

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

DISSERTATION

Monitoring von Interleukin - 31 bei Patienten mit chronischer spontaner  
Urtikaria unter der Behandlung mit Omalizumab

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sabine Altrichter

aus Wien

Datum der Promotion: 08.12.2017

# Inhaltsverzeichnis

Abstrakt (Deutsch) .....	3
Abstract (English) .....	4
Einleitung .....	5
Zielstellung .....	14
Methodik .....	15
Ergebnisse .....	16
Diskussion .....	17
Referenzen .....	20
Eidesstattliche Versicherung .....	25
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen .....	26
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen: .....	28
Lebenslauf .....	48
Komplette Publikationsliste .....	51
Danksagung .....	55

## Abstrakt (Deutsch)

Titel: Monitoring von Interleukin-31 bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria unter der Behandlung mit Omalizumab

Abstrakt: Die chronische spontane Urtikaria (CSU) ist eine der häufigsten dermatologischen Erkrankungen. Sie ist durch die klinischen Symptome wiederkehrende juckende Quaddeln und Angioödeme gekennzeichnet. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, Interleukin-31 (IL-31) als therapeutischen Biomarker für die Therapie mit Omalizumab in Patienten mit CSU zu untersuchen. Hierfür wurden drei unabhängige Studien durchgeführt. Zunächst wurde die Wirksamkeit der Therapie mit Omalizumab bei CSU Patienten im Rahmen einer placebokontrollierten Studie klinisch monitoriert, aus der sich die Fragestellung nach objektivierbaren Biomarkern für das Therapieansprechend ergab. In der zweiten Studie wurde untersucht, ob IL-31 als Biomarker in Frage kommt und die biologische Relevanz von IL-31 im Prick-Test untersucht und die resultierende Hautreaktion und der Juckreiz erfasst. In der letzten Studie wurde IL-31 als therapeutischer Biomarker retrospektiv in der erstgenannten Studie untersucht. Hier wurde die Veränderung der IL-31 Spiegel in den Seren der Omalizumab- oder placebobehandelten CSU Patienten monitoriert, mit den klinischen Daten korreliert und die Eignung von IL-31 als therapeutischer Biomarker untersucht. Zusammengefasst zeigte die erste Studie, dass es bei CSU Patienten durch Omalizumab, jedoch nicht durch Placebo, zu einem statistisch signifikanten ( $p=0,0089$ ) Rückgang des Beschwerdescores UAS7 (-17,8) kam. Zwei Drittel der Patienten waren sogar komplett frei von Hauterscheinungen. In der zweiten Studie konnte erstmalig gezeigt werden, dass IL-31 beim Menschen mit einer zeitlichen Verzögerung von durchschnittlich 143 Minuten Juckreiz induziert und somit als biologisch relevanter Biomarker in Frage kommt. In der letzten Studie konnte schlussendlich gezeigt werden, dass das klinische Ansprechen auf Omalizumab in der ersten Studie mit einer statistisch signifikanten Reduktion der IL-31 Serumspiegel (-48%;  $p=0,004$ ) einherging.

Insgesamt zeigt die vorliegende Arbeit, dass IL-31 ein geeigneter Biomarker für das Monitoring des therapeutischen Ansprechens auf Omalizumab ist. Außerdem zeigt IL-31 einen interessanten Angriffspunkt in der Pathogenese der CSU auf, der sowohl für das Verständnis der Pathogenese der CSU und hier im Besonderen des Juckreizes wichtig ist, als auch als möglicher therapeutischer Angriffspunkt bei der CSU und anderen juckenden Hauterkrankungen dienen könnte.

## Abstract (English)

Title: Monitoring of interleukin-31 in chronic spontaneous urticaria patients during the treatment with Omalizumab

Abstract: Chronic spontaneous urticaria (CSU) is among the most frequent dermatological diseases. It is characterized by recurrent itchy wheal and flare type skin reactions and angioedema. The overall aim was to investigate interleukin-31 (IL-31) as therapeutic biomarker during the treatment of CSU patients with Omalizumab. To achieve this goal, three independent studies were performed. In the first study, CSU patients were treated with Omalizumab, a therapeutic anti-IgE antibody, and the clinical improvement was monitored. This study raised the question for an objective therapeutic biomarker. In the second study, IL-31, a potential biomarker for CSU, was investigated for its biologic activity and relevance regarding itch induction and sustainment. In the last retrospective study, the potential suitability of IL-31 as a therapeutic biomarker in CSU was investigated. Here, IL-31 was retrospectively analyzed from serum samples of CSU patients of the first study and correlated with their clinical data.

In brief, the first study showed that Omalizumab, but not placebo, significantly ( $p=0.0089$ ) reduced the urticaria symptom score UAS7 (-17.8). Two thirds of the CSU patients were even completely free of symptoms. The second study demonstrated for the first time that IL-31 induces a delayed itch after 143 minutes in humans. The last study exhibited that the improvement of the clinical scores in the first study was linked to a significant reduction (-48%;  $p=0.004$ ) of IL-31 levels in the serum. Non-responder or placebo treated patients had no changes of their IL-31 levels.

In summary, IL-31 may be an appropriate therapeutic biomarker for the monitoring of the therapeutic response of CSU patients to Omalizumab. Furthermore, IL-31 could play an important role in the pathophysiology of CSU and appears to be an interesting target for new therapeutic treatment options.

## Einleitung

### Chronische spontane Urtikaria (CSU)

Die CSU ist eine der häufigsten dermatologischen Erkrankungen. Die Prävalenz wird derzeit auf ca. 1 – 1,5% geschätzt<sup>1</sup>. Die Erkrankung ist definiert durch das Auftreten juckender flüchtiger Quaddeln (Urticae) und/oder tiefer liegender Schwellungen (Angioödeme) (siehe Abbildung 1).



*Abb. 1: Klinische Symptomatik bei Urtikaria. Urticae (a), Angioödeme (b) mit freundlicher Genehmigung von Prof. M. Magerl, Charité – Universitätsmedizin Berlin.*

Von der CSU, die einen hochchronischen Verlauf über Jahre bis Jahrzehnte hat, kann man die akute spontane Urtikaria und die induzierbaren Urtikariaformen unterscheiden (siehe Tabelle 1; <sup>2</sup>). Verschiedene Urtikariaformen können auch gleichzeitig vorkommen (z.B. CSU und Urtikaria factitia). Im Verlauf der Erkrankung ist prinzipiell eine spontane Heilung möglich.

**Tabelle 1** Klassifikation und Besonderheiten von Urtikaria-Subtypen

Oberbegriff	Subtyp	Auslöser, Trigger	Besonderheiten
<b>Spontane Urtikaria</b>	akute spontane Urtikaria (< 6 Wo. bestehend)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ akuter viraler/bakterieller Infekt (z. B. respiratorisch, gastrointestinal, Harnwege)</li> <li>▶ medikamentös (v. a. NSAR wie Acetylsalicylsäure)</li> <li>▶ IgE-vermittelt, allergisch (Nahrungsmittel, Hymenopteregift)</li> </ul>	selbstlimitierend, meist nur für 1–2 Wochen (per Definition < 6 Wochen), bei mehr als der Hälfte zusätzlich Angioödem
	chronische spontane Urtikaria (> 6 Wo. bestehend)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ chronisch persistierender Infekt (z. B. Helicobacter, Streptokokken, Yersinien, Parasiten)</li> <li>▶ Autoreaktivität (Schilddrüsenautoantikörper, positiver autologer Serumtest, anti-FcεR1a)</li> <li>▶ Pseudoallergene (v. a. NSAR wie Acetylsalicylsäure, selten Zusatzstoffe)</li> </ul>	hochchronisch (jahre- bis jahrzehntelanger Verlauf), bei 40–50 % zusätzlich Angioödem
<b>Induzierbare Urtikaria: physikalische Urtikaria</b>	Urtikaria factitia	▶ Scherkräfte	häufigste physikalische Urtikaria, zeitgleiches Auftreten mit chronischer spontaner Urtikaria möglich, mittlere Dauer 6,5 Jahre
	Kälteurtikaria	▶ Kälte (Luft, Wasser, Gegenstände, Getränke, Eis)	häufige physikalische Urtikaria, potenziell lebensbedrohlich; zeitgleiches Auftreten mit cholinergischer Urtikaria möglich; mittlere Dauer 5–10 Jahre
	verzögerte Druckurtikaria	▶ lokaler Druck (verzögerte Reaktion nach 3–6 h)	zeitgleiches Auftreten mit chronischer spontaner Urtikaria möglich; Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Fieber, Arthralgien möglich; mittlere Dauer 6–9 Jahre
	Wärmeurtikaria	▶ lokale Wärme	sehr selten
	solare Urtikaria	▶ UV-Licht, sichtbares Licht	selten
	aquagene Urtikaria	▶ Wasserkontakt (unabhängig von der Temperatur)	sehr selten
<b>Sonderformen</b>	cholinergische Urtikaria	▶ Erhöhung der Körperkerntemperatur (durch psychische/physikalische Anstrengung)	v. a. im jungen Lebensalter; flüchtige, stecknadelkopfgroße Urticae; zeitgleiches Auftreten mit Kälteurtikaria möglich; mittlere Dauer 7,5 Jahre
	Kontakturtikaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <i>allergisch</i>: tierische, pflanzliche Allergene, Berufschemikalien, Arzneimittel</li> <li>▶ <i>nichtallergisch</i>: Stoffe von Pflanzen (z. B. Brennnesseln, Wolfsmilchgewächse), Nahrungsmitteln (z. B. Erdbeeren), Tieren (z. B. Raupen, Ameisen) oder Irritantien (Perubalsam, Benzoesäure, Zimtaldehyd)</li> </ul>	<i>Sonderform</i> : Orales Allergiesyndrom

Abk.: Wo., Wochen; NSAR, nichtsteroidale Antirheumatika

*Tab. 1: Klassifikation der Urtikaria-Subtypen<sup>2</sup>*

Patienten mit CSU sind in ihrer Lebensqualität sehr stark eingeschränkt und verursachen hohe Kosten (durch Arbeitsausfall, Ärtzhopping, Krankenhausaufenthalte, etc.).

Obwohl die ersten Beschreibungen der Urtikaria bereits in der Antike erfolgten, ist bis heute die genaue Pathophysiologie der Erkrankung nicht aufgeklärt. Mastzellen spielen bei der Erkrankung jedoch eine zentrale Rolle. Diese setzen nach Aktivierung Mediatoren (v.a. Histamin) frei, die wiederum zu einer lokalen Vasodilatation und Erhöhung der Kapillarpermeabilität führen. Daraus resultiert das beobachtbare intrakutane oder subkutane Ödem (Urticae bzw. Angioödem). Außerdem werden sensorische Nerven aktiviert, was zu dem begleitenden Juckreiz und Reflexerythem bei den Patienten führt. Bei den meisten Urtikariaformen sind die Mechanismen der Mastzellaktivierung jedoch unklar. IgE-vermittelte (allergische), nicht-IgE-vermittelte (pseudoallergische), autoreaktive, infektiöse, paraneoplastische oder auch psychische Auslösefaktoren werden diskutiert <sup>3</sup>.

Diagnostiziert wird die Erkrankung anhand der typischen Klinik. Ein serologischer oder andersartiger Marker für die Erkrankung konnte bisher nicht etabliert werden. Die Schwere der Erkrankung wird mittels täglichen Tagebucheintragungen zur Anzahl der Quaddeln und der Stärke des Juckreizes erfasst (siehe Tabelle 2; <sup>4</sup>). Zusätzlich hat sich zur Beurteilung der Schwere die Erfassung der Lebensqualität der betroffenen Patienten bewährt <sup>5</sup>.

Tab. 2 : Urtikaria-Aktivitäts-Score (UAS) <sup>4</sup>

**Tabelle 3. Bestimmung der Erkrankungsaktivität bei Patienten mit spontaner Urtikaria mittels Urtikaria-Aktivitäts-Score (UAS)**

Score*	Quaddeln (Q)	Juckreiz
0	0 = keine	0 = kein
1	1 = leicht (< 20 Q/24 h)	1 = leicht (vorhanden, doch nicht störend)
2	2 = mittel (20–50 Q/24 h)	2 = mittel (störend, aber keine wesentliche Beeinflussung der täglichen Aktivitäten oder des Schlafs)
3	3 = stark (> 50 Q/24 h oder große konfluierende Flächen)	3 = stark (schwerer Juckreiz, der die täglichen Aktivitäten oder den Schlaf wesentlich beeinflusst)

\*Summe der Scores: 0–6 pro Tag, d. h. 0–42 pro Woche (= UAS7); Angioödeme sollten separat erfasst werden.

## Pathophysiologische Prinzipien bei der CSU

Bei dem Krankheitsbild der Urtikaria steht die Mastzelle im Mittelpunkt der Pathophysiologie<sup>3</sup>. Durch Stimulation der Mastzellen kommt es zur Ausschüttung von Histamin als Hauptmediator, der in der Folge die typischen Symptome auslöst. Histamin induziert an den Blutgefäßen eine Gefäßerweiterung (=Rötung) mit folgender Gefäßundichtigkeit und resultierendem Flüssigkeitsaustritt ins Gewebe (=Quaddel). Histamin induziert desweiteren an den Nerven die Vermittlung des Symptoms Juckreiz. Die Aktivierung der Mastzellen ist durch vielerlei Stimulatoren möglich (siehe Abbildung 2).

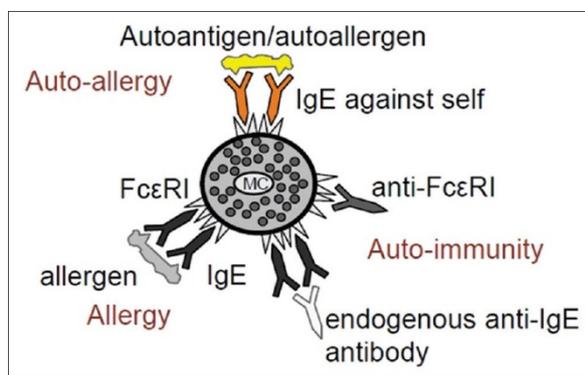


Abb. 2: *Verschiedene pathophysiologische Mechanismen zur Mastzellaktivierung*

## Therapeutische Optionen bei chronischer Urtikaria

Aktuell ist keine kausale Therapie für die Erkrankung vorhanden. Therapieziel, laut internationalen Leitlinien<sup>6-9</sup>, ist daher das Erreichen kompletter Beschwerdefreiheit. Im Zentrum der Therapie stehen nicht sedierende H1-Antihistaminika (in alphabetischer Reihenfolge: Azelastin, Bilastin, Cetirizin, Desloratadin, Ebastin, Fexofenadin, Levocetirizin, Loratadin, Mizolastin und Rupatadin). Diese Antihistaminika der zweiten Generation sind für die Erkrankung in Standarddosis (1x tgl.) zugelassen. Komplette Beschwerdefreiheit erreichen jedoch nur die wenigsten der betroffenen Patienten mit der Einnahme der Standarddosis. Führt diese Standarddosis innerhalb von 2 Wochen nicht zur Beschwerdefreiheit, so wird in der Leitlinie<sup>6</sup> eine Dosiserhöhung auf die bis zu 4fache Dosis empfohlen (off-label-use). Neben der Steigerung der Wirksamkeit ist hier auch ein möglicher Anstieg der Nebenwirkungen zu beachten. Aufgrund des individuell unterschiedlichen Ansprechens auf einzelne H1-Antihistaminika, kann es hilfreich sein, verschiedene Wirkstoffe auszuprobieren.

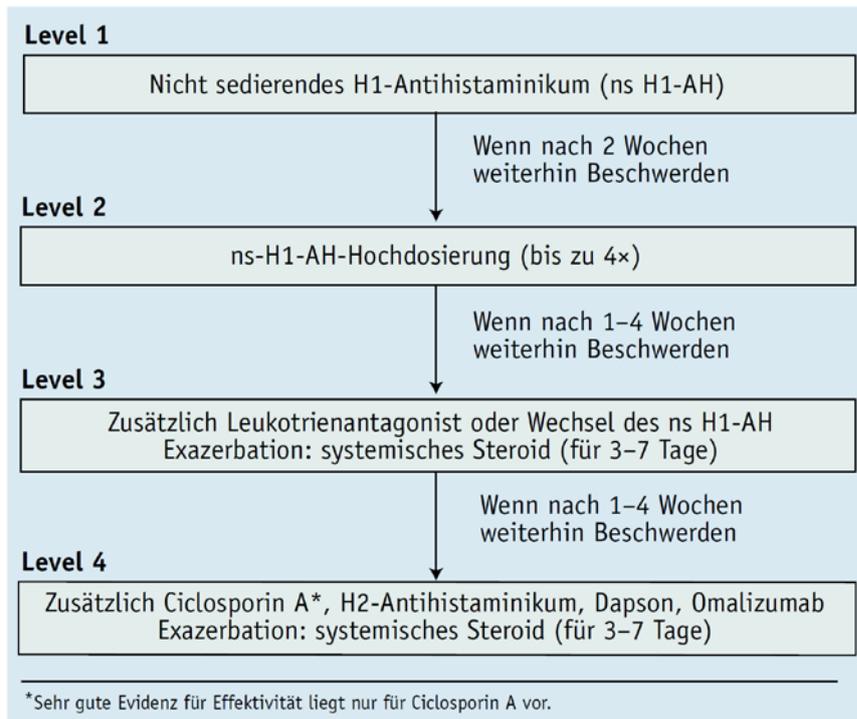


Abbildung 1. **Ausdrücklich empfohlener Algorithmus zur Therapie der chronischen Urtikaria – Literaturobwertung nach dem GRADE-System und Hintergrundinformation zum Algorithmus können von [www.gazlen.net](http://www.gazlen.net) heruntergeladen werden.**

Abb. 3: Therapiealgorithmus zur Therapie der chronischen Urtikaria<sup>9</sup>

Nach der Leitlinie von 2009<sup>10</sup> wurde bei weiterer Therapieresistenz aufgrund von Einzelfällen und kleineren Fallserien die weitere Therapieeskalation mit systemischen Immunsuppressiva wie Ciclosporin A, Dapson oder systemischen Steroiden empfohlen. Als neue Therapieoption wird Omalizumab (Anti-human-IgE, Xolair®) angegeben.

### Omalizumab

Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler anti-human-IgE Antikörper, der nicht gebundenes IgE am Fc-Teil des Moleküls bindet (siehe Abbildung 4) und somit die Bindung von IgE am Fc-epsilon-Rezeptor-I an Effektorzellen, wie z.B. Mastzellen oder basophilen Granulozyten verhindert (siehe Abbildung 5).

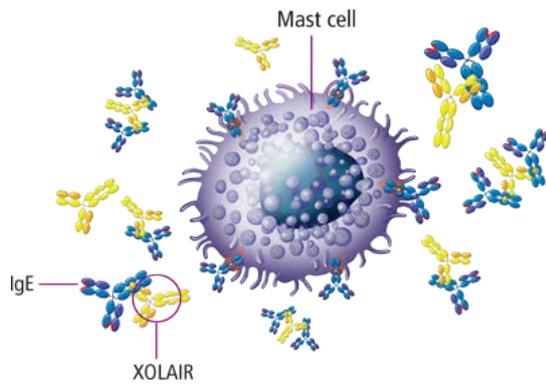
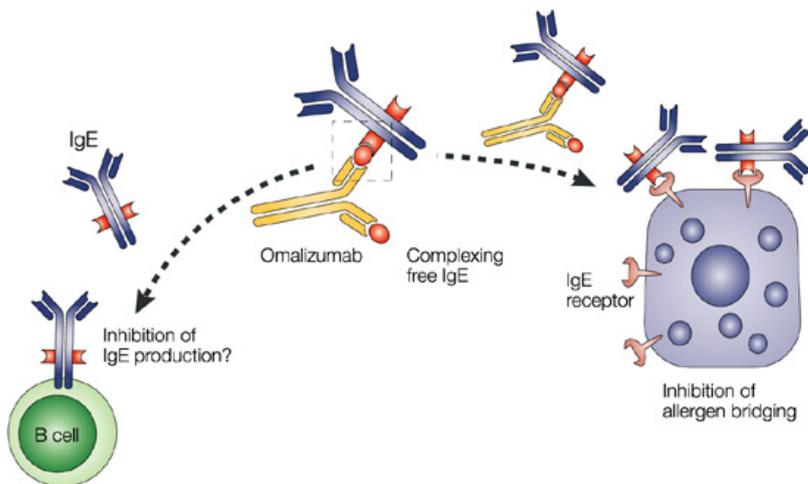


Abb. 4: Bindung von Omalizumab (Xolair®) an IgE-Molekülen.  
Abbildung von [www.Xolair.com](http://www.Xolair.com)



Nature Reviews | Drug Discovery

Abb. 5: Folgen der Omalizumab-IgE-Komplexbindung <sup>11</sup>

Durch diese Bindung erfolgt eine Senkung des freien IgE-Spiegels im Blut und im Gewebe. In der Folge kommt es zu einer Reduktion der Fc-epsilon-Rezeptoren an der Zelloberfläche der Effektorzellen mit resultierender Verminderung der Mediatorfreisetzung und Reduktion der allergischen Reaktion (siehe Abbildung 6).

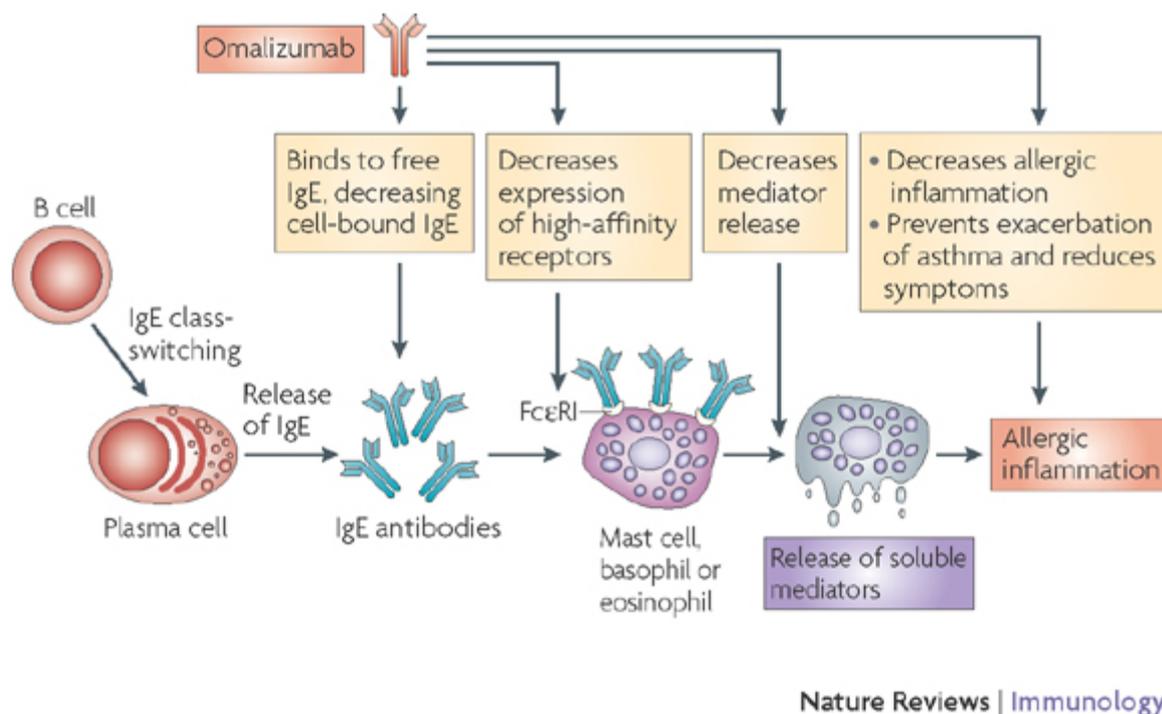


Abb. 6: Effekte der Omalizumab Behandlung <sup>12</sup>

In ersten Einzelfallberichten wurde ab 2007 <sup>13</sup> die Wirksamkeit von Omalizumab in chronischer Urtikaria beschrieben und fand somit Einzug in die oben genannten Therapieleitlinien.

### Biomarker in CSU

Das amerikanische National Institute of Health (NIH) definiert Biomarker als eine Eigenschaft, die objektiv gemessen und evaluiert werden kann und somit als Indikator für normale oder pathogene biologische Prozesse oder für pharmakologische Reaktionen auf therapeutische Interventionen dient <sup>14</sup>. Biomarker werden nach ihrer Verwendung unterschieden: i) Diagnostische Biomarker dienen dazu, die Erkrankung eines Patienten innerhalb einer Gruppe von ähnlichen Krankheiten genau zu definieren. ii) Prognostische Biomarker geben eine Aussage über die voraussichtlichen Heilungschancen und/oder den Krankheitsverlauf. iii) Prädiktive Biomarker zeigen die Wahrscheinlichkeit an, in der Zukunft an einer Krankheit zu erkranken, oder ermöglichen Aussagen über das voraussichtliche Ansprechen auf eine bestimmte Therapie und erleichtern damit die Auswahl der individuell besten Behandlung <sup>14</sup>.

Verschiedenste Markermoleküle wurden in CSU als Biomarker untersucht und zeigten in einzelnen Studien einen Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität bei CSU <sup>15</sup>. So konnte in einigen Publikationen eine Korrelation der Krankheitsaktivität mit

Metallomatrixproteinase-9 <sup>16, 17</sup>, Substance P <sup>18</sup>, Prothrombin Fragment 1 + 2 <sup>19</sup>, D-Dimere <sup>19-21</sup>, C-reaktives Protein <sup>22</sup> und Interleukin-31 <sup>23</sup> nachgewiesen werden. In anderen Publikationen wurde dieser Zusammenhang nicht oder anders gesehen <sup>24, 25</sup>. Bislang konnte sich jedoch noch kein Biomarker für die Diagnose oder die Krankheitsaktivität der CSU durchsetzen <sup>15</sup>. Über Biomarker für das Monitoring des Therapieerfolges bei CSU ist bisher nur sehr wenig bekannt. Hier wurden bisher nur D-Dimere als Therapiemarker vorgeschlagen <sup>26</sup>. Zu anderen Markermolekülen für den Therapieerfolg bei CSU unter systemischer Therapie wurde bislang nichts publiziert.

### Interleukin 31 (IL-31)

Interleukin-31 (IL-31) ist Zytokin der IL-6 Zytokinfamilie. Das Molekül weist eine 4-Helix-Bündel Struktur auf. In verschiedensten Geweben wie Knochenmark, Niere, Dickdarm, Luftröhre und Haut konnte eine IL-31 mRNA Expression nachgewiesen werden. Innerhalb der Immunzellpopulation sind CD4<sup>+</sup> T-Zellen die Hauptproduzenten von IL-31. Das Zytokin bindet an den IL-31-Rezeptor Signalling-Komplex, der aus einem Heterodimer aus IL-31-Rezeptor-alpha und Oncostatin M-Rezeptor-beta besteht. Dieser Rezeptor ist stark exprimiert auf Glioblastoma Zellen, epithelialen Zellen und Keratinozyten <sup>27, 28</sup>.

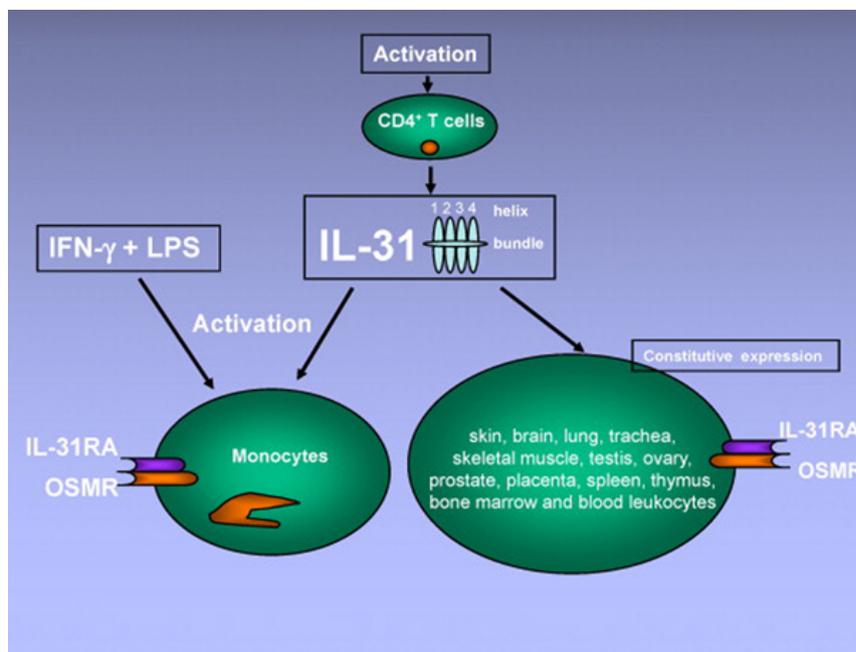


Abb. 7: Struktur und Funktion von IL-31 <sup>27</sup>

In verschiedenen Hautkrankheiten wurde daher eine pathophysiologische Rolle von IL-31 postuliert. IL-31 transgene Mäuse entwickeln starken Juckreiz, Hyperkeratose, ein Immuzellinfiltrat in der Haut und zeigen eine Vermehrung von Mastzellen<sup>29</sup>. Hohe IL-31 mRNA Spiegel konnten in Hautbiopsien von Patienten mit atopischer Dermatitis<sup>30</sup>, allergischer Kontaktdermatitis<sup>31</sup>, Prurigo nodularis<sup>32</sup> und kutanem T-Zell-Lymphom<sup>33</sup> nachgewiesen werden. Erhöhte IL-31 Serumspiegel wurden bei Patienten mit Mastozytose und atopischer Dermatitis nachgewiesen<sup>32</sup>. Bei all den oben genannten Hauterkrankungen steht der Juckreiz jeweils als Symptom im Vordergrund. Sonkoly *et al* zeigten, dass der IL-31-Rezeptor-alpha am stärksten in den dorsalen Wurzelganglien exprimiert wird, wo die Zellkörper der kutanen sensorischen Neuronen liegen<sup>34</sup>. Die direkte biologische Wirkung von IL-31 wurde in Menschen jedoch bisher nicht gezeigt.

Raap *et al* publizierten 2010, dass auch Patienten mit CSU erhöhte IL-31-Serumspiegel aufweisen, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen<sup>23</sup>. Die Bedeutung von IL-31 als Biomarker für die Krankheitsaktivität oder für das Therapieansprechen in der CSU ist jedoch noch weitgehend unklar.

## Zielstellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung von IL-31 als therapeutischer Biomarker in Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria unter der Therapie mit Omalizumab. Um dieses Ziel zu erreichen, wurden 3 relativ unabhängige, aber zusammenhängende Studien durchgeführt:

### Studie 1: Nachweis der Wirksamkeit von Omalizumab bei Patienten mit CSU und IgE-Autoantikörpern gegen Thyreoperoxidase (TPO).

Der Fokus dieser doppelblind-placebokontrollierten Studie liegt in der *klinischen* Bewertung der Wirksamkeit von Omalizumab in dem oben genannten Patientenkollektiv, das aufgrund der nachweisbaren IgE Antikörper gegen körpereigene Strukturen als autoreaktiv eingestuft wurde. Diese Studie wirft die Frage nach einem objektivierbaren Biomarker für den Therapieverlauf auf.

### Studie 2: Untersuchung der direkten Wirkung von IL-31 im Hautpricktest bei gesunden Probanden und Patienten mit atopischer Dermatitis.

Diese Untersuchung, ob IL-31 ein biologisch aktives Zytokin darstellt, diente der Einordnung, ob dieses Zytokin ein möglicher Biomarker in juckenden Hauterkrankungen sein könnte. In dieser Studie ist das Hauptziel die Bewertung der klinischen Symptomatik, insbesondere des Juckreizes, die durch IL-31 induziert werden.

### Studie 3: Retrospektive Analyse der IL-31 Spiegel bei Patienten mit CSU, die mit Omalizumab behandelt wurden (in Studie 1).

In der zuletzt vorgestellten Studie wird nun die Eignung von IL-31, insbesondere als therapeutischer Biomarker, retrospektiv untersucht. In dieser letzten Studie wurde CSU Patientenserum aus der ersten Studie hinsichtlich dem IL-31 Zytokinspiegel im Verlauf untersucht und diese mit den klinischen Verlaufsparemtern korreliert, um zu klären, ob IL-31 ein therapeutischer Biomarker in CSU sein könnte.

## Methodik

### Studie 1:

Die erste Studie wurde als 1:1 randomisierte doppelblind-placebokontrollierte Studie angelegt, bei der 49 CSU Patienten mit nachweisbaren IgE-anti-TPO Antikörpern entweder über 24 Wochen mit Omalizumab oder mit Placebo behandelt wurden. Vor, während und nach der Behandlungsphase wurden klinische Scores (Urticaria activity score UAS7, dermatologischer Lebensqualitätsindex DLQI, Skindex-29, Lebensqualitätsinstrument für chronische Urtikaria CU-Q2oL, rescue medication use (Antihistaminikaverbrauch) erfasst und statistisch ausgewertet. Die genaue Beschreibung der Methodik sind der Referenz <sup>35</sup>; Kapitel „Methods“, zu entnehmen.

### Studie 2:

In der zweiten Studie wurden 10 gesunde Probanden und 10 klinisch gut charakterisierte Patienten mit atopischer Dermatitis (als Prototyp einer juckenden Hauterkrankung) verblindet mit IL-31 und Kochsalzlösung geprickt. Der klinischen Reaktionen wurden anschließend mittels Visual Analogue Scale (VAS) zur Erfassung des Juckreizes und mittels Mexameter zur Bestimmung der Hautrötung ausgewertet. In weiterer Folge wurden die Reaktionen mit jenen von Histamin-Prick-Reaktionen bei 20 gesunden Probanden verglichen und statistisch ausgewertet. Die genaue Beschreibung der Methodik ist unter der Referenz <sup>36</sup>; Kapitel „Patients and Methods“, beschrieben.

### Studie 3:

In der letzten retrospektiven Studie erfolgte eine Bestimmung von IL-31 mittels ELISA im Serum der CSU Patienten, die in der ersten Studie mit Omalizumab oder Placebo behandelt wurden. Die Bestimmung erfolgte aus dem Serum, welches vor und am Ende der Behandlungsperiode der Patienten gewonnen wurde. Im Anschluss erfolgte eine statistische Korrelation der Serumkonzentrationen mit den klinischen Parametern, die in der ersten Studie erhoben wurden. Eine detailliertere Beschreibung der Methodik erfolgt in der Publikation <sup>37</sup>.

## Ergebnisse

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

In der ersten Studie zur placebokontrollierten Verabreichung von Omalizumab bei Patienten mit CSU und IgE-Autoantikörper gegen TPO zeigte sich, dass es bei den Patienten, die mit Omalizumab behandelt wurden, zu einem deutlichen Rückgang des Beschwerdescores UAS7 (-17,8) kam. Bei Patienten der Placebogruppe war dieser Rückgang deutlich geringer (UAS7 -7,9). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,0089$ ). 70,9% der Patienten in der Omalizumabgruppe waren sogar komplett frei von Quaddeln, hingegen nur 4,5% in der Placebogruppe. Ebenso kam es nur in der Omalizumabgruppe zu einer deutlichen Verbesserung von mehr als 50% in den Lebensqualitätsinstrumenten, nicht jedoch in der Placebogruppe (weniger als 15% Verbesserung). Das Medikament wurde insgesamt sehr gut vertragen<sup>35</sup>.

In der zweiten Studie zur Erfassung der klinischen Reaktionen auf IL-31 Prick-Testungen zeigte sich, dass durch das Zytokin kein sofortiger Juckreiz ausgelöst wurde. Mit einer zeitlichen Verzögerung von durchschnittlich 143 Minuten zeigte sich bei einigen Patienten und gesunden Probanden ein milder transients Juckreiz. Interessanterweise erzeugte IL-31 bei allen gesunden Probanden, und in geringerem Ausmaß bei fast allen Patienten mit atopischer Dermatitis, eine Rötung. Diese hatte nach 3 Stunden ihr Maximum erreicht und war nach 3 Tagen spätestens wieder komplett zurückgegangen<sup>36</sup>.

In der dritten Studie zur retrospektiven Analyse der IL-31 Serumwerte vor und während der Behandlung mit Omalizumab oder Placebo zeigte sich, dass es in der Omalizumab-Patientengruppe mit komplettem klinischen Ansprechen zu einer statistisch signifikanten Abnahme (-48%;  $p=0,004$ ) der IL-31 Serumspiegel kam, jedoch nicht innerhalb der Placebo-Patientengruppe ( $p=0,134$ ). Interessanterweise zeigte sich auch keine Abnahme des IL-31 Serumspiegel in der Gruppe der Omalizumab-Patientengruppe, bei der kein klinisches Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden konnte<sup>37</sup>.

## Diskussion

Die jeweiligen Studien werden ausführlich in den Originalpublikationen diskutiert.

Kurz zusammengefasst zeigte die erste Studie erstmalig, dass Omalizumab eine äußerst wirksame Therapie für Patienten mit CSU darstellt<sup>35</sup>. Das Ansprechen auf die Therapie erfolgte ausschließlich mittels einer Auswertung klinischer Parameter wie Tagebuchscores und Lebensqualitätsinstrumente. Diese Parameter setzen sich immer aus subjektiven Beschwerden, wie z.B. dem Juckreiz zusammen, der 50% des Punktwertes des Urtikaria Activity Scores (UAS) ausmacht. Somit bleibt bei diesen rein klinischen Punktescores, obwohl diese bereits in vielen Studien validiert wurden, der Makel der fehlenden Objektivität.

Obwohl und gerade weil diese Studie extrem erfolgreich war, und in nachfolgenden Studien<sup>38-40</sup> auch bestätigt werden konnte, stellte sich gerade bei sehr gutem klinischen Ansprechen der Patienten die Frage, ob nicht auch ein Biomarker dieses Großteils komplette Ansprechen der Patienten auch objektiv erfassen und monitorieren könnte. Ein derartiger Biomarker würde auch für sämtliche nachfolgende klinische Studien, gerade auch für Studien mit vielleicht nur moderatem Ansprechen einen objektivierbaren Marker in CSU darstellen. Zusammengefasst warf also diese Studie die Frage nach einem geeigneten therapeutischen Biomarker auf.

Omalizumab wurde in der Zwischenzeit in vielen Studien untersucht und nach einigen Jahren in der klinischen Forschung bei sehr guter Wirksamkeit und günstigem Nebenwirkungsprofil im März 2014 für die Behandlungsindikation chronische spontane Urtikaria zugelassen und ist durch die gesetzlichen Kassen erstattungsfähig. In der neuesten Leitlinie<sup>6</sup> zur Behandlung der chronischen Urtikaria wird diese Therapie nun als erste Behandlungsoption bei Wirkungslosigkeit von Antihistaminika empfohlen und hat somit Eingang in die klinische Praxis gefunden.

Nach dem Studium der Literatur bezüglich möglicher Biomarker, war besonders die Publikation von Raap *et al* 2010 interessant, in der bei CSU Patienten erhöhte IL-31-Serum-Spiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen wurden<sup>23</sup>. Da IL-31 transgene Mäuse starken Juckreiz, ein Immunzellinfiltrat in der Haut zeigen und eine Vermehrung von Mastzellen entwickeln<sup>29</sup>, also ähnliche Symptome und

histologische Veränderungen wie sie bei der CSU bestehen, bot sich die nähere Untersuchung von IL-31 an.

In der zweiten Studie zur Symptominduktion von IL-31 sollte daher die Lücke zwischen den Ergebnissen aus Säugetierstudien und der bis dahin unklaren klinischen Bedeutung beim Menschen verringert werden <sup>36</sup>. In dieser Studie konnte auch erstmalig IL-31 als Induktor von verzögert auftretenden aber länger anhaltenden Juckreiz bestätigt werden. Somit konnte IL-31 als eines der Schlüsselzytokine bei der atopischen Dermatitis und der Juckreizinduktion und -erhaltung identifiziert werden. Das Molekül wies daher interessante Aspekte auf, um als Biomarker für juckreizvermittelte Hauterkrankungen zu dienen. Insbesondere der langanhaltende Juckreiz stellt einen der Schlüsselsymptome der CSU dar, der in der ersten Studie durch die Gabe von Omalizumab sehr gut bis vollständig reduziert werden konnte.

In der dritten und letzten Studie konnte nun IL-31 als möglicher therapeutischer Biomarker bestätigt werden <sup>37</sup>. IL-31 lag im Serum von Patienten mit CSU messbar und erhöht vor, ähnlich wie in den Vorarbeiten beschrieben <sup>23</sup>, und könnte somit eine Rolle in der Erkrankung und hier v.a. bei der Entwicklung des Juckreizes spielen. Als Besonderheit konnte in dieser Studie erstmalig gezeigt werden, dass das klinische Ansprechen der CSU Patienten unter der Therapie mit Omalizumab mit einer Reduktion der IL-31 Serumspiegel einhergeht <sup>37</sup>. Non-Responder oder Patienten aus der Placebo Gruppe wiesen keine Reduktion des IL-31 Spiegels auf. Somit konnte nur bei Patienten mit einem klinischen Ansprechen auch eine IL-31 Reduktion beobachtet werden.

IL-31 könnte sich daher als ein therapeutischer Biomarker in der systemischen Behandlung der CSU eignen. Nicht geklärt werden konnte jedoch in dieser Studie die Frage, weshalb der IL-31 Serumspiegel keine klare Korrelation mit dem Urtikaria activity score oder dem Itch score zeigte. Ein Grund dafür könnte sein, dass das Juckreizempfinden einerseits sehr stark subjektiv ist, andererseits könnten auch noch weitere Faktoren den Juckreiz induzieren und damit die klinischen Scores erklären. Weitere Untersuchungen zur Rolle von IL-31 bei chronischer Urtikaria sind daher notwendig, um diese Studie zu bestätigen und IL-31 als Biomarker zu etablieren.

Neben dieser potentiellen Eignung als (therapeutischer) Biomarker, stellt IL-31 selbst auch einen interessanten Angriffspunkt im Rahmen der Behandlung juckender

Dermatosen dar. In den USA hat ein monoklonaler Antikörper gegen IL-31 (Lokivetmab) eine vorläufige Zulassung zur Behandlung von atopischer Dermatitis und Juckreiz beim Hund erhalten <sup>41, 42</sup>. Ein humaner IL-31 Antikörper (CIM331) wurde zudem aktuell erstmalig in einer Studie zur Behandlung von atopischer Dermatitis beim Menschen mit deutlicher Verbesserung des Juckreizes (knapp 50%) erfolgreich angewendet <sup>43</sup>. Anti-IL-31 Antikörper als therapeutisches Biologikum könnten auch in der Behandlung der CSU von Bedeutung sein, v.a. bei Patienten, die ein therapeutisches Versagen auf Omalizumab zeigen (ca. 20 % der Patienten) <sup>44</sup>. Dieser therapeutische Ansatzpunkt verdeutlicht nochmals die biologische Relevanz des Zytokins und untermauert die mögliche Eignung als Biomarker.

## Referenzen

1. Weller K, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. [Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2010;61(9):750-757.
2. Wedi B, Wieczorek D, Raap U, Kapp A. Urticaria. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2014;12(11):997-1007; quiz 1008-1009.
3. Mlynek A, Maurer M, Zalewska A. Update on chronic urticaria: focusing on mechanisms. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2008;8(5):433-437.
4. Torsten Zuberbier WA, Knut Brockow, Jürgen Grabbe, Eckard Hamelmann, Karin Hartmann TJ, Hans F. Merk, Markus Ollert, Franziska Ruëff, Peter SchmidGrendelmeier, Petra Staubach IV, Bettina Wedi, Marcus Maurer. Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. *Allergo J* 2011;20:249-258.
5. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Clinically relevant outcome measures for assessing disease activity, disease control and quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria and recurrent angioedema. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2015;15(3):220-226.
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M, European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Global Allergy Asthma and COPD Strategy, World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-887.
7. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2015;45(3):547-565.
8. Moolani Y, Lynde C, Sussman G. Advances in Understanding and Managing Chronic Urticaria. *F1000Research*. 2016;5.

9. Torsten Zuberbier WA, Knut Brockow, Jürgen Grabbe, Eckard Hamelmann, Karin Hartmann, Thilo Jakob, Marcus Maurer, Hans F. Merk, Markus Ollert, Franziska Ruëff, Peter Schmid-Grendelmeier PS, Ingrid Voigtmann, Bettina Wedi. Teil 2: Therapie der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. *Allergo J.* 2011;20:259-276.
10. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Kapp A, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schunemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B, Maurer M, Dermatology Section of the European Academy of A, Clinical I, Global A, Asthma European N, European Dermatology F, World Allergy O. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2009;64(10):1417-1426.
11. Holgate ST, Broide D. New targets for allergic rhinitis--a disease of civilization. *Nature reviews Drug discovery.* 2003;2(11):902-914.
12. Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nature reviews Immunology.* 2008;8(3):218-230.
13. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2007;99(2):190-193.
14. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2001;69(3):89-95.
15. Rabelo-Filardi R, Daltro-Oliveira R, Campos RA. Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review. *International archives of allergy and immunology.* 2013;161(3):197-204.
16. Kessel A, Bishara R, Amital A, Bamberger E, Sabo E, Grushko G, Toubi E. Increased plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are associated with the severity of chronic urticaria. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2005;35(2):221-225.
17. Dilek F, Ozceker D, Ozkaya E, Tamay Z, Yazici M, Kesgin S, Kocyigit A, Guler N. Plasma Levels of Matrix Metalloproteinase-9 in Children With Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy, asthma & immunology research.* 2016;8(6):522-526.
18. Metz M, Krull C, Hawro T, Saluja R, Groffik A, Stanger C, Staubach P, Maurer M. Substance P is upregulated in the serum of patients with chronic

spontaneous urticaria. *The Journal of investigative dermatology*. 2014;134(11):2833-2836.

19. Wang D, Tang H, Shen Y, Wang F, Lin J, Xu J. Activation of the Blood Coagulation System in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Clinical laboratory*. 2015;61(9):1283-1288.

20. Asero R. D-dimer: a biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(4):983-986.

21. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z. Increased D-dimer concentration in plasma of patients with severe acute urticaria. *The British journal of dermatology*. 2009;161(6):1409-1410.

22. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Machura E, Mazur B, Misiolek M, Czecior E, Kasperski J, Jochem J. Analysis of procalcitonin and CRP concentrations in serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. 2013;62(3):309-312.

23. Raap U, Wieczorek D, Gehring M, Pauls I, Stander S, Kapp A, Wedi B. Increased levels of serum IL-31 in chronic spontaneous urticaria. *Experimental dermatology*. 2010;19(5):464-466.

24. Altrichter S, Boodstein N, Maurer M. Matrix metalloproteinase-9: a novel biomarker for monitoring disease activity in patients with chronic urticaria patients? *Allergy*. 2009;64(4):652-656.

25. Baek YS, Jeon J, Kim JH, Oh CH. Severity of acute and chronic urticaria correlates with D-dimer level, but not C-reactive protein or total IgE. *Clinical and experimental dermatology*. 2014;39(7):795-800.

26. Asero R. Plasma D-dimer levels and clinical response to ciclosporin in severe chronic spontaneous urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(5):1401-1403.

27. Zhang Q, Putheti P, Zhou Q, Liu Q, Gao W. Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptors. *Cytokine & growth factor reviews*. 2008;19(5-6):347-356.

28. Hermanns HM. Oncostatin M and interleukin-31: Cytokines, receptors, signal transduction and physiology. *Cytokine & growth factor reviews*. 2015;26(5):545-558.

29. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, Haugen HS, Maurer M, Harder B, Johnston J, Bort S, Mudri S, Kuijper

JL, Bukowski T, Shea P, Dong DL, Dasovich M, Grant FJ, Lockwood L, Levin SD, LeCiel C, Waggle K, Day H, Topouzis S, Kramer J, Kuestner R, Chen Z, Foster D, Parrish-Novak J, Gross JA. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nature immunology*. 2004;5(7):752-760.

30. Kim S, Kim HJ, Yang HS, Kim E, Huh IS, Yang JM. IL-31 Serum Protein and Tissue mRNA Levels in Patients with Atopic Dermatitis. *Annals of dermatology*. 2011;23(4):468-473.

31. Neis MM, Peters B, Dreuw A, Wenzel J, Bieber T, Mauch C, Krieg T, Stanzel S, Heinrich PC, Merk HF, Bosio A, Baron JM, Hermanns HM. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(4):930-937.

32. Rabenhorst A, Hartmann K. Interleukin-31: a novel diagnostic marker of allergic diseases. *Current allergy and asthma reports*. 2014;14(4):423.

33. Singer EM, Shin DB, Nattkemper LA, Benoit BM, Klein RS, Didigu CA, Loren AW, Dentchev T, Wysocka M, Yosipovitch G, Rook AH. IL-31 is produced by the malignant T-cell population in cutaneous T-Cell lymphoma and correlates with CTCL pruritus. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(12):2783-2785.

34. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, Alenius H, Dieu-Nosjean MC, Meller S, Rieker J, Steinhoff M, Hoffmann TK, Ruzicka T, Zlotnik A, Homey B. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(2):411-417.

35. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Brautigam M, Seyfried S, Brehler R, Grabbe J, Hunzelmann N, Jakob T, Jung A, Kleine-Tebbe J, Mempel M, Meurer M, Reich K, Rueff F, Schakel K, Sengupta K, Sieder C, Simon JC, Wedi B, Zuberbier T, Mahler V, Staubach P. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(1):202-209 e205.

36. Hawro T, Saluja R, Weller K, Altrichter S, Metz M, Maurer M. Interleukin-31 does not induce immediate itch in atopic dermatitis patients and healthy controls after skin challenge. *Allergy*. 2014;69(1):113-117.

37. Altrichter S, Hawro T, Hanel K, Czaja K, Luscher B, Maurer M, Church MK, Baron JM. Successful omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria is associated with lowering of serum IL-31 levels. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30(3):454-455.

38. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, Spector S, Maurer M. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(3):567-573 e561.
39. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *The New England journal of medicine*. 2013;368(10):924-935.
40. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137(6):1742-1750 e1744.
41. Michels GM, Walsh KF, Kryda KA, Mahabir SP, Walters RR, Hoeyers JD, Martinon OM. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*. 2016;27(6):505-e136.
42. Michels GM, Ramsey DS, Walsh KF, Martinon OM, Mahabir SP, Hoeyers JD, Walters RR, Dunham SA. A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*. 2016;27(6):478-e129.
43. Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S, Imayama S, Kato M, Hasebe I, Taira K, Yamamoto M, Mihara R, Kabashima K, Ruzicka T, Hanifin J, Kumagai Y. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The British journal of dermatology*. 2016;174(2):296-304.
44. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *Journal of dermatological science*. 2014;73(1):57-62.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sabine Altrichter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Monitoring von IL-31 bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria unter der Behandlung mit Omalizumab“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

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

Datum

---

Unterschrift

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Dr. med. univ. Sabine Altrichter hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Maurer, M., et al., *Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **128**(1): p. 202-209 e5.

Beitrag im Einzelnen:

- Studienplanung: Sabine Altrichter war an der Studienplanung und Studienprotokollentwicklung zusammen mit Prof. Maurer und dem Sponsor maßgeblich mitbeteiligt. Vor allem die Planung der Laboranalysen in der Studie oblag Fr. Altrichter.
- Laborbestimmung von IgE-anti-TPO: Hier war die Probenaufnahme, -logistik und Lagerung in der Verantwortung von Fr. Sabine Altrichter, sowie die Durchführung der Laborbestimmungen von IgE-anti-TPO in den Serumproben laut Protokoll.
- Studienarzt in der Studie: Fr. Sabine Altrichter war in der Studie als verblindeter Studienarzt (Subinvestigator) tätig.
- Kritische Revision des Manuskripts: Die Studienausswertung erfolgte beim Sponsor. Das erstellte Manuskript wurde von Fr. Altrichter geprüft und korrigiert.

Publikation 2: Hawro, T., et al., *Interleukin-31 does not induce immediate itch in atopic dermatitis patients and healthy controls after skin challenge*. Allergy, 2014. **69**(1): p. 113-7.

Beitrag im Einzelnen:

- Statistische Auswertung: Die Planung und Durchführung der Studie oblag der Verantwortung von Dr. Thomasz Hawro. Fr. Altrichter war an der Überprüfung der statistischen Berechnung und der Erstellung der Graphiken beteiligt.
- Kritische Revision des Manuskripts: Sabine Altrichter war an der Überprüfung und Korrektur des erstellten Manuskripts beteiligt.

Publikation 3: Altrichter, S., et al., *Successful omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria is associated with lowering of serum IL-31 levels*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(3): p. 454-5

Beitrag im Einzelnen:

- Studienplanung: Die gesamte Studie lag in der Verantwortung von Fr. Sabine Altrichter, beginnend mit der Planung und Durchführung der Studie.
- Probenverwaltung und -logistik: Fr. Altrichter sichtete und sortierte die gelagerten Proben und versendete diese verblindet in das Labor von Prof. Jens Baron zur IL-31 ELISA Bestimmung.
- Statistische Auswertung: Im Anschluss erfolgte die Entblindung der analysierten Proben, die detaillierte statistische Auswertung der IL-31 Serumwerte und der klinischen Daten der Patienten.
- Manuskripterstellung: Fr. Altrichter erstellte das Manuskript und überarbeitete die Korrekturen der Koautoren.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrer

---

Unterschrift des Doktoranden

---

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen:

Maurer, M., et al., *Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **128**(1): p. 202-209 e5.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.038>

Hawro, T., et al., *Interleukin-31 does not induce immediate itch in atopic dermatitis patients and healthy controls after skin challenge*. *Allergy*, 2014. **69**(1): p. 113-7.

<https://doi.org/10.1111/all.12316>

<https://doi.org/10.1111/all.12316>

<https://doi.org/10.1111/all.12316>

<https://doi.org/10.1111/all.12316>

<https://doi.org/10.1111/all.12316>

Altrichter, S., et al., *Successful omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria is associated with lowering of serum IL-31 levels*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(3): p. 454-5

<https://doi.org/10.1111/jdv.12831>

<https://doi.org/10.1111/jdv.12831>

## Lebenslauf

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

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

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

## Komplette Publikationsliste

### Veröffentlichungen in peer-reviewed Journals:

1. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, **Altrichter S**, Skov PS, Falkencrone S, Brand J, Kromminga A, Hawro T, Church MK, Maurer M. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Nov 9. pii: S0091-6749(16)31282-9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.047. [Epub ahead of print]
2. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. Koch K, Weller K, Werner A, Maurer M, **Altrichter S**. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Nov;138(5):1483-1485.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.026. No abstract available.
3. Skin provocation tests may help to diagnose atopic dermatitis. Hawro T, Lehmann S, **Altrichter S**, Fluhr JW, Zuberbier T, Church MK, Maurer M, Metz M. *Allergy.* 2016 Dec;71(12):1745-1752. doi: 10.1111/all.12995.
4. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications. **Altrichter S**, Koch K, Church MK, Maurer M. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Dec;30(12):2060-2065. doi: 10.1111/jdv.13765.
5. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. Magerl M, **Altrichter S**, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. *Allergy.* 2016 Jun;71(6):780-802. doi: 10.1111/all.12884.
6. Successful treatment of cholinergic urticaria with methantheliniumbromide. **Altrichter S**, Wosny K, Maurer M. *J Dermatol.* 2015 Apr;42(4):422-4. doi: 10.1111/1346-8138.12765.

7. Successful omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria is associated with lowering of serum IL-31 levels. **Altrichter S**, Hawro T, Hänel K, Czaja K, Lüscher B, Maurer M, Church MK, Baron JM. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Mar;30(3):454-5. doi: 10.1111/jdv.12831. No abstract available.
8. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. **Altrichter S**, Salow J, Ardelean E, Church MK, Werner A, Maurer M. *J Dermatol Sci*. 2014 Aug;75(2):88-93. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.04.007.
9. Physical urticarias and cholinergic urticaria. Abajian M, Schoepke N, **Altrichter S**, Zuberbier T, Maurer M. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Feb;34(1):73-88. doi: 10.1016/j.iac.2013.09.010. Review. Erratum in: *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 May;34(2):xix. Zuberbier, H C Torsten [corrected to Zuberbier, Torsten].
10. Interleukin-31 does not induce immediate itch in atopic dermatitis patients and healthy controls after skin challenge. Hawro T, Saluja R, Weller K, **Altrichter S**, Metz M, Maurer M. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):113-7. doi: 10.1111/all.12316.
11. Anaphylaxis caused by mosquito allergy in systemic mastocytosis. Reiter N, Reiter M, **Altrichter S**, Becker S, Kristensen T, Broesby-Olsen S, Church MK, Metz M, Maurer M, Siebenhaar F. *Lancet*. 2013 Oct 19;382(9901):1380. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61605-0. No abstract available.
12. Efficacy and safety of the interleukin-1 antagonist riloncept in Schnitzler syndrome: an open-label study. Krause K, Weller K, Stefaniak R, Wittkowski H, **Altrichter S**, Siebenhaar F, Zuberbier T, Maurer M. *Allergy*. 2012 Jul;67(7):943-50. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02843.x.
13. H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects--a retrospective survey study. Weller K, Ziege C, Staubach P, Brockow K, Siebenhaar F, Krause K, **Altrichter S**, Church MK, Maurer M. *PLoS One*. 2011;6(9):e23931. doi: 10.1371/journal.pone.0023931.

14. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. Maurer M, **Altrichter S**, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, Brehler R, Grabbe J, Hunzelmann N, Jakob T, Jung A, Kleine-Tebbe J, Mempel M, Meurer M, Reich K, Ruëff F, Schäkel K, Sengupta K, Sieder C, Simon JC, Wedi B, Zuberbier T, Mahler V, Staubach P. J Allergy Clin Immunol. 2011 Jul;128(1):202-209.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.038.
15. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? **Altrichter S**, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. PLoS One. 2011 Apr 12;6(4):e14794. doi: 10.1371/journal.pone.0014794.
16. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. Metz M, **Altrichter S**, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Int Arch Allergy Immunol. 2011;154(2):177-80. doi: 10.1159/000320233.
17. [Therapeutic alternatives for antihistamine-refractory urticaria]. Maurer M, **Altrichter S**, Ardelean E, Krause K, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Zuberbier T. Hautarzt. 2010 Sep;61(9):765-9. doi: 10.1007/s00105-010-1934-7. German.
18. [Cold-induced urticaria and angioedema. Classification, diagnosis and therapy]. Krause K, Degener F, **Altrichter S**, Ardelean E, Kalogeromitros D, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Maurer M. Hautarzt. 2010 Sep;61(9):743-9. doi: 10.1007/s00105-010-1932-9. German.
19. [Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact]. Weller K, **Altrichter S**, Ardelean E, Krause K, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Hautarzt. 2010 Sep;61(9):750-7. doi: 10.1007/s00105-010-1933-8. German.

20. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. Magerl M, Staubach P, **Altrichter S**, Ardelean E, Krause K, Metz M, Weller K, Maurer M. J Allergy Clin Immunol. 2010 Sep;126(3):665-6. doi: 10.1016/j.jaci.2010.05.047. No abstract available.
21. Matrix metalloproteinase-9: a novel biomarker for monitoring disease activity in patients with chronic urticaria patients? **Altrichter S**, Boodstein N, Maurer M. Allergy. 2009 Apr;64(4):652-6. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01799.x.
22. Serum IgE autoantibodies target keratinocytes in patients with atopic dermatitis. **Altrichter S**, Kriehuber E, Moser J, Valenta R, Kopp T, Stingl G. J Invest Dermatol. 2008 Sep;128(9):2232-9. doi: 10.1038/jid.2008.80.
23. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. Siebenhaar F, Weller K, Mlynec A, Magerl M, **Altrichter S**, Vieira Dos Santos R, Maurer M, Zuberbier T. Clin Exp Dermatol. 2007 May;32(3):241-5. Review.

## Danksagung

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Charité, die mir bei meiner Dissertation geholfen und diese ermöglicht haben. Dies gilt insbesondere für Prof. Dr. med. Marcus Maurer und PD. Dr. med. Bernhard Lange-Asschenfeldt, sowie allen anderen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe.

Bei Marina Frömming und Ullrike Dirla möchte ich mich für die exzellente technische Unterstützung bei der Arbeit im Labor bedanken.

Außerdem danke ich meinem Mann, unseren Kindern, meinen Eltern und meinen Freunden, die mich immer unterstützt haben.