in Chronic Spontaneous Urticaria with Angioedema and Chronic Histaminergic Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2284-92.
76. Magen E, Merzon E, Green I, Magen I, Waitman DA, Kahan NR. A comparative study of chronic spontaneous urticaria and chronic mast cell mediated angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2023;44(2):122-9.
77. De Maat S, Hofman ZLM, Maas C. Hereditary angioedema: the plasma contact system out of control. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1674-85.
78. Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, Fluhr JW, Fok JS, Hawro T, et al. The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria-What to Test and Why. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2274-83.



79. Valent P, Hoermann G, Bonadonna P, Hartmann K, Sperr WR, Broesby-Olsen S, et al. The Normal Range of Baseline Tryptase Should Be 1 to 15 ng/mL and Covers Healthy Individuals With HcT. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(10):3010-20.
80. Greiner G, Sprinzl B, Górska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, et al. Hereditary  $\alpha$  tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood*. 2021;137(2):238-47.
81. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased  $\alpha$ -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):622-32.
82. Sabato V, Chovanec J, Faber M, Milner JD, Ebo D, Lyons JJ. First Identification of an Inherited TPSAB1 Quintuplication in a Patient with Clonal Mast Cell Disease. *J Clin Immunol*. 2018;38(4):457-9.
83. Chollet MB, Akin C. Hereditary alpha tryptasemia is not associated with specific clinical phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(2):728-35.e2.
84. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77.
85. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Ensina LF, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):226-36.
86. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Baier-Ebert M, Chapman-Rothe N. ATTENTUS, a German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):892-4.
87. Sussman G, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: Analyses from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2018;73(8):1724-34.
88. Valent P, Bonadonna P, Hartmann K, Broesby-Olsen S, Brockow K, Butterfield JH, et al. Why the 20% + 2 Tryptase Formula Is a Diagnostic Gold Standard for Severe Systemic Mast Cell Activation and Mast Cell Activation Syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(1):44-51.
89. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1551-5.
90. 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):288-90.
91. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153-65.
92. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of "Real-world" Evidence. *JAMA Dermatol*. 2019;155(1):29-38.
93. Maurer M, Berger W, Giménez-Arnau A, Hayama K, Jain V, Reich A, et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1498-506.e2.
94. Altrichter S, Staubach P, Pasha M, Singh B, Chang AT, Bernstein JA, et al. An open-label, proof-of-concept study of liletelimab for antihistamine-resistant chronic spontaneous and inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(5):1683-90.e7.
95. Terhorst-Molawi D, Hawro T, Grekowitz E, Kiefer L, Merchant K, Alvarado D, et al. Anti-KIT antibody, barzolvolimab, reduces skin mast cells and disease activity in chronic inducible urticaria. *Allergy*. 2023;78(5):1269-79.
96. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, Chatzipetrou A, et al. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy*. 2015;70(7):727-54.

97. Abadeh A, Lee JK. Long-term follow-up of patients treated with dupilumab for chronic spontaneous urticaria: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2022;10:2050313x221117702.
98. Holm JG, Sørensen JA, Thomsen SF. Concurrent use of omalizumab and dupilumab in a 47-year-old woman with chronic spontaneous urticaria and atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2022;61(5):e173-e4.
99. Marchal V, Reguiai Z. Efficacy of dupilumab in severe idiopathic cold urticaria: a case report. *J Dermatolog Treat.* 2023;34(1):2182620.
100. Zhu C, Fok JS, Lin L, Su H, Maurer M. Complete response to dupilumab in a patient with chronic spontaneous urticaria who did not tolerate omalizumab. *JAAD Case Rep.* 2023;32:109-12.
101. Sirufo MM, Catalogna A, Raggiunti M, De Pietro F, Ginaldi L, De Martinis M. Cholinergic Urticaria, an Effective and Safe "Off Label" Use of Dupilumab: A Case Report with Literature Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:253-60.
102. Maurer M, Casale T, Saini S, Ben-Shoshan M, Amin N, Radin A, et al. Dupilumab Significantly Reduces Itch and Hives in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria: Results From a Phase 3 Trial (LIBERTY-CSU CUPID Study A). *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2022;149(2):AB312-AB.
103. Craig TJ, Reshef A, Li HH, Jacobs JS, Bernstein JA, Farkas H, et al. Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10382):1079-90.
104. Bedian V, Biris N, Omer C, Chung JK, Fuller J, Dagher R, et al. STAR-0215 is a Novel, Long-Acting Monoclonal Antibody Inhibitor of Plasma Kallikrein for the Potential Treatment of Hereditary Angioedema. *J Pharmacol Exp Ther.* 2023.
105. Fijen LM, Riedl MA, Bordone L, Bernstein JA, Raasch J, Tachdjian R, et al. Inhibition of Prekallikrein for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2022;386(11):1026-33.
106. Fijen LM, Bork K, Cohn DM. Current and Prospective Targets of Pharmacologic Treatment of Hereditary Angioedema Types 1 and 2. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(1):66-76.
107. Zanichelli A, Montinaro V, Triggiani M, Arcoleo F, Visigalli D, Cancian M. Emerging drugs for the treatment of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2022;27(2):103-10.
108. Türk M, Carneiro-Leão L, Kolkhir P, Bonnekoh H, Buttgereit T, Maurer M. How to Treat Patients with Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab: Questions and Answers. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):113-24.

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei den beiden Direktoren des Instituts für Allergieforschung an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Herrn Professor Dr. med. Marcus Maurer und Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. Torsten Zuberbier, für ihre kontinuierliche Unterstützung bei der Durchführung meiner Forschungsarbeiten bedanken. Ein ganz besonderer Dank geht hierbei an Professor Maurer, der für mich durch seine inspirierende und motivierende Art nicht nur ein Vorbild ist, sondern mich insbesondere als großartiger Mentor in allen meinen Forschungsprojekten gefördert und unterstützt hat.

Weiterhin möchte ich mich bei dem gesamten Studien-, Sprechstunden- und Laborteam des Instituts für Allergieforschung der Charité – Universitätsmedizin Berlin bedanken. Insbesondere meine Kolleg\*innen Carolina Vera, Niklas Amadeus Mahnke, Felix Aulenbacher, Annika Gutsche, Dr. med. Sophie Gu, Dr. rer. nat. Stefan Frischbutter, Dr. Pavel Kolkhir, PD Dr. med. Karsten Weller und Professor Dr. med. Markus Magerl möchte ich an dieser Stelle namentlich erwähnen. Wie auch Frau Dr. med. Hanna Bonnekoh in der Danksagung ihrer Habilitationsschrift meine Person genannt hat, ist es für mich eine Selbstverständlichkeit, sie auch in meiner Danksagung besonders hervorzuheben. Gemeinsam haben wir von Beginn an den Weg zum Facharzt bzw. Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten an der Charité erfolgreich bestritten und uns gegenseitig motiviert. Zudem war es mir immer eine große Freude, auch in herausfordernden Zeiten den fachlichen und wissenschaftlichen Austausch mit ihr in unserem gemeinsamen Büro zu suchen.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei den Mitarbeitern des Rheuma-Forschungslabors der Charité Universitätsmedizin Berlin bedanken. Bei unserem gemeinsamen Forschungsprojekt zum Energiemetabolismus der Hautmastzellen haben mich insbesondere der Laborleiter Dr. rer. nat. Timo Gaber, Dr. rer. nat. Moritz Pfeiffenberger, Dr. rer. nat. Alexandra Damerau, Dr. med. Pierre-Louis Krauß und Manuela Jakstadt stets in Rat und Tat unterstützt und motiviert.

Ich möchte ich mich auch bei allen Teilnehmern aus den Zentren aus aller Welt für die Gewinnung von Daten in der Chronic Urticaria Registry (CURE) bedanken. Die internationale Zusammenarbeit ist ein hochgeschätztes Gut um Forschungsvorhaben erfolgreich durchführen zu können.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und Großeltern sowie meiner Frau und meinen Kindern bedanken. Sie haben mich in meinen Forschungsvorhaben immer gestärkt und unterstützt und Verständnis gezeigt, wenn Papa „mal etwas länger arbeiten muss“.

## 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.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

..... Datum

..... Unterschrift