

Aus dem
CharitéCentrum für Innere Medizin und Dermatologie CC 12
Institut für Allergieforschung
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Torsten Zuberbier

Habilitationsschrift

Pathomechanismen, Klinik und Therapie chronischer urtikarieller Hauterkrankungen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Dermatologie und Venerologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Hanna Thiathild Bonnekoh

Eingereicht: April / 2023

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Spranger

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Kerstin Steinbrink, Münster

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Wolfgang Pfützner, Marburg

Inhaltsverzeichnis

<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>3</u>
<u>1. EINLEITUNG.....</u>	<u>5</u>
1.1. URTICAE / QUADDELN – EIN HÄUFIGES KLINISCHES SYMPTOM	5
1.2. URTIKARIA	5
1.2.1. DEFINITION, KLASSIFIKATION UND EPIDEMIOLOGIE DER URTIKARIA	5
1.2.2. CHRONISCHE SPONTANE URTIKARIA	6
1.2.3. CHRONISCHE INDUZIERBARE URTIKARIA: KÄLTEURTIKARIA	7
1.3. DIFFERENTIALDIAGNOSEN DER URTIKARIA	9
1.3.1. URTIKARIAVASKULITIS	10
1.3.2. AUSGEWÄHLTE AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNGEN	11
1.3.2.1. MONOGENETISCHE KÄLTE-INDUZIERTER URTIKARIELLE AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNGEN	12
1.3.2.2. MULTIFAKTORIELLE AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNG: SCHNITZLER-SYNDROM ..	14
1.4. HERAUSFORDERUNGEN BEI DER VERSORGUNG VON BETROFFENEN MIT CHRONISCHEN URTIKARIELLEN HAUTERKRANKUNGEN	16
1.5. WISSENSCHAFTLICHE FRAGESTELLUNGEN.....	17
<u>2. EIGENE ARBEITEN.....</u>	<u>19</u>
2.1. KÄLTE-INDUZIERTES URTIKARIELLES AUTOINFLAMMATORISCHES SYNDROM IN VERBINDUNG MIT AKTIVIERUNG DES FAKTOR XII.....	19
2.2. DIE KUTANE UND SYSTEMISCHE ENTZÜNDUNG BEIM SCHNITZLER-SYNDROM IST ASSOZIIERT MIT DER BILDUNG VON NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS (NETs).....	35
2.3. MANAGEMENT DER URTIKARIAVASKULITIS: EINE WELTWEITE ÄRZTLICHE PERSPEKTIVE	48
2.4. BEI DER URTIKARIAVASKULITIS SIND LANGE KRANKHEITSDAUER, HOHE SYMPTOMLAST UND HOHER THERAPIEBEDARF MIT EINER VON DEN PATIENT*INNEN BERICHTETEN GERINGEN LEBENSQUALITÄT VERKNÜPFT	64
2.5. TOPISCHE INFLAMMASOMINHIBITION MIT DISULFIRAM ZUR PRÄVENTION DER IRRITATIVEN KONTAKTDERMATITIS	74
<u>3. DISKUSSION</u>	<u>86</u>
3.1. PATHOMECHANISTISCHE ASPEKTE CHRONISCHER URTIKARIELLER HAUTERKRANKUNGEN ...	86
3.2. KLINISCHE ASPEKTE CHRONISCHER URTIKARIELLER HAUTERKRANKUNGEN	89
3.3. THERAPIEOPTIONEN CHRONISCHER URTIKARIELLER HAUTERKRANKUNGEN	92
<u>4. ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>97</u>
<u>5. LITERATURANGABEN.....</u>	<u>98</u>
<u>DANKSAGUNG.....</u>	<u>105</u>
<u>ERKLÄRUNG.....</u>	<u>106</u>

Abkürzungsverzeichnis

AAE	Erworbenes Angioödem
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AE	Angioödem
ASC	Apoptosis associated speck-like protein containing a CARD
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAPS	Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom
CRP	C-reaktives Protein
DAMPs	Danger-associated molecular patterns
FACAS	FXII-assoziiertes Kälte-induziertes autoinflammatorisches Syndrom
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
F12	Faktor 12
GA ² LEN	Global Allergy and Asthma European Network
HAE	Hereditäres Angioödem
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
MRT	Magnetresonanztomographie
NET	Neutrophil extracellular trap
NF- κ B	Nuclear factor kappa B
NLRC4	NLR family CARD domain containing 4
NLRP12	NLR family pyrin domain containing 12
NLRP3	NLR family pyrin domain containing 3
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns
PAPA	Pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum und Akne
PLAID	PLCG2-assoziierte Antikörpermangel- und Immundysregulation

PLCG2	Phospholipase C gamma 2
PMA	Phorbol 12-Myristat 13-Acetat
SAA	Serum Amyloid A
SDS	Natriumdodecylsulfat
TLR	Toll-like Rezeptor
TPO	Thyreoperoxidase
UCARE	Urticaria Centers of Reference and Excellence
UV	Urtikariavaskulitis
WAO	World Allergy Organization

1. Einleitung

1.1. Urticae / Quaddeln – Ein häufiges klinisches Symptom

Quaddeln (lat. Urticae) sind definiert als scharf begrenzte oberflächliche Schwellungen der Haut variabler Form und Größe, welche mit einem Reflexerythem einhergehen.(1) In der Regel sind Quaddeln von Juckreiz oder auch von einem Gefühl des Brennens begleitet, durch eine Flüchtigkeit charakterisiert und bestehen zwischen 30 min bis 24 h (**Abb. 1A**).⁽¹⁾ Quaddeln sind ein häufiges Symptom in der dermatologischen und allergologischen Praxis. Sie treten beispielsweise bei direktem Hautkontakt zu bestimmten Substanzen auf, ganz klassisch bei Kontakt zur namensgebenden Brennnessel (wissenschaftlicher Name: *Urtica*), und können Symptom anaphylaktischer Reaktionen oder eben auch einer Urtikaria sein.⁽¹⁾

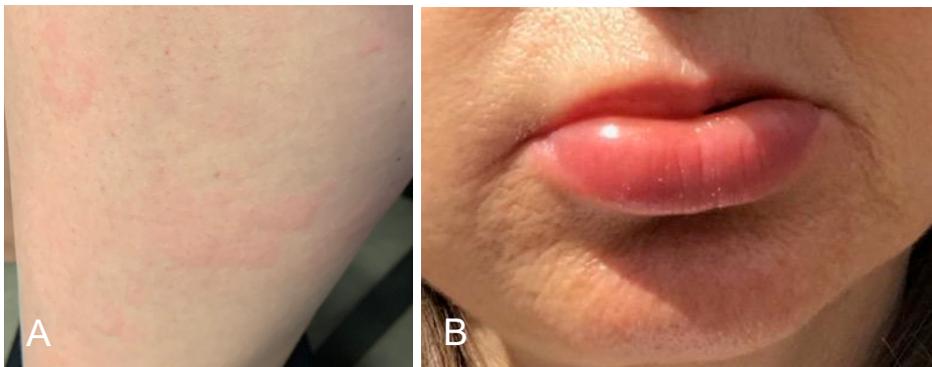


Abbildung 1: A) Flüchtige Quaddeln am Oberschenkel bei einer Patientin mit akuter spontaner Urtikaria. B) Angioödem der Unterlippe bei einer Patientin mit chronischer spontaner Urtikaria. Hautbefunde von Patient*innen, die seitens der Autorin in der Hochschulambulanz betreut wurden. Institut für Allergieforschung, Charité – Universitätsmedizin Berlin

1.2. Urtikaria

1.2.1. Definition, Klassifikation und Epidemiologie der Urtikaria

Urtikaria ist definiert als das Auftreten von juckenden Quaddeln und / oder Angioödemen.⁽¹⁾ Angioödeme sind lokalisierte, oft selbstlimitierende hautfarbene oder erythematöse Schwellungen, die weniger mit Juckreiz sondern häufiger mit Gefühl des Brennens, der Enge und des Druckes sowie Schmerzen einhergehen (**Abb. 1B**).⁽¹⁾ Bei dem betroffenen Gewebe handelt es sich im Vergleich zu den oberflächlich auftretenden Quaddeln um Ödeme im Bereich der tieferen Dermis, der Subkutis und / oder Submukosa.⁽¹⁾ Die Rückbildung eines Angioödems im Rahmen einer chronischen spontanen Urtikaria dauert mit bis zu 72 h im Vergleich zur Quaddel deutlich länger.⁽¹⁾

Die Urtikaria lässt sich entsprechend der aktuell gültigen Leitlinie basierend auf der Dauer der Erkrankung in eine akute Form (≤ 6 Wochen bestehend) und eine chronische Form (> 6 Wochen) unterteilen.⁽¹⁾ Weiterhin kann die chronische Urtikaria je nach entsprechendem

Trigger in eine spontane Form (spontanes Auftreten von Quaddeln und / oder Angioödemen) und in eine induzierbare Form (ein physikalischer Triggerfaktor führt zum Auftreten von Quaddeln und / oder Angioödemen) unterteilt werden (**Tab. 1**).⁽¹⁾

Chronische Urtikaria – Subtypen	
Chronische spontane Urtikaria	Induzierbare Urtikaria
	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Symptomatischer Dermographismus</i> - <i>Kälteurtikaria</i> - <i>Verzögerte Druckurtikaria</i> - <i>Solare Urtikaria</i> - <i>Wärmeurtikaria</i> - <i>Vibratorisches Angioödem</i> - <i>Cholinergische Urtikaria</i> - <i>Kontakturtikaria</i> - <i>Aquagene Urtikaria</i>

Tabelle 1: Klassifikation der Urtikaria entsprechend der aktuell gültigen Leitlinie⁽¹⁾

Die chronische Urtikaria ist eine häufige Erkrankung.⁽¹⁾ Die Lebenszeitprävalenz insgesamt beträgt 4,4 %.⁽²⁾ Die Punktprävalenz der chronischen Urtikaria wird zwischen $\leq 1,5$ % (USA und Europa) und bis zu 3 - 4 % weltweit angegeben.⁽³⁾ Die chronische spontane Urtikaria macht ca. 60 - 90 % aller Fälle mit chronischer Urtikaria aus und ist damit deutlich häufiger als die induzierbaren Urtikariaformen.^(3, 4) Das weibliche Geschlecht ist bei der chronischen Urtikaria bevorzugt betroffen.⁽²⁾

1.2.2. Chronische spontane Urtikaria

Die chronische spontane Urtikaria stellt eine vorrangig Mastzell-vermittelte Erkrankung dar.⁽³⁾ Die Aktivierung der Mastzellen führt zur Degranulation und Ausschüttung von Histamin und weiteren Mediatoren und Zytokinen, welche zu Vasodilatation, Plasma- und Zellextravasation und Aktivierung von sensorischen Nerven führen.⁽³⁾ Auch wenn die Pathogenese der chronischen spontanen Urtikaria noch nicht ausreichend verstanden ist, konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass insbesondere Autoantikörper relevante Aktivierungssignale für die Mastzellen darstellen.⁽³⁾ Als ursächlich für die chronische spontane Urtikaria konnten Autoantikörper vom Typ Immunglobulin (Ig) E gegen körpereigene Antigene wie Thyreoperoxidase (TPO) und Interleukin (IL)-24 (Autoimmunität Typ-I, „autoallergische chronische spontane Urtikaria“) und gegen Mastzellen gerichtete Autoantikörper wie den körpereigenen Fc ϵ RI-Rezeptor (Autoimmunität Typ-IIb, „autoimmune chronische spontane Urtikaria“) identifiziert werden.^(5, 6, 7) Weiterhin gibt es jedoch auch Betroffene, bei denen entsprechende Mechanismen nicht nachweisbar sind, im Sinne einer „chronischen spontanen Urtikaria unklarer Ursache“.⁽¹⁾ Histologisches Korrelat einer Quaddel bei der chronischen spontanen Urtikaria stellt ein Ödem der oberen und mittleren Dermis dar.⁽¹⁾ Es zeigt sich ein

gemischtes perivaskuläres Infiltrat unterschiedlicher Zelldichte insbesondere bestehend aus T-Zellen, basophilen und eosinophilen Granulozyten.(1)

Die chronische spontane Urtikaria ist eine selbstlimitierende Erkrankung und dauert im Mittel ca. 1 - 4 Jahre.(3) Betroffene mit chronischer spontaner Urtikaria sind stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt und benötigen eine adäquate Therapie mit dem Ziel einer kompletten Kontrolle ihrer Beschwerden.(8)

Standardtherapie der chronischen spontanen Urtikaria sind H1-Antihistaminika der 2. Generation, welche zunächst in einfacher Dosierung eingenommen werden sollen.(1) Bei unzureichendem Ansprechen ist eine Aufdosierung auf das bis zu 4-fache entsprechend der aktuellen Leitlinie empfohlen.(1) Sollte es hierunter weiterhin zu keinem ausreichenden Ansprechen der Beschwerdesymptomatik kommen, ist eine zusätzliche Therapie mit dem monoklonalen Anti-IgE-Antikörper Omalizumab für die chronische spontane Urtikaria zugelassen.(9) Durch die Therapie mit Omalizumab kommt es bei vielen Betroffenen zu einem kompletten Beschwerdeansprechen und einer vollständigen Krankheitskontrolle.(1) Bei einem Anteil von bis zu 30 % der Patient*innen mit chronischer spontaner Urtikaria, insbesondere mit den Merkmalen einer „autoimmunen chronischen spontanen Urtikaria“, ist Omalizumab jedoch nur unzureichend bis gar nicht wirksam.(10) Insbesondere für diese Kohorten gilt es, weitere Therapieoptionen zu etablieren.(3)

1.2.3. Chronische induzierbare Urtikaria: Kälteurtikaria

Die Kälteurtikaria stellt nach dem symptomatischen Dermographismus die zweithäufigste Form der induzierbaren Urtikariaformen dar.(11) Die geschätzte Inzidenz beträgt ca. 0,05 %.(12) Häufig sind junge Erwachsene betroffen, das Krankheitsbild kann aber in jedem Lebensalter auftreten.(13, 14) Es kommt klassischerweise zum Auftreten von Quaddeln (**Abb. 2A**) und Juckreiz einige Minuten nach Kälteexposition, also nach Kontakt mit kalten Gegenständen, Flüssigkeiten oder Luft.(11) Großflächige Kälteexposition, wie beispielsweise der Sprung ins kalte Wasser, kann zu Auftreten von generalisierten Quaddeln am gesamten Integument, aber auch zu systemischen Reaktionen wie Dyspnoe, Hypotension und Bewusstseinsverlust bis hin zum Kreislaufstillstand führen.(11)



Abbildung 2: A) Quaddel im Bereich des Unterarmes nach Kältestimulation bei einem Patienten mit Kälteurtikaria. Der Schwellenwert (= höchste Temperatur, die zur Quaddel führt) beträgt hier 33 °C. B) TempTest®-Gerät zur Kälteprovokation mit Spule von 4 °C bis 44 °C. Die Unterarminnenseite wird für 5 min auf das Gerät gelegt. 10 min nach Test erfolgt die Ablesung. Hautbefund von einem Patienten, der seitens der Autorin in der Hochschulambulanz betreut wurde. Institut für Allergieforschung, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Nach Kälteexposition kommt es bei der Kälteurtikaria zur Aktivierung von Mastzellen mit Degranulation und Ausschüttung von Mediatoren wie Histamin, Leukotrienen und Zytokinen.(11) Konzepte wie Autoallergie, Autoimmunität und neurogene Signalwege, analog zur chronischen spontanen Urtikaria, werden bei der Kälteurtikaria diskutiert; insgesamt ist die genaue Pathogenese jedoch nicht geklärt.(11) Erhöhte IgE-Spiegel sind bei Patient*innen mit Kälteurtikaria berichtet und IgE könnte gegen ein unbekanntes Autoantigen gerichtet sein, das durch niedrige Temperaturen immunologisch sichtbar wird und nachfolgend zu einer IgE-abhängigen Mastzelldegranulation führt.(15) Bisher konnte jedoch kein kälteabhängiges Antigen bei der Kälteurtikaria identifiziert werden und es gibt nur indirekte Hinweise, die diese Theorie unterstützen.(11, 16)

Eine Kältestimulationstestung, beispielsweise mit einem TempTest®-Gerät (**Abb. 2B**) oder mit dem Eiswürfeltest stellen den Goldstandard zur Diagnosestellung einer Kälteurtikaria dar.(1)

Wie auch die chronische spontane Urtikaria ist die Kälteurtikaria eine selbstlimitierende Erkrankung.(11) Die Hälfte aller Betroffenen mit Kälteurtikaria erfährt nach ca. 5 - 6 Jahren eine Krankheitsremission.(11)

Allgemeine Maßnahmen zum Kälteschutz und zur Kältevermeidung sind empfohlen.(1) Da dies jedoch in den meisten Fällen nicht ausreichend umsetzbar ist, besteht die Standardtherapie, analog zur chronischen spontanen Urtikaria, in der Einnahme von H1-Antihistaminika der 2. Generation zunächst in einfacher Dosierung.(1) Bei unzureichender

Beschwerdekontrolle ist die Erhöhung auf das 4-fache der Standarddosierung gemäß Leitlinie der nächste Schritt.(1) Weitere zugelassene Therapieoptionen für die Kälteurtikaria sind derzeit nicht verfügbar. Aufgrund des Risikos einer schweren systemischen Reaktion insbesondere bei generalisiertem Kältekontakt ist die Verordnung eines Notfallsets bei vielen Patient*innen obligat.(17)

1.3. Differentialdiagnosen der Urtikaria

Beim Auftreten von rezidivierenden Quaddeln und / oder Angioödem > 6 Wochen handelt es sich in den meisten Fällen um eine chronische spontane Urtikaria; sind die Quaddeln durch Kälte induzierbar, liegt meist eine klassische erworbene Kälteurtikaria vor.(1)

Darüber hinaus können weitere, seltene Krankheitsbilder mit chronischen rezidivierenden Quaddeln bzw. Kälte-induzierten Quaddeln einhergehen und stellen wichtige Differentialdiagnosen der chronischen spontanen Urtikaria und der Kälteurtikaria dar, die in der klinischen Praxis bedacht werden sollten.(1) Kommt es neben den Quaddeln insbesondere zusätzlich zum Auftreten von begleitenden systemischen Beschwerden wie unter anderem Fieber, Abgeschlagenheit oder Gelenksbeschwerden, sollten die Urtikariavaskulitis und die seltenen insbesondere durch IL-1-vermittelten autoinflammatorischen Erkrankungen differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden (**Abb. 3**).⁽¹⁾

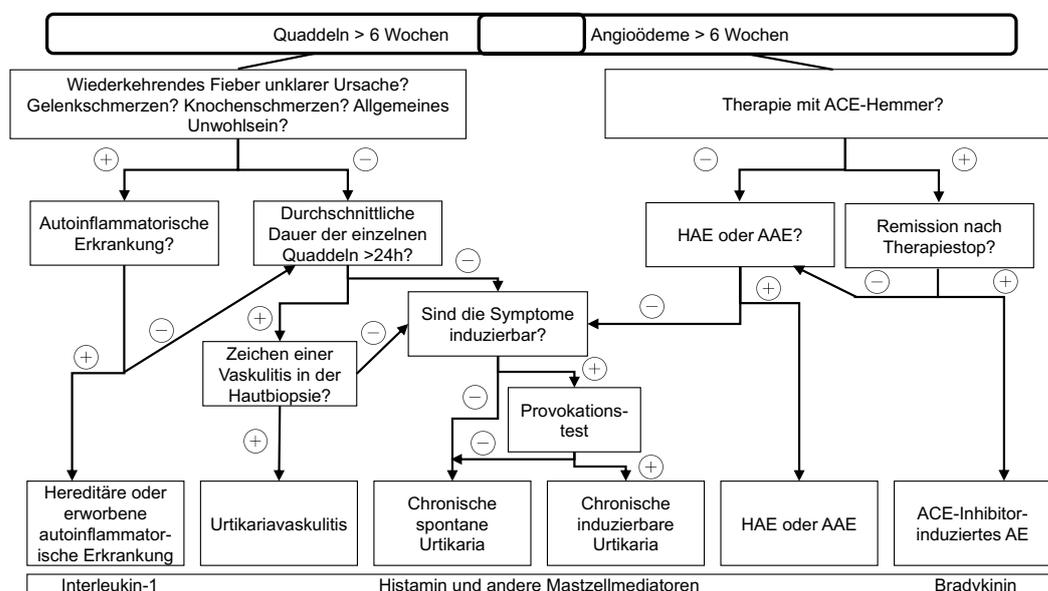


Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus bei Quaddeln und / oder Angioödem, die über 6 Wochen rezidivierend auftreten, adaptiert entsprechend der aktuellen Leitlinie.⁽¹⁾ AAE acquired angioedema – erworbenes Angioödem. ACE – Angiotensin Converting Enzyme. AE Angioödem. HAE hereditary angioedema – hereditäres Angioödem.

1.3.1. Urtikariavaskulitis

Die Urtikariavaskulitis ist deutlich seltener als die chronische spontane Urtikaria.(1) Die Prävalenz der Urtikariavaskulitis ist unklar, das weibliche Geschlecht im mittleren Lebensalter ist häufiger von dem Krankheitsbild betroffen.(18, 19, 20, 21, 22)

Je nach nachzuweisendem Komplementverbrauch wird entsprechend in eine normokomplementämische und hypokomplementämische Variante der Urtikariavaskulitis unterschieden.(23) Die normokomplementämische Form ist deutlich häufiger und betrifft ca. 80 % der Patient*innen, bezüglich der hypokomplementämischen Form sind Anteile von ca. 9 - 21 % berichtet.(19, 24, 25)

Auch bei der Urtikariavaskulitis kommt es wie bei der chronischen spontanen Urtikaria zum Auftreten von Quaddeln.(1) Diese bleiben jedoch in der Regel länger, also über 24 h bis zu mehreren Tagen bestehen und können auch mit Juckreiz, jedoch vermehrt mit Brennen und Schmerzen einhergehen.(1) Bei der Abheilung hinterlassen die Quaddeln charakteristische postinflammatorische Hyperpigmentierungen.(1) Angioödeme können bei dieser Erkrankung ebenfalls auftreten.(20, 21, 24)

Neben der kutanen Symptomatik können die Betroffenen zudem auch systemische Symptome aufweisen.(19, 24) Diese umfassen unter anderem Gelenkbeschwerden, Fieber sowie Allgemeinsymptomatik und Fatigue.(18, 19) Auch können Lymphknotenschwellungen, Beteiligung der inneren Organe wie Lunge, Gastrointestinaltrakt und Nieren, der Befall der Augen oder neurologische Symptome auftreten.(20) Die Symptomatik bei Patient*innen mit hypokomplementämischen Varianten ist in der Regel stärker ausgeprägt und umfasst häufig schwere systemische Beteiligungen, während bei Patient*innen mit der normokomplementämischen Variante oft die Hautbeteiligung das führende Symptom darstellt.(19, 24)

Bei Patient*innen mit Urtikariavaskulitis können assoziierte Erkrankungen wie Autoimmunkrankheiten insbesondere der systemische Lupus erythematodes, Infektionserkrankungen oder auch Malignome / Neoplasien auftreten.(26)

Die Pathogenese der Urtikariavaskulitis ist insgesamt noch unzureichend geklärt. Man geht davon aus, dass es sich um eine Immunkomplex-Reaktion mit Ablagerung von Antigen-Antikörper-Komplexen in den Gefäßlumina handelt (Typ III-Hypersensitivitätsreaktion nach Coombs und Gell).(23) In der Folge kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems und einem Fortschreiten des Entzündungsprozesses mit Einwanderung von neutrophilen Granulozyten und nachfolgender Leukozytoklasie („Zerfall zu Kernstaub“) sowie der Einwanderung weiterer Entzündungszellen.(23, 27)

Der Goldstandard für die Diagnosestellung der Urtikariavaskulitis stellt aktuell die Durchführung einer läsionalen Probebiopsie mit Nachweis der leukozytoklastischen Vaskulitis dar.(1) Histologisch zeigen sich zudem Erythrozytenextravasate und Fibrinablagerungen.(28) Des Weiteren ist die Bestimmung von Bestandteilen des Komplementsystems im Serum notwendig (C3, C4 sowie C1q und Anti-C1q-Antikörper), da so zwischen der normo- und hypokomplementämischen Urtikariavaskulitis unterschieden werden kann.(23) Die Entzündungswerte (C-reaktives Protein [CRP], Blutsenkungsgeschwindigkeit [BSG]) können erhöht sein und eine Leukozytose mit Neutrophilie kann auftreten.(29, 30)

H1-Antihistaminika sind bei den Betroffenen auch in bis zu 4-facher Dosierung in der Regel unzureichend wirksam.(26) In der Regel ist eine immunsupprimierende Therapie notwendig, wobei sich ein sehr gutes Ansprechen der Symptomatik unter systemischen Glukokortikoiden zeigt.(26) Diese sind jedoch aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht als Dauertherapie geeignet, welche aber von den Betroffenen benötigt wird. Dapson, Hydroxychloroquin / Chloroquin, Azathioprin oder Colchicin sind weitere immunmodulierende / immunsupprimierende Substanzen, die zur Therapie eingesetzt werden und effektiv sein können.(26) Interessanterweise konnte der erfolgreiche Einsatz von Omalizumab aber auch von IL-1-Antagonisten bei Patient*innen mit Urtikariavaskulitis gezeigt werden, was auf eine komplexere Pathogenese der Erkrankung hindeutet.(26)

1.3.2. Ausgewählte autoinflammatorische Erkrankungen

Der Begriff der „Autoinflammation“ wurde in den späten 1990er Jahren geprägt und beschreibt ein Konzept, bei dem es zu einem Inflammationsgeschehen kommt, das vorrangig durch Zellen des angeborenen Immunsystems, wie den neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Makrophagen, getragen wird.(31, 32) Autoantikörper oder Antigen-spezifische T-Zellen werden bei den zugeordneten Erkrankungen in der Regel nicht gefunden.(31, 32) In den letzten Jahren konnten viele Erkrankungen mit zugrundeliegender autoinflammatorischer Pathogenese identifiziert werden.(33) Das klinische Spektrum der autoinflammatorischen Erkrankungen ist breit und umfasst meist die Beteiligung des muskuloskelettalen Systems und der Haut.(33) Fieber stellt ein Leitsymptom der autoinflammatorischen Erkrankungen dar.(33) Häufig tritt die klinische Symptomatik schubförmig auf, kann aber auch persistieren.(33) Autoinflammatorische Erkrankungen lassen sich nach monogenetischer und multifaktorieller / erworbener Ursache einteilen.(34) Aus dermatologischer Perspektive ist eine Einteilung nach auftretenden Effloreszenzen ebenfalls sinnvoll, da so bei Auftreten der meist komplexen Beschwerdesymptomatik der Betroffenen eine erste differentialdiagnostische Eingrenzung erfolgen kann.(35, 36) In der vorliegenden Schrift wird auf die autoinflammatorischen

Erkrankungen, die mit spontan auftretenden Quaddeln bzw. Kälte-induzierten Quaddeln einhergehen, fokussiert (**Abb. 4**).

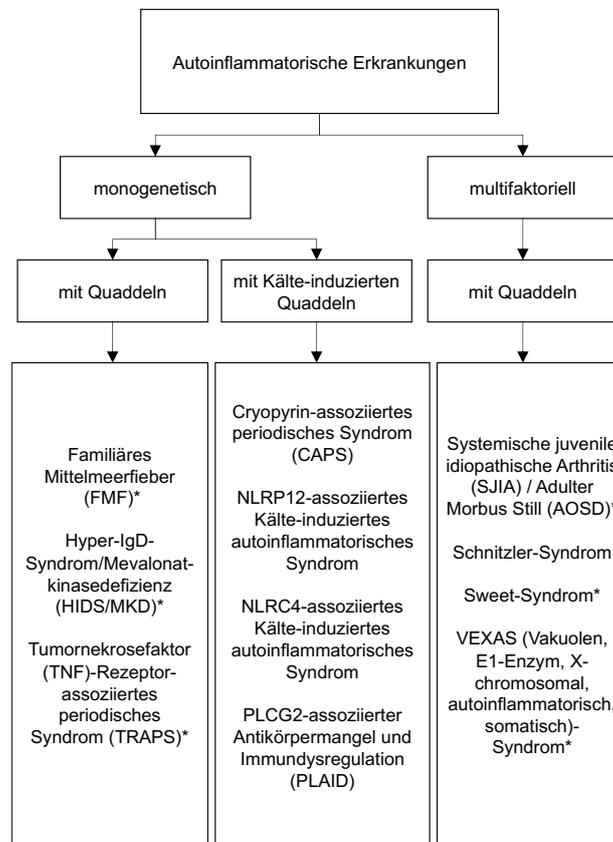


Abbildung 4: Übersicht über die monogenetischen und multifaktoriellen autoinflammatorischen Erkrankungen, die sich klinisch mit spontan auftretenden bzw. Kälte-induzierten Quaddeln äußern adaptiert nach (37) *Quaddeln sind nicht obligat für entsprechende Erkrankungen.

1.3.2.1. Monogenetische Kälte-induzierte urtikarielle autoinflammatorische Erkrankungen

Monogenetische autoinflammatorische Erkrankungen werden durch homo- oder heterozygote Mutationen in Genen von Molekülen der angeborenen Immunsignalwege verursacht.(34) Dadurch kommt es zu einer konstitutiven Aktivierung von proinflammatorischen Mediatoren, die eine überschießende Entzündungsreaktion hervorrufen.(34)

Bisher wurden vier verschiedene monogenetische Kälte-induzierte urtikarielle autoinflammatorische Erkrankungen mit autosomal dominantem Erbgang beschrieben: das Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS, basierend auf Mutationen in NLR family pyrin domain containing 3 [*NLRP3*])(38, 39), das NLR family pyrin domain containing 12 (*NLRP12*) -assoziierte Kälte-induzierte autoinflammatorische Syndrom(40) (basierend auf Mutationen in *NLRP12*), das NLR family CARD domain containing 4 (*NLRC4*)-assoziierte Kälte-induzierte autoinflammatorische Syndrom(41, 42, 43) (basierend auf Mutationen in

NLRC4) und die Phospholipase C gamma 2 (*PLCG2*)-assoziierte Antikörpermangel- und Immundysregulation(44) (PLAID, basierend auf Mutationen in *PLCG2*). Seit den Erstbeschreibungen sind in den letzten Jahren zahlreiche weitere genetische Varianten bei den Erkrankungen identifiziert worden.(45)

Eine vergleichende Darstellung und Zusammenfassung der Charakteristika der Erkrankungen stellt **Tab. 2** dar.

Erkrankung	Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom	NLRP12-assoziiertes Kälte-induziertes auto-inflammatorisches Syndrom	NLRC4-assoziiertes Kälte-induziertes auto-inflammatorisches Syndrom	PLCG2-assoziierte Antikörpermangel- und Immundysregulation
Betroffenes Gen	<i>NLRP3</i>	<i>NLRP12</i>	<i>NLRC4</i>	<i>PLCG2</i>
Erbgang	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Autosomal dominant
Triggerfaktoren	Generalisierte Exposition zu kalter (feuchter) Luft; Stress, Infektionen	Generalisierte Exposition zu kalter (feuchter) Luft; Stress, Infektionen	Generalisierte Exposition zu kalter (feuchter) Luft; Stress, Infektionen	Generalisierte Exposition zu kalter (feuchter) Luft, Verdunstungskälte auf der Haut
Hautbeteiligung	Generalisierte Quaddeln oder erythematöse Papeln und Plaques, für einige Stunden bestehend	Generalisierte Quaddeln oder erythematöse Papeln und Plaques, für einige Stunden bestehend	Generalisierte Quaddeln oder erythematöse Papeln und Plaques, für einige Stunden bestehend	Lokalisierte Quaddeln; für Minuten bis einzelne Stunden bestehend Chronische granulomatöse Hautveränderungen bei einigen Patient*innen beschrieben
Begleitende Hautsymptomatik	Kein oder geringer Juckreiz, Brennen oder Schmerzen	Kein oder geringer Juckreiz, Brennen oder Schmerzen	Kein oder geringer Juckreiz, Brennen oder Schmerzen	Juckreiz
Kälteprovokationstest	negativ	negativ	negativ	negativ
Systemische Symptome	Fieber / Schüttelfrost, muskuloskelettale Beschwerden, Kopfschmerzen, Fatigue Uveitis, sensorineuraler Hörverlust, aseptische Meningitis, Augenbeteiligung	Fieber / Schüttelfrost, muskuloskelettale Beschwerden, Kopfschmerzen, Fatigue	Fieber / Schüttelfrost, muskuloskelettale Beschwerden, Kopfschmerzen, Fatigue Gastrointestinale Beteiligung, in schweren Fällen: Makrophagenaktivierungssyndrom	-
Assoziierte Erkrankungen	-	-	-	Immundefizienz, Autoimmunerkrankungen, Typ-I-Allergien

Tabelle 2: Übersicht über die Charakteristika der vier monogenetischen Kälte-induzierten urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen, adaptiert nach(46) NLRP3 NLR family pyrin domain containing 3. NLRP12 NLR family pyrin domain containing 12. NLRC4 NLR family CARD domain containing 4. PLCG2 Phospholipase C gamma 2.

1.3.2.2. Multifaktorielle autoinflammatorische Erkrankung: Schnitzler-Syndrom

Das Schnitzler-Syndrom stellt eine sehr seltene multifaktoriell-bedingte autoinflammatorische Erkrankung dar, bei der es zum Auftreten eines urtikariellen Exanthems und einer monoklonalen Gammopathie begleitet von systemischen Entzündungszeichen kommt.(47) In der Literatur gibt es ca. 350 Fallbeschreibungen des Krankheitsbildes, die meisten Fälle entstammen europäischer Herkunft.(48) Die Erkrankung tritt in der Regel um das 50. bis 60. Lebensjahr auf und das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen.(48)

Betroffene mit Schnitzler-Syndrom präsentieren sich mit einem stammbetonten urtikariellen Exanthem, welches oft in den Abendstunden seinen Höhepunkt findet und häufig von Brennen begleitet ist (**Abb. 5**).⁽⁴⁷⁾ Juckreiz, wie er charakteristisch bei der chronischen spontanen Urtikaria auftritt, ist eher seltener.⁽⁴⁹⁾ Auch das Auftreten von Angioödemem ist nur in Einzelfällen beschrieben.⁽⁴⁹⁾ Die kutane Symptomatik tritt oft schubförmig auf und wird von weiteren Beschwerden begleitet.⁽⁴⁸⁾ Die Betroffenen haben häufig Fieberschübe sowie Gelenkbeschwerden, Muskel- und Knochenschmerzen und können sich mit Fatigue-Symptomatik präsentieren.⁽⁴⁸⁾ Begleitend können Lymphadenopathie sowie Hepatosplenomegalie auftreten.⁽⁴⁷⁾



Abbildung 5: Urtikarielles Exanthem am Rücken einer Patientin mit Schnitzler-Syndrom, die seitens der Autorin in der Hochschulambulanz betreut wurde. Institut für Allergieforschung, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Die genauen Pathomechanismen des Schnitzler-Syndroms sind bisher nicht geklärt. Es konnte gezeigt werden, dass bei den Betroffenen IL-1 und assoziierte Zytokine vermehrt von peripheren mononukleären Zellen des Blutes produziert werden und im Serum erhöht sind.^(50, 51, 52) Weiterhin konnten bei einzelnen Fällen ein dysfunktionales NLRP3-Inflammasom sowie somatische Mutationen im *NLRP3*-Gen, welche ebenfalls beim klinisch ähnlichen CAPS vorliegen, nachgewiesen werden.^(53, 54, 55) Die über das NLRP3-Inflammasom produzierten

Zytokine IL-1 β , IL-6 und IL-18 spielen somit eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit dem Entzündungsgeschehen beim Schnitzler-Syndrom (**Abb. 6**). Die Histologie der läsionalen Haut beim Schnitzler-Syndrom ist durch ein dermales neutrophilenreiches Infiltrat gekennzeichnet.(47)

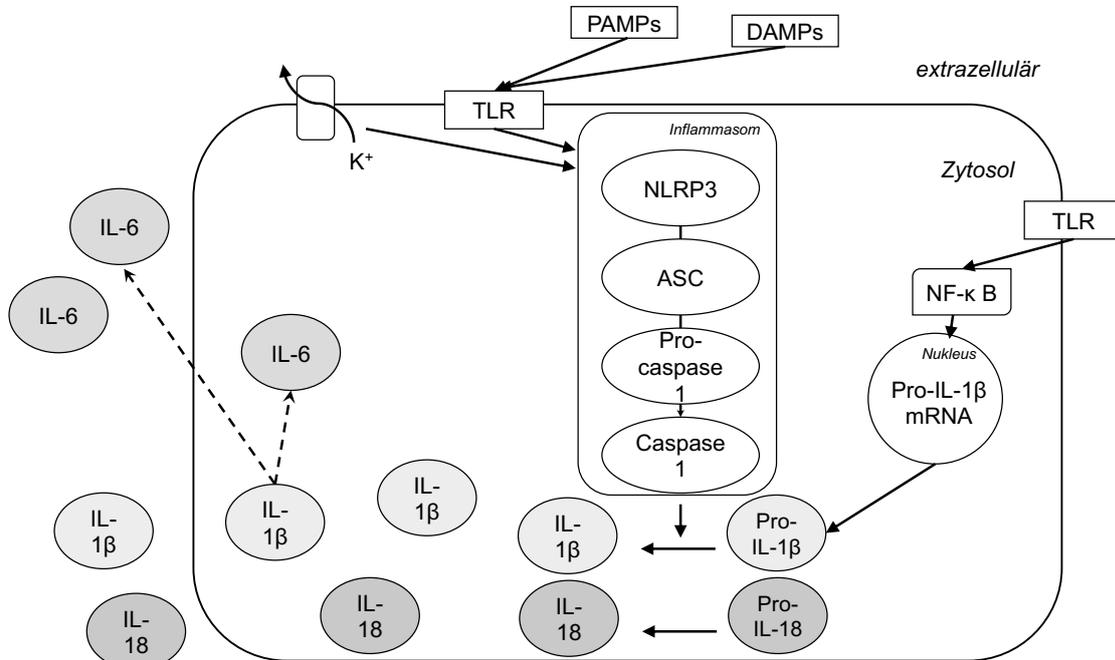


Abbildung 6: Schematische Darstellung der NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3)-Inflammasomreaktion. Beim Gesunden kann es durch exogene Faktoren im Sinne sogenannter Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs, z.B. Bakterienbestandteile) oder Danger-associated molecular patterns (DAMPs, z.B. Uratkristalle) zur Aktivierung von Toll-like Rezeptoren (TLR) kommen, welche zur Aktivierung des Nucleotide binding Domain-like Receptor Protein 3 (NLRP3) Inflammasoms, einem Multiproteinkomplex, führt. Auch endogene Faktoren, wie der Kalium-Efflux bei Zelltod kann bei Gesunden zur NLRP3-Inflammasom-Aktivierung führen. Beim Schnitzler-Syndrom gibt es Hinweise, dass es aufgrund von Dysfunktion bzw. somatischer Mutation zur Überaktivierung von NLRP3 kommt, welches in der Folge mit Apoptosis associated speck-like protein containing a CARD (ASC) interagiert. Dieses wiederum reagiert mit Pro-Caspase-1. Es kommt zur Aktivierung der Caspase-1, welche Interleukin (IL)-1 β (Pro-IL-1 β wurde zuvor Nuclear factor kappa B [NF- κ B]-abhängig gebildet) und IL-18 in ihre aktiven Formen überführt. Des Weiteren wird IL-6 produziert. Diese Prozesse finden vorrangig in Zellen des angeborenen Immunsystems statt. Adaptiert nach(56)

Neben der klinischen Symptomatik sind bestimmte laborchemische Parameter für das Schnitzler-Syndrom charakteristisch. So zeigen sich die klassischen Entzündungswerte CRP und BSG erhöht, begleitend besteht häufig eine Leukozytose mit Neutrophilie.(47) Des Weiteren zeigen sich das Serum Amyloid A (SAA) im Sinne eines Therapieverlaufskontrollparameters sowie die S100A8 / 9 Proteine als Krankheitsaktivitätsparameter erhöht.(47, 57) Charakteristisch ist die monoklonale Gammopathie, meist vom Typ IgM, seltener vom Typ IgG, welche mittels Serumelektrophorese und Immunfixation detektiert wird.(47) Die Diagnosestellung des Schnitzler-Syndroms ist klinisch und erfolgt anhand der Straßburg-Kriterien (**Tab. 3**). (47)

Hauptkriterien	Nebenkriterien
-urtikarielles Exanthem -monoklonale Gammopathie (Typ IgM, seltener Typ IgG)	-Fieber >38 °C, andere Ursachen wie Malignom oder Infekt müssen ausgeschlossen sein -Leukozytose und / oder CRP / BSG-Erhöhung -neutrophilenreiches Infiltrat in der Hautbiopsie -Veränderungen im Knochenaufbau festgestellt durch: Knochenszintigraphie, MRT oder Erhöhung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase

Tabelle 3: Straßburg-Kriterien zur Diagnosestellung des Schnitzler-Syndroms. Liegt eine monoklonale Gammopathie vom Typ IgM vor, sind neben den beiden Hauptkriterien zwei Nebenkriterien notwendig. Bei Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie vom Typ IgG sind drei Nebenkriterien erforderlich. (47) BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit. CRP C-reaktives Protein. Ig Immunglobulin. MRT Magnetresonanztomographie.

Das Schnitzler-Syndrom ist eine chronische Erkrankung, es besteht keine Aussicht auf Spontanheilung.(47) Klassische Therapien der chronischen Urtikaria wie hochdosierte H1-Antihistaminika oder Omalizumab sind unwirksam.(1, 49) Eine symptomatische Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika bringt nur wenig Besserung der muskuloskelettalen Beschwerden.(47) Systemische Glukokortikoide sind teilweise wirksam, jedoch aufgrund des Nebenwirkungsprofils keine langfristige Therapieoption.(47) In den letzten Jahren konnte durch Fallberichte, -serien und klinische Studien gezeigt werden, dass die Blockade von IL-1 durch Anakinra, Canakinumab oder Rilonacept sehr effektiv in Bezug auf die Kontrolle der klinischen Symptomatik und der Entzündungswerte ist.(57, 58, 59, 60) Bei bis zu 20 % der Betroffenen mit Schnitzler-Syndrom kommt es im Verlauf zum Auftreten einer lymphoproliferativen Erkrankung wie einem multiplen Myelom oder einem Morbus Waldenström und bei Einzelfällen ist die Entwicklung einer Amyloidose im Verlauf beschrieben.(48)

1.4 Herausforderungen bei der Versorgung von Betroffenen mit chronischen urtikariellen Hauterkrankungen

Im letzten Jahrzehnt erfolgte eine sehr intensive Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der chronischen spontanen Urtikaria mit folgender deutlicher Verbesserung der Versorgungssituation der Betroffenen.(3) Im Bereich der differentialdiagnostisch relevanten chronischen urtikariellen Hauterkrankungen, insbesondere der Urtikariavaskulitis sowie den urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen wie dem Schnitzler-Syndrom besteht ebenfalls ein hoher Forschungsbedarf, welcher jedoch bisher, vermutlich aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen im Vergleich zur chronischen spontanen Urtikaria, nicht ausreichend gedeckt ist.

Die genauen Pathomechanismen der Urtikariavaskulitis und der urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen wie dem Schnitzler-Syndrom sind bisher unzureichend geklärt. Auch pathomechanistische Unterschiede innerhalb der einzelnen Erkrankungen und mögliche damit einhergehende Subtypen sind nicht detailliert beforscht. Obwohl angenommen wird, dass Zellen des angeborenen Immunsystems, insbesondere die neutrophilen Granulozyten, eine Schlüsselrolle bei diesen Entitäten spielen, ist die genaue pathomechanistische Relevanz der neutrophilen Granulozyten im Kontext bislang unzureichend untersucht.

In Einzelfällen präsentieren sich Betroffene mit einem den monogenetischen urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen entsprechenden Phänotyp, wobei jedoch kein Nachweis bekannter zugrundeliegender genetischer Mutationen oder Varianten gelingt. Eine klinische Charakterisierung dieser Betroffenen sowie die Aufdeckung von bisher unbekanntem zugrundeliegenden genetischen Mutationen / Varianten und Pathomechanismen sowie bestenfalls die Identifizierung einer wirksamen Therapie stellt eine große Herausforderung dar, welcher in entsprechenden Fällen begegnet werden kann.

Bisher gibt es nur wenige Studien im Bereich der klinischen Charakterisierung von Patient*innen mit Urtikariavaskulitis und keine Studie, welche die Lebensqualität der Betroffenen beleuchtet. Auch gibt es bisher keine klinische Leitlinie und keine validierten diagnostischen Kriterien für die Urtikariavaskulitis, sodass unklar ist, wie Patient*innen mit Urtikariavaskulitis aktuell von Ärzt*innen weltweit diagnostiziert, betreut und behandelt werden.

Auf dem Gebiet der Urtikariavaskulitis und den urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen existieren nur wenige klinische Studien und daher wenige verlässliche Daten zu möglichen Therapien. Auch gibt es Limitationen in der Wirksamkeit und relevante Nebenwirkungen der bisher zur Verfügung stehenden Medikamente für diese Erkrankungen. Ein großes Problem stellt außerdem die Abwesenheit von zugelassenen Therapieoptionen insbesondere bei der Urtikariavaskulitis und dem Schnitzler-Syndrom dar.

1.5 Wissenschaftliche Fragestellungen

Aus den bestehenden Herausforderungen auf dem Gebiet der Urtikariavaskulitis und den urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen ergeben sich viele wissenschaftliche Fragestellungen von denen Einzelne im Rahmen der vorliegenden Schrift bearbeitet werden. Ein wichtiges Ziel ist es, neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Pathomechanismen, Klinik und Therapie chronischer urtikarieller Hauterkrankungen zu erlangen, welche langfristig dazu beitragen können, die Versorgung von Betroffenen mit diesen Erkrankungen zu verbessern. Dabei erfolgt in der Schrift die klinische und pathomechanistische Charakterisierung eines

erstmalig beschriebenen Krankheitsbildes aus der Gruppe der monogenetischen urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen, welche den Betroffenen eine Zuordnung ihrer Beschwerden und neue Therapieoptionen ermöglicht sowie das Spektrum der monogenetischen Kälte-induzierten urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen erweitert (**Publikation 1**). Des Weiteren wird die pathomechanistische Rolle und Relevanz der neutrophilen Granulozyten beim Schnitzler-Syndrom im Hinblick auf Bildung von Neutrophil extracellular traps (NETs) in Haut und Blut untersucht und mit anderen Erkrankungen wie unter anderem der chronischen spontanen Urtikaria und der Urtikariavaskulitis verglichen (**Publikation 2**). Im Bereich der praxisorientierten Forschung wird die derzeitige weltweite ärztliche Betreuung von Betroffenen mit Urtikariavaskulitis (**Publikation 3**) und die Sichtweise der Betroffenen mit Urtikariavaskulitis auf klinische Symptomatik, Lebensqualität, Therapieoptionen und größte Herausforderungen analysiert (**Publikation 4**). Außerdem wird ein Inhibitor des NLRP3-Inflammasoms im Sinne einer potenziellen Therapieoption für NLRP3-Inflammasom-vermittelte Erkrankungen identifiziert und exemplarisch an einem humanen Entzündungsmodell im Rahmen einer Pathophysiologie-Studie erprobt (**Publikation 5**). Die Ergebnisse der vorgelegten Publikationen werden im Folgenden kritisch untereinander und im Kontext der derzeitigen wissenschaftlichen Literatur diskutiert.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Kälte-induziertes urtikarielles autoinflammatorisches Syndrom in Verbindung mit Aktivierung des Faktor XII

Selten präsentieren sich Patient*innen mit rezidivierenden Kälte-assoziierten Quaddeln und systemischen Beschwerden wie Fieber, Kopf- und Gelenkschmerzen, welche mittels entsprechender genetischer Diagnostik nicht den bereits bekannten monogenetischen Kälte-induzierten urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen zugeordnet werden können.(37) In unserer Hochschulambulanz stellte sich eine Familie mit derartiger klinischer Symptomatik vor, bei welcher eine, bis zu diesem Zeitpunkt unbekannte, Substitutionsmutation im Faktor 12 (F12)-Gen (T859A, p.W268R) festgestellt werden konnte.(46) Es erfolgte die klinische Charakterisierung der Betroffenen und die Durchführung von Funktionsanalysen.(46) Dabei konnte gezeigt werden, dass es pathophysiologisch bei den Betroffenen zu einer Aktivierung des Kontaktsystems und einer IL-1 β -mediierten Entzündungsreaktion kommt, wobei hier die neutrophilen Granulozyten eine entscheidende Rolle spielen.(46) Entsprechend wurde bei den Betroffenen eine Therapie mit dem Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonisten Icatibant sowie dem IL-1-Rezeptor-Antagonisten Anakinra durchgeführt, welche zu einer Reduktion der klinischen Symptomatik führten.(46) Die Erkrankung wurde „FXII-assoziiertes Kälte-induziertes autoinflammatorisches Syndrom (FACAS)“ benannt und stellt eine neue Differentialdiagnose beim Auftreten von Kälte-induzierten Quaddeln und systemischen Symptomen dar.

Der nachfolgende Text entspricht der deutschen Übersetzung des Abstracts der Originalarbeit.(46)

*„Hereditäre autoinflammatorische Erkrankungen werden durch Genmutationen des angeborenen Immunsystems, z. B. des Nukleotidrezeptorproteins 3 (NLRP3), verursacht. Hier berichten wir über eine Familie in vierter Generation mit Kälte-induziertem urtikariellen Exanthem, Arthralgien, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Unwohlsein, die mit einer autosomal-dominanten Vererbung einhergehen. Genetische Untersuchungen ergaben eine Substitutionsmutation im Gen F12 (T859A, resultierend in p.W268R), das für den Gerinnungsfaktor XII (FXII) kodiert. Die Funktionsanalyse zeigt eine verstärkte autokatalytische Spaltung des mutierten Proteins und eine spontane Aktivierung des FXII im Patient*innenplasma und im Überstand von transfizierten HEK293-Zellen, die rekombinante W268R-mutierte Proteine exprimieren. Darüber hinaus beobachten wir ein vermindertes Präkallikrein im Plasma, gespaltenes hochmolekulares Kininogen und erhöhtes Plasmabradikinin. Neutrophile Granulozyten werden als eine lokale Quelle von FXII identifiziert. Interleukin-1 β (IL-1 β) ist hochreguliert in der läSIONalen Haut sowie in*

*mononukleären Spenderzellen, die rekombinanten mutierten Proteinen ausgesetzt waren. Die Behandlung mit Icatibant (Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonist) oder Anakinra (Interleukin-1-Antagonist) reduziert die Krankheitsaktivität bei den Patient*innen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass unsere Ergebnisse eine Verbindung zwischen der Aktivierung des Kontaktsystems und Zytokin-vermittelter Entzündung aufzeigen.“*

Übersetzung durch die Autorin.

Publikation 1: Scheffel J, Mahnke NA, Hofman ZLM, Maat S, Wu J, **Bonnekoh H**, et al. Cold-induced urticarial autoinflammatory syndrome related to factor XII activation. Nat Commun. 2020;11(1):179. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13984-8>

2.2. Die kutane und systemische Entzündung beim Schnitzler-Syndrom ist assoziiert mit der Bildung von Neutrophil extracellular traps (NETs)

Wie auch beim FACAS (**Publikation 1**) gehören beim Schnitzler-Syndrom die neutrophilen Granulozyten zu pathomechanistisch relevanten Zellen.(46, 61) So konnten läsionale kutane neutrophile Granulozyten in vorhergehenden Untersuchungen als Produzenten des Schlüsselzytokins IL-1 β sowie von IL-18 beim Schnitzler-Syndrom identifiziert werden.(61) Neutrophile Granulozyten können extrazelluläre Strukturen, sogenannte NETs, welche aus Chromatin und Proteinen bestehen, ausbilden.(62) Initial wurden NETs im Rahmen der Pathogenabwehr beschrieben, jedoch sind NETs ebenfalls bei autoimmunen und autoinflammatorischen Erkrankungen sowohl bei pro- als auch bei antiinflammatorischen Prozessen von Relevanz.(63, 64) Zur Identifizierung weiterer Funktionen der neutrophilen Granulozyten beim Schnitzler-Syndrom erfolgte daher die Untersuchung auf NETs in läsionaler Haut und peripherem Blut.(65) Hier zeigte sich eine weitreichende NET-Bildung in läsionaler Haut beim Schnitzler-Syndrom; im Vergleich dazu konnte bei einzelnen Betroffenen mit Urtikariavaskulitis NET-Bildung nachgewiesen werden, nicht aber bei der chronischen spontanen Urtikaria.(65)

Der nachfolgende Text entspricht der deutschen Übersetzung des Abstracts der Originalarbeit.(65)

*„Das Schnitzler-Syndrom ist eine seltene autoinflammatorische Erkrankung, die durch eine Interleukin-1 β -vermittelte und von neutrophilen Granulozyten dominierte Entzündung gekennzeichnet ist. Neutrophil extracellular traps (NETs) sind netzartige Strukturen aus dekondensiertem Chromatin, Histonen und antimikrobiellen Peptiden, die von neutrophilen Granulozyten freigesetzt werden. NETs wurden ursprünglich im Zusammenhang mit der Pathogenabwehr beschrieben, sind aber auch an autoimmunvermittelten Hauterkrankungen beteiligt. Hier untersuchten wir die Rolle der Bildung von neutrophil extracellular traps (NETosis) beim Schnitzler-Syndrom. Immunfluoreszenz-Cofärbung von Myeloperoxidase und des subnukleosomalen Komplexes wurde an läsionalen Hautproben von Patient*innen mit Schnitzler-Syndrom, anderen neutrophilen Dermatosen (Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom, Sweet-Syndrom und Pyoderma gangraenosum), Urtikariavaskulitis und chronischer spontaner Urtikaria sowie gesunder Kontrollhaut durchgeführt. Periphere neutrophile Granulozyten von Patient*innen mit Schnitzler-Syndrom und Kontrollpersonen wurden isoliert, und die NETosis durch Phorbol 12-Myristat 13-Acetat (PMA) induziert. Außerdem wurde die NETosis von neutrophilen Kontroll-Granulozyten, die durch Seren von Patient*innen mit symptomatischem Schnitzler-Syndrom, Zytokine und unterschwellige PMA-Dosen induziert wurden, untersucht. Die Immunfluoreszenz-Cofärbung zeigte eine ausgeprägte NET-Bildung in der läsionalen Haut von Patient*innen mit Schnitzler-Syndrom, jedoch keine NETs in der*

*Haut von Patient*innen mit chronischer spontaner Urtikaria und in der Kontrollhaut. NETosis wurde auch bei anderen neutrophilen Erkrankungen in der Haut beobachtet. Neutrophile im Blut von Patient*innen mit Schnitzler-Syndrom zeigten dementsprechend signifikant erhöhte NETosis-Raten im Vergleich zu Kontroll-Neutrophilen nach Stimulation mit PMA. Erhöhte NETosis-Raten korrelierten gut mit hohen Werten von C-reaktivem Protein (CRP). Schnitzler-Syndrom Patient*innen mit den niedrigsten NETosis-Raten hatten trotz IL-1-Blockade anhaltende Gelenk- und Knochenschmerzen. Stimulierung von Kontroll-Neutrophilen mit niedrigdosiertem PMA in Kombination mit Seren von symptomatischen Patient*innen mit Schnitzler-Syndrom zeigte eine verstärkte NETosis im Vergleich zur Stimulation mit Kontrollseren. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Induktion der NET-Bildung der neutrophilen Granulozyten zur kutanen und systemischen Entzündung beiträgt und das Abklingen der lokalen Entzündung beim Schnitzler-Syndrom unterstützt.“*

Übersetzung durch die Autorin.

Publikation 2: Bonnekoh H, Scheffel J, Wu J, Hoffmann S, Maurer M, Krause K. Skin and Systemic Inflammation in Schnitzler's Syndrome Are Associated With Neutrophil Extracellular Trap Formation. Front Immunol. 2019;10:546. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00546>

2.3. Management der Urtikariavaskulitis: Eine weltweite ärztliche Perspektive

Neben der Bearbeitung pathomechanistischer Fragestellungen in **Publikation 1 und 2** (46, 65) erfolgt in vorliegender Schrift ebenfalls die Auseinandersetzung mit offenen Fragen im Bereich der praxisorientierten Forschung zu chronischen urtikariellen Hauterkrankungen, wobei aufgrund des relativ häufigeren Auftretens der Urtikariavaskulitis im Vergleich zu den urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen auf die Urtikariavaskulitis fokussiert wird. Zur Erfassung des aktuellen Status der weltweiten Erfahrungen bei Diagnostik, Management und Therapie der Betroffenen mit Urtikariavaskulitis wurde erstmalig vorliegende internationale Umfrage unter den betreuenden Ärzt*innen durchgeführt.(66) An der Befragung nahmen insgesamt 883 Ärzt*innen aus 92 Ländern teil.(66) Es konnte gezeigt werden, dass der aktuelle Goldstandard, die Hautbiopsie, von vielen Ärzt*innen zur Diagnosestellung nicht durchgeführt wird.(66) Zudem wurde bestätigt, dass ein großer Bedarf an internationalen konsensbasierten Empfehlungen zum Management der Urtikariavaskulitis besteht.(66) Eine weitere Herausforderung stellt das Fehlen von wirksamen Therapieoptionen für die behandelnden Ärzt*innen dar.(66)

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

*„**Hintergrund:** Die Urtikariavaskulitis (UV) ist eine seltene Form der leukozytoklastischen Vaskulitis, die durch langanhaltende Quaddeln und schlechtes Ansprechen auf die verfügbaren Therapien gekennzeichnet ist. Bislang gibt es noch keine klinischen Leitlinien, Diagnosekriterien oder Behandlungsalgorithmen, und die Ansätze für die diagnostische Abklärung und Behandlung von UV-Patient*innen sind weltweit unterschiedlich. Wir haben eine Online-Umfrage durchgeführt, um zu untersuchen, wie UV-Patient*innen von internationalen Fachärzt*innen diagnostiziert und behandelt werden und um die größten Herausforderungen bei der Behandlung von UV-Patient*innen weltweit aufzuzeigen.*

***Methoden:** Der Fragebogen wurde per E-Mail an Adressaten der World Allergy Organization (WAO) gesendet, wobei keine Einschränkungen hinsichtlich des Fachgebiets, der Zugehörigkeit oder der Nationalität der Teilnehmer bestanden (November 2018). Die E-Mail enthielt einen Link (Internetadresse) zum Online-Fragebogen. Der Link zum Fragebogen wurde auch an das Netzwerk der Urticaria Centers of Reference and Excellence (UCARE), das Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN) sowie an die Türkische Gesellschaft für Dermatologie und an die Japanische Gesellschaft für Allergologie geschickt, die jeweils den Link an ihre Mitglieder weiterleiteten. Darüber hinaus wurde der Link zur Umfrage in der Gruppe der Russischen Gesellschaft der Allergologen und Immunologen online gestellt.*

Ergebnisse: Wir erhielten 883 ausgefüllte Umfragen von Ärzt*innen aus 92 Ländern. Es wurde berichtet, dass UV, mit durchschnittlich 5 Patient*innen pro Ärzt*in und Jahr, in der klinischen Praxis selten betreut wurde. Mehr als zwei Drittel der Ärzt*innen berichteten über das Auftreten von Quaddeln, Brennen der Haut und postinflammatorischer Hyperpigmentierung bei 60 - 100 % der UV-Patient*innen. Der am häufigsten genannte Grund für die Überweisung von Patient*innen mit UV war die Diagnosestellung. Die wichtigsten Merkmale für die Diagnosestellung von UV waren Quaddeln von mehr als 24 Stunden Dauer (72 %), die Ergebnisse einer Hautbiopsie (63 %) und postinflammatorische Hyperpigmentierung (46 %). Die am häufigsten bei UV-Patient*innen angeordneten Untersuchungen waren ein komplettes Blutbild, die Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, Komplementbestandteile, antinukleäre Antikörper und eine Hautbiopsie. Bei den meisten Patient*innen gaben die Ärzt*innen eine unbekannte Ursache für die UV an, während Medikamente und ein systemischer Lupus erythematoses als die am häufigsten identifizierbaren Ursachen genannt wurden. Zwei von 3 Ärzt*innen berichteten, dass sie Antihistaminika der zweiten Generation in Standarddosis als Erstlinientherapie bei Patient*innen mit UV verwenden. Die größten benannten Herausforderungen bei der Behandlung der UV waren die begrenzte Wirksamkeit der Medikamente und das Fehlen klinischer Leitlinien und Behandlungsalgorithmen.

Schlussfolgerungen: Die UV ist eine herausfordernde Krankheit. Die Hautbiopsie, der Goldstandard zur Diagnosestellung einer UV, wird von vielen Ärzt*innen nicht durchgeführt. Dies kann zu einer Fehldiagnose der UV, z. B. als chronische spontane Urtikaria, und zu einer unzureichenden Behandlung führen. Internationale konsensbasierte Empfehlungen für die Klassifizierung der UV, die Diagnosestellung und die Behandlung sowie prospektive Studien zur Evaluierung potenziell sicherer und wirksamer Medikamente für Therapie der UV sind notwendig.“

Übersetzung durch die Autorin.

Publikation 3: Kolkhir P*, **Bonnekoh H***, Kocatürk E, Hide M, Metz M, Sánchez-Borges M, et al. Management of urticarial vasculitis: A worldwide physician perspective. World Allergy Organ J. 2020;13(3):100107 *geteilte Erstautorschaft
<https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100107>

2.4. Bei der Urtikariavaskulitis sind lange Krankheitsdauer, hohe Symptomlast und hoher Therapiebedarf mit einer von den Patient*innen berichteten geringen Lebensqualität verknüpft

Neben der mittels **Publikation 3** untersuchten Sicht auf die Erkrankung durch die behandelnden Ärzt*innen(66) spielt die Perspektive der Betroffenen mit Urtikariavaskulitis zum besseren Verständnis des Krankheitsbildes und der Versorgungssituation eine entscheidende Rolle. Durch einen webbasierten Fragebogen wurden erstmalig Daten zu klinischem Verlauf, Therapieansprechen, größten Herausforderungen und Lebensqualität aus Sichtweise der Betroffenen mit Urtikariavaskulitis erfasst.(67) Dabei zeigte sich insbesondere, dass Patient*innen mit Urtikariavaskulitis eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität haben und diese mit langer Krankheitsdauer, hoher Symptombelastung und hohem Therapiebedarf assoziiert ist.(67)

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

*„**Hintergrund:** Die Urtikariavaskulitis (UV) ist eine seltene und schwer zu behandelnde chronische Hauterkrankung, die durch langanhaltende Quaddeln und den histopathologischen Befund einer leukozytoklastischen Vaskulitis definiert ist. Bisher ist nur wenig über die Perspektive der UV-Patient*innen auf die Krankheit bekannt.*

***Ziel:** Erfassung der Sichtweise von UV-Patient*innen auf den klinischen Verlauf, das Ansprechen auf die Behandlung, die größten Herausforderungen und die Beeinträchtigung der Lebensqualität.*

***Methoden:** Ein webbasierter Fragebogen wurde in einer Facebook®-Gruppe von Patient*innen mit UV zur Verfügung gestellt. Patient*innen mit einer durch eine Hautbiopsie bestätigten UV wurden eingeschlossen.*

***Ergebnisse:** Die Patient*innen mit UV hatten ein Durchschnittsalter von $47,3 \pm 12,3$ Jahren und waren überwiegend weiblich (94,3 %; $n = 82$ von 87). Im Median betrug der Zeitraum vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung 8,1 Monate (Interquartilsbereich, 2,0 - 46,3). Normokomplementämie und Hypokomplementämie lagen bei 54,0 % ($n = 27$) bzw. 46,0 % ($n = 23$) von 50 Patient*innen vor. Die meisten Patient*innen mit UV (51,8 %; $n = 43$ von 83) berichteten über eine stark eingeschränkte Lebensqualität aufgrund ihrer Erkrankung. Eine geringe Lebensqualität war auch die am häufigsten berichtete größte Herausforderung für UV-Patient*innen (40,7 %), gefolgt von dem lang anhaltenden Verlauf der Erkrankung mit häufigen Rückfällen (14,8 %). Eine geringe Lebensqualität korrelierte mit langer Krankheitsdauer ($r = 0,298$; $P = 0,02$) und einer hohen Anzahl von klinischen Symptomen ($r = 0,294$; $P = 0,007$).*

*Patient*innen mit UV mit Allergien, Lungenerkrankungen und chronischen Infektionen berichteten über eine geringere Lebensqualität. UV-Patient*innen mit geringer Lebensqualität wurden häufiger mit Analgetika, Dapson, Montelukast, Omalizumab und Colchicin behandelt als UV-Patient*innen mit höherer Lebensqualität ($P < 0,05$ für alle).*

Schlussfolgerungen: *Unsere Ergebnisse zeigen eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität bei UV-Patient*innen, die mit langer Krankheitsdauer, einer hohen Symptombelastung und einem hohen Therapiebedarf verbunden ist. Eine Verbesserung des Managements der UV durch weitere Forschung ist notwendig.“*

Übersetzung durch die Autorin.

Publikation 4: Bonnekoh H, Jelden-Thurm J, Butze M, Krause K, Maurer M, Kolkhir P. In Urticarial Vasculitis, Long Disease Duration, High Symptom Burden, and High Need for Therapy Are Linked to Low Patient-Reported Quality of Life. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(10):2734-41.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.07.003>

2.5. Topische Inflammasominhibition mit Disulfiram zur Prävention der irritativen Kontaktdermatitis

Ein Ergebnis von **Publikation 3 und 4** ist, dass das Nichtvorhandensein von wirksamen Therapieoptionen sowohl für die behandelnde Ärzt*innen als auch für betroffene Patient*innen mit Urtikariavaskulitis eine große Herausforderung darstellt.(66, 67) Auch für weitere chronische urtikarielle Hauterkrankungen wie das FACAS oder das Schnitzler-Syndrom bestehen keine zugelassenen Therapieoptionen, was den Bedarf diesbezüglicher Forschungsarbeit unterstreicht. Trotz der sehr guten Wirksamkeit der IL-1-Blockade bei den IL-1-vermittelten autoinflammatorischen Erkrankungen wie dem Schnitzler-Syndrom bestehen Limitationen der Therapie.(58) Eine direkte Inhibition des NLRP3-Inflammasoms könnte somit eine alternative potenzielle Therapieoption darstellen. Zur Identifizierung möglicher Inhibitoren des NLRP3-Inflammasoms erfolgte ein High-Content-Screening, wobei die Substanz Disulfiram als ein dosisabhängiger Inhibitor des NLRP3-Inflammasoms charakterisiert werden konnte.(68) Da bei der Pathogenese der irritativen Kontaktdermatitis die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms ebenfalls eine Rolle spielt, erfolgte die Erprobung der Substanz im humanen System durch die Anwendung eines Modells der irritativen Kontaktdermatitis. Die topische Applikation von Disulfiram bei 25 gesunden Proband*innen zeigte sich hier in der Prävention des durch Natriumdodecylsulfat (SDS) ausgelösten Kontaktekzems als wirksam. (68)

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

*„**Hintergrund:** Die Pathogenese der Kontaktdermatitis, einer häufigen entzündlichen Hauterkrankung mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten, wird durch die Inflammasom-Aktivierung durch Allergene und Irritantien vermittelt. Unser Ziel ist es, Inflammasomgerichtete Behandlungsstrategien für die irritative Kontaktdermatitis zu identifizieren.*

***Methoden:** Es wurde ein High-Content-Screening mit 41.184 niedermolekularen Verbindungen durchgeführt, wobei die Bildung von Fluoreszenz-markierten Apoptosis associated speck-like protein containing a CARD (ASC) specks als Indikator für die Aktivierung des Inflammasoms verwendet wurde. Die so identifizierten Verbindungen wurden bezüglich einer Hemmung der Interleukin (IL)-1 β -Sekretion validiert. Von diesen wurde das zugelassene Thiuramdisulfid-Derivat Disulfiram ausgewählt und in einem Patch-Test-Modell der Kontaktdermatitis an 25 gesunden Proband*innen getestet. Auf die topische Anwendung von Disulfiram, Mometason oder Vehikel folgte die Anwendung von Natriumdodecylsulfat (SDS) für jeweils 24 Stunden. Die Ekzemindektion wurde mit dem Mexameter und der Laser Speckle*

Bildgebung quantifiziert. Korneozytenproben der läsionalen Haut wurden entnommen, um die Inflammation-vermittelten Zytokine IL-1 β und IL-18 zu bestimmen.

Ergebnisse: *Disulfiram induzierte eine dosisabhängige Hemmung der ASC-Speck-Bildung und die Freisetzung von IL-1 β in zellulären Assays in vitro. In vivo hemmte die Behandlung mit Disulfiram, nicht aber mit Vehikel und weniger mit Mometason, das SDS-induzierte Ekzem. Dies wurde durch signifikant niedrigere Erythem- und Gesamtperfusionswerte, welche mit Mexameter und Laser Speckle Bildgebung erfasst wurden, für Disulfiram im Vergleich zu Vehikel ($p < 0,001$) und / oder Mometason ($p < 0,001$) nachgewiesen. Auch die IL-18-Spiegel der Korneozyten waren nach Anwendung von Disulfiram im Vergleich zum Vehikel signifikant reduziert ($p < 0,001$).*

Schlussfolgerung: *Wir zeigen, dass Disulfiram ein dosisabhängiger Inhibitor der Inflammation-Aktivierung in vitro und ein Inhibitor des SDS-induzierten Ekzems in vivo ist. Die topische Anwendung von Disulfiram stellt eine potenzielle Behandlungsoption für die irritative Kontaktdermatitis dar.“*

Übersetzung durch die Autorin.

Publikation 5: Bonnekoh H, Vera C, Abad-Perez A, Radetzki S, Neuenschwander M, Specker E, et al. Topical inflammasome inhibition with disulfiram prevents irritant contact dermatitis. Clin Transl Allergy. 2021;11(5):e12045. <https://doi.org/10.1002/ctt2.12045>

3. Diskussion

3.1. Pathomechanistische Aspekte chronischer urtikarieller Hauterkrankungen - Rolle und Relevanz der neutrophilen Granulozyten

Durch die weitere Analyse im Hinblick auf Rolle und Relevanz der neutrophilen Granulozyten bei den in der vorliegenden Schrift untersuchten chronischen urtikariellen Hauterkrankungen, konnte herausgearbeitet werden, dass beim FACAS die neutrophilen Granulozyten bei der IL-1 β -Produktion und der FXII-Expression eine wichtige Rolle spielen.(46) Beim Schnitzler-Syndrom scheint die Ausbildung von NETs für das kutane und systemische Entzündungsgeschehen bedeutsam und bei der Urtikariavaskulitis konnten NET-Formationen in der läsionalen Haut bei einzelnen Betroffenen gezeigt werden.(65)

FXII-assoziiertes Kälte-induziertes autoinflammatorisches Syndrom (FACAS)

Bei FACAS zeigen sich nach Kälteexposition in der läsionalen Haut histopathologisch ein moderates dermales Ödem und perivaskuläre Infiltrate bestehend aus Makrophagen und einzelnen neutrophilen Granulozyten.(46) Eine solche Neutrophilen-medierte Entzündung ist ebenfalls charakteristisch für IL-1-assoziierte urtikarielle autoinflammatorische Erkrankungen wie CAPS und Schnitzler-Syndrom, die beide auch den neutrophilen urtikariellen Dermatosen zugeordnet werden.(61, 69, 70, 71)

In der läsionalen Haut fand sich bei den Betroffenen mit FACAS außerdem eine ausgeprägte Hochregulation von IL-1 β .(46) Co-Lokalisationsfärbungen zeigten sich für IL-1 β und perivaskuläre neutrophile Granulozyten sowie Makrophagen positiv.(46) Eine Produktion von IL-1 β durch neutrophile Granulozyten in läsionaler Haut konnte in eigenen Arbeiten auch für das CAPS und das Schnitzler-Syndrom gezeigt werden, was auf eine Ähnlichkeit der zugrundeliegenden kutanen Entzündungsmechanismen bei diesen urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen hindeutet.(61, 72) Zudem wird die pathomechanistische Relevanz von IL-1 β bei FACAS durch das partielle therapeutische Ansprechen auf eine IL-1-Blockade sowie durch die klinische Ähnlichkeit zum CAPS unterstrichen.(46) Eine konstitutive Aktivierung von Inflammasomen mononukleärer Zellen konnte jedoch bei FACAS - im Gegensatz zum CAPS, bei dem diese Aktivierung auch kälteabhängig verstärkt wird - nicht gezeigt werden.(46, 73)

Neben IL-1 β spielt beim FACAS insbesondere das durch die autokatalytische Spaltung von FXII freigesetzte Bradykinin eine pathophysiologische Schlüsselrolle.(46) Bei den von FACAS Betroffenen konnte nachgewiesen werden, dass die perivaskulär und vaskulär lokalisierten neutrophilen Granulozyten in der läsionalen Haut sowie einzelne neutrophile Granulozyten aus

dem peripheren Blut mehr FXII im Vergleich zu gesunden Kontrollen exprimieren.(46) Interessanterweise vermittelt Bradykinin (welches in Folge der Spaltung von FXII freigesetzt wird) die Hochregulation von Zytokinen wie IL-1 β in Entzündungsmodellen und vice versa kann IL-1 β zur vermehrten Akkumulation von Bradykinin führen, sodass diesbezügliche parakrine Feedback-Mechanismen bei FACAS eine pathophysiologische Rolle spielen könnten.(46, 74, 75, 76, 77, 78)

Schnitzler-Syndrom

Beim familiären Mittelmeerfieber (FMF) ist bekannt, dass neutrophile Granulozyten an den Entzündungsepisoden beteiligt sind und NETs die IL-1 β -medierte Entzündung regulieren.(79, 80, 81) Auch bei der Gicht, einer weiteren autoinflammatorischen Systemerkrankung, konnte NET-Bildung bei Entzündungsprozessen nachgewiesen werden.(82) Des Weiteren spielt eine verstärkte NET-Bildung und eine verminderte NET-Degradation beim hereditären autoinflammatorischen Pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum und Akne (PAPA)-Syndrom eine pathophysiologische Rolle.(83) Weiterhin gibt es auch bei der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis und dem adulten Morbus Still Hinweise auf eine pathomechanistische Relevanz von NETs.(84) Die Ergebnisse zur NET-Bildung beim Schnitzler-Syndrom unterstreichen somit die Relevanz dieses Mechanismus bei den autoinflammatorischen Erkrankungen.(65) Im Gegensatz dazu zeigten sich beim FACAS in eigener Arbeit keine Hinweise für die Bildung von NETs in der läsionalen Haut, auch gab es keine signifikanten Unterschiede nach Phorbol 12-Myristat 13-Acetat (PMA)-Stimulation der peripheren neutrophilen Granulozyten der Betroffenen im Vergleich zu denen gesunder Kontrollen in Bezug auf NET-Bildung (Daten unveröffentlicht).

Generell zeigt sich bei der chronischen spontanen Urtikaria im Vergleich zum Schnitzler-Syndrom nur eine sehr geringe kutane läsionale Infiltration mit neutrophilen Granulozyten.(61) Auch ist eine NET-Bildung in der läsionalen Haut von Patient*innen mit chronischer spontaner Urtikaria und in der Haut gesunder Kontrollen nicht nachweisbar.(65) Das klinische Charakteristikum der oft länger bestehenden Quaddeln bei den autoinflammatorischen Erkrankungen im Vergleich zur chronischen spontanen Urtikaria könnte auf das Auftreten von kutaner NET-Bildung zurückgeführt werden.(49, 65)

Auch wurde in **Publikation 2** die läsionale Haut von CAPS und anderen neutrophilen Dermatosen wie Sweet-Syndrom und Pyoderma gangraenosum histologisch untersucht, bei welchen die kutane NET-Bildung, wenn auch nur geringgradig bei CAPS, ebenfalls nachweisbar war.(65) Interessanterweise wurde in nachfolgenden Studien anderer Autor*innen die Relevanz der NET-Bildung bei den neutrophilen Dermatosen weiter untersucht

und bestätigt.(85, 86, 87, 88) So wurde bei einem Patienten mit CAPS und begleitender multipler Sklerose bei einem Krankheitsschub die Bildung von NETs aus den neutrophilen Granulozyten des peripheren Blutes mit Produktion von IL-1 β gezeigt, welche nach Remission unter IL-1-Blockade mit Anakinra deutlich abnahm.(85) In einer Studie zu Patient*innen mit Pyoderma gangraenosum (n = 26) wurde bei allen Betroffenen in der läsionalen Haut NET-Bildung nachgewiesen und periphere neutrophile Granulozyten der Betroffenen zeigten signifikant erhöhte spontane NETosis-Raten im Vergleich zu Kontroll-Neutrophilen.(86) Bei zwei von vier Patient*innen mit Sweet-Syndrom konnte in einer weiteren Untersuchung das Vorhandensein von NETs in läsionaler Haut bestätigt werden.(87) Periphere neutrophile Granulozyten eines Betroffenen zeigten hier jedoch sowohl spontan als auch nach PMA-Stimulation reduzierte NETosis-Raten.(87) Eine weitere Studie untersuchte die läsionale Haut von Betroffenen mit Pyoderma gangraenosum (n = 17), Sweet-Syndrom (n = 37) und subkornealer pustulöser Dermatose (n = 3) auf NET-Bildung mit dem Ergebnis signifikant höherer NETosis-Raten für das Pyoderma gangraenosum im Vergleich zum Sweet-Syndrom ähnlich den Ergebnissen der **Publikation 2**.(65, 88)

In der Vergangenheit konnte bei Entzündungsprozessen bei rheumatoider Arthritis, Diabetes mellitus oder Sepsis gezeigt werden, dass Zytokine wie IL-1 β , IL-6 und IL-17 eine vermehrte NET-Bildung peripher neutrophiler Granulozyten induzieren.(89, 90, 91) Diese Zytokine spielen auch beim Schnitzler-Syndrom eine Rolle.(61, 92) Obwohl durch das Vorliegen erhöhter NETosis-Raten peripherer neutrophiler Kontroll-Granulozyten durch Zugabe von Seren von unbehandelten symptomatischen Betroffenen im Vergleich zu gesunden Kontroll-Seren (jeweils mit niedrig dosiertem PMA) Hinweise für potenzielle NET-induzierende Serumfaktoren beim Schnitzler-Syndrom vorliegen, konnten konkrete Zytokine mittels **Publikation 2** nicht identifiziert werden.(65) Die Pathomechanismen, welche zur Aktivierung der kutanen und systemischen NET-Bildung beim Schnitzler-Syndrom führen, bleiben somit unklar.(65)

NETs haben in der Pathogenese entzündlicher Erkrankungen unterschiedliche Funktionen. So konnte gezeigt werden, dass NETs beim systemischen Lupus erythematodes, dem Prototyp der autoimmunen Erkrankungen, die Freisetzung von Autoantigenen (doppelsträngige Desoxyribonukleinsäuren) und immunstimulatorischen Proteinen (Cathelicidin LL-37) induzieren, welche wiederum die Autoantikörperproduktion anregen können.(93) Beim Pyoderma gangraenosum wird eine Beteiligung der NETs an der Gewebeerstörung postuliert.(86, 88) Neben der möglichen proinflammatorischen Wirkung wurde den NETs zugleich ein entzündungslimitierender Effekt bei den autoinflammatorischen Erkrankungen zugeschrieben.(80, 93) Bei der Gicht konnte festgestellt werden, dass aggregierte NETs durch Degradierung von Zytokinen und Chemokinen mittels Serinproteasen zur Begrenzung der

Entzündung führten.(82) Beim FMF führten die NETs mittels negativer Feedback-Mechanismen zur verminderten NETosis und somit ebenfalls zur Limitierung der Inflammation.(80) Beim Schnitzler-Syndrom besteht die Hypothese, dass die systemische Entzündung die NET-Bildung unterstützt und durch die NETs sowohl pro- als auch antientzündliche Faktoren zum Tragen kommen.(65) Eine Modulation der NETosis könnte somit ein mögliches therapeutisches Ziel bei entsprechenden Erkrankungen darstellen.(94)

Urtikariavaskulitis

Ein neutrophilenreiches Infiltrat ist bei der Urtikariavaskulitis insbesondere bei der hypokomplementämischen Variante beschrieben.(24) Eine Quantifizierung von dermalen neutrophilen Granulozyten im Infiltrat bei Patient*innen mit Urtikariavaskulitis erfolgte bereits in eigener Vorarbeit und zeigt eine breite Streuung in der Ausprägung.(72) In **Publikation 2** wurde die läsionale Haut von n = 5 Patient*innen mit Urtikariavaskulitis - im Sinne einer Kontrollgruppe zum Schnitzler-Syndrom - erstmalig auf NET-Bildung untersucht.(65) Es zeigte sich interessanterweise bei einem Betroffenen eine ausgeprägte NET-Bildung sowie einzelne NETs bei einem anderen Betroffenen, während bei 3 von 5 Patient*innen mit Urtikariavaskulitis keine NET-Bildung nachweisbar war.(65). Das breite klinische Spektrum sowie das inhomogene Ansprechen auf verschiedene Therapieansätze können Hinweise auf die heterogene Pathogenese der Erkrankung geben und Erklärungsansätze für die unterschiedliche Ausprägung des neutrophilenreichen Infiltrates und der NET-Bildung bei der Urtikariavaskulitis bieten.(65) In einer nachfolgenden Studie anderer Autor*innen wurden läsionale Hautproben von Betroffenen mit verschiedenen Immunkomplex-vermittelten kutanen Kleingefäßvaskulitiden ebenfalls auf NET-Bildung untersucht.(95) Hier konnte das Vorhandensein von NETs bei der Urtikariavaskulitis bestätigt werden.(95)

3.2. Klinische Aspekte chronischer urtikarieller Hauterkrankungen

Wesentliche klinische Charakteristika der chronischen urtikariellen Hauterkrankungen sind bekannt und trotzdem ist die Diagnosestellung einer urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankung oder der Urtikariavaskulitis häufig verzögert. (1, 37, 67, 96) Im Rahmen der **Publikation 1** erfolgte erstmalig die Phänotypisierung des FACAS, sodass eine Abgrenzung zu den bekannten Erkrankungen mit Kälte-induzierten Quaddeln zukünftig möglich ist.(46) In Bezug auf die Urtikariavaskulitis konnte herausgearbeitet werden, dass Betroffene insbesondere im Hinblick auf Angioödeme, begleitendes Brennen und Schmerzen der Quaddeln sowie systemische Symptome häufiger betroffen sind, als bisher berichtet.(67)

FXII-assoziiertes Kälte-induziertes autoinflammatorisches Syndrom (FACAS)

Wie bei den bisher bekannten monogenetischen autoinflammatorischen Erkrankungen CAPS, NLRP12- und NLRC4- assoziierten Kälte-induzierten autoinflammatorischen Syndromen sowie PLAID kommt es bei an FACAS Erkrankten bei Kontakt zu kalter oder feuchter Luft zum Auftreten von Quaddeln oder auch erythematösen Papeln / Plaques, die mehrere Stunden lang bestehen bleiben.(38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46) Beim FACAS kommt es 10 - 30 min nach Ganzkörperexposition bei Temperaturen < 15 - 20 °C, aber auch durch die Verdunstungskälte nach Schwitzen, zum Auftreten der Quaddeln.(46) Als Exazerbationsfaktoren sind Wind und feuchte Wetterlage zu nennen.(46) Ein direkter Hautkontakt mit kalten Objekten oder Flüssigkeiten löst bei FACAS keine Quaddeln aus, was dagegen bei der klassischen Kälteurtikaria der Fall ist.(11, 46) Dementsprechend zeigen sich auch die etablierten Testverfahren wie die Testung mit TempTest® oder der Eiswürfeltest bei FACAS analog zu den bisher bekannten monogenetischen autoinflammatorischen Erkrankungen mit Kälte-induzierten Quaddeln negativ.(46)

Das Kälte-induzierte urtikarielle Exanthem trat bei den Betroffenen mit FACAS analog zu den oben genannten Erkrankungen bereits in den ersten Wochen nach der Geburt täglich an Gesicht, Stamm und Extremitäten auf.(46) Die Betroffenen berichteten vor allem von einem begleitenden Brennen der Hautveränderung, was auch bei CAPS, NLRP12- und NLRC4- assoziierten Kälte-induzierten autoinflammatorischen Syndromen charakteristisch ist.(46) Berücksichtigt man den klinischen Aspekt der Quaddeln, so sind hier PLAID (eher juckende Hautläsionen) sowie die klassische erworbene Kälteurtikaria, die regelhaft mit Pruritus / Juckreiz einhergeht, vom FACAS abzugrenzen.(11, 44)

Bei den Betroffenen mit FACAS kommt es nicht zum Auftreten von Angioödemem, was bei der klassischen erworbenen Kälteurtikaria möglich ist.(11, 46)

Neben der kutanen Symptomatik zeigen sich beim FACAS wie bei den Betroffenen mit CAPS, NLRP12- und NLRC4- assoziierten Kälte-induzierten autoinflammatorischen Syndromen zudem systemische Entzündungszeichen, die sich mit Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Müdigkeit / Fatigue, Schüttelfrost sowie subfebrilen Temperaturen in den Abendstunden manifestieren.(46) Begleitend hierzu sind beim FACAS ebenfalls Erhöhungen von SAA und S100A8/9 im Serum nachweisbar.(46) Das Auftreten von systemischen Symptomen und erhöhten Entzündungswerten ist typisch für die monogenetischen Kälte-induzierten urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen, nicht aber für die klassische erworbene Kälteurtikaria.(11) Assoziierte immunologische Erkrankungen, die bei PLAID auftreten können, sind bei FACAS nicht beobachtet worden.(44, 46)

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das FACAS viele klinische Gemeinsamkeiten mit den bisher bekannten monogenetischen Kälte-induzierten urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen aufweist und sich klar von der klassischen Kälteurtikaria abgrenzen lässt.

Des Weiteren zeigt das FACAS, obwohl die Aktivierung des Kinin-Kallikrein-Systems eine pathophysiologische Rolle bei der Erkrankung spielt, einen anderen klinischen Phänotyp als das hereditäre Angioödem, welches ebenfalls mit Mutationen in *F12* einhergehen kann.(97)

Urtikariavaskulitis

Durch **Publikation 4** konnten demographische Daten zur Alters- und Geschlechtsverteilung, die Häufigkeit des Auftretens einzelner klinischer Symptome wie postinflammatorische Hyperpigmentierungen oder muskuloskelettale Symptome sowie Therapieeffekte (u.a. Symptomverbesserung durch systemische Glukokortikoide, geringerer Effekt bei Einsatz von Antihistaminika) bei der Urtikariavaskulitis im Vergleich zur bestehenden Literatur bestätigt werden.(67)

Unterschiede zur bestehenden Literatur zeigten sich in der Angabe des Auftretens von Angioödemem.(67) Es gaben mehr Betroffene mit Urtikariavaskulitis (91,1 %) das Auftreten von Angioödemem an als bisherig beschrieben (22 % - 75 %).(19, 20, 21, 24, 67, 98, 99, 100) Neben dem bekannten Auftreten von Juckreiz berichteten die Betroffenen in der vorliegenden Studie über höhere Raten an Brennen und Schmerzen der Haut im Rahmen der Urtikariavaskulitis im Vergleich zu bisherigen Daten aus der Literatur.(19, 20, 21, 24, 67, 99, 101, 102) Diese, die Quaddeln begleitenden Phänomene, sind ebenfalls bei sowohl den monogenetischen (z.B. FACAS) als auch den multifaktoriellen Formen der urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen (z.B. Schnitzler-Syndrom) bekannt und könnten auf mögliche kutane pathophysiologische Gemeinsamkeiten hindeuten.(46, 49)

Wie auch bei den urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen kann es bei der Urtikariavaskulitis zum Auftreten von systemischen Beschwerden kommen. Im Hinblick auf die systemischen Beschwerden der Betroffenen mit Urtikariavaskulitis fanden sich generell deutlich höhere Raten (97,7 %) als bisher berichtet (25 % - 50 %) mit insbesondere einem höheren Anteil an gastrointestinalen Beschwerden (66 % versus 3,1 % - 34,8 %).(19, 20, 21, 22, 24, 67, 99, 102, 103, 104) Da die Betroffenen in der Studie auch von Begleiterkrankungen berichteten, kann ein diesbezüglicher Effekt auf das Auftreten von systemischen Symptomen nicht ausgeschlossen werden.(67)

Ein Fokus der Studie stellte zudem die Erfassung der Lebensqualität der Betroffenen mit Urtikariavaskulitis dar.(67) Es konnte gezeigt werden, dass die meisten Patient*innen mit

Urtikariavaskulitis eine stark eingeschränkte Lebensqualität angeben, welche auch zumeist als größte Herausforderung der Erkrankung gesehen wurde.(67) Zudem war die niedrige Lebensqualität mit Parametern wie einer längeren Krankheitsdauer, einer Diagnoseverzögerung, einer höheren Anzahl an klinischen Symptomen sowie Begleiterkrankungen (namentlich Allergien, Lungenerkrankungen und chronischen Infektionen) assoziiert.(67) Im Gegensatz zur chronischen spontanen Urtikaria, bei der die Einschränkung der Lebensqualität bereits intensiver beforscht wurde, erfolgte die Untersuchung der Lebensqualität bei der Urtikariavaskulitis bisher nur im Rahmen von Fallberichten und kleinen klinischen Studien.(8, 67, 105, 106, 107, 108, 109, 110) Die durch die Studie gewonnenen Daten ergeben neue Einblicke in die Krankheitslast von Betroffenen mit Urtikariavaskulitis.(67)

Neben der langen Erkrankungsdauer, die am zweithäufigsten als größte Herausforderung genannt wurde, besteht bei den Patient*innen mit Urtikariavaskulitis zudem eine relevante Diagnoseverzögerung, die im Rahmen der **Publikation 4** erstmalig erfasst wurde.(67) Die Zeit zwischen Erstmanifestation der Symptome und Diagnosestellung betrug im Median 8,1 Monate und ist damit deutlich länger als bei der chronischen spontanen Urtikaria (Median: 4,7 Monate).(67, 111) Auch bei den urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen besteht eine relevante Diagnoseverzögerung, beim Schnitzler-Syndrom und bei CAPS wurde sogar eine Diagnoseverzögerung von im Median 5 Jahren berichtet.(96)

3.3. Therapieoptionen chronischer urtikarieller Hauterkrankungen

Im Hinblick auf verfügbare und eingesetzte Therapieoptionen für Betroffene mit Urtikariavaskulitis, FACAS und Schnitzler-Syndrom zeigt sich in vorliegender Schrift ein insgesamt heterogenes Bild.

Urtikariavaskulitis

Die am häufigsten genannte Erstlinientherapie der behandelnden Ärzt*innen für die Urtikariavaskulitis stellten die H1-Antihistaminika in Standarddosierung dar.(66) Analog dazu berichteten die Betroffenen mit Urtikariavaskulitis, dass Antihistaminika am häufigsten bei ihnen eingesetzt wurden.(67) In einem systematischen Review konnte gezeigt werden, dass H1-Antihistaminika bei der Urtikariavaskulitis sehr häufig eingesetzt werden, jedoch in den meisten Fällen nicht wirksam sind, was aus Sicht der Betroffenen bestätigt werden konnte.(26, 66) Gleichwohl haben H1-Antihistaminika der 2. Generation ein gutes Sicherheitsprofil und können bei Patient*innen mit Urtikariavaskulitis und begleitendem Juckreiz in Abwesenheit von systemischen Symptomen als Therapieversuch angewendet werden.(66)

Die häufigste Zweitlinientherapie war aus ärztlicher Sicht höherdosierte H1-Antihistaminika und /oder Glukokortikoide, als Drittlinie wurde am häufigsten Ciclosporin und als Viertlinie am häufigsten Omalizumab benannt.(66) Die Betroffenen mit Urtikariavaskulitis erhielten zu einem großen Teil systemische Glukokortikoide (44,8 % der Befragten), die auch - analog zur bestehenden Literatur – von den Betroffenen zu den effektivsten Medikamenten zur Behandlung der Urtikariavaskulitis gezählt wurden.(26, 67) Sie berichteten interessanterweise auch vom Einsatz topischer Glukokortikoide (42,5 % der Befragten); diese Differenzierung wurde bei der Befragung des ärztlichen Personals nicht durchgeführt.(66, 67) In beiden Arbeiten wurde zudem nicht die Dosis und Dauer der Anwendung sowie die Substanzart der Glukokortikoide untersucht.(66, 67) Der Einsatz von Omalizumab wurde im Vergleich zu Ciclosporin von den Patient*innen mit Urtikariavaskulitis häufiger berichtet und es zeigte sich entsprechend der bisherigen Literatur bei einem Teil der Behandelten unter Omalizumab-Therapie eine signifikante Verbesserung der Symptomatik, was unter Therapie mit Ciclosporin nicht erreicht werden konnte.(26, 67) Die Wirksamkeit von Omalizumab bei der Urtikariavaskulitis weist darauf hin, dass zumindest bei einer Subgruppe der Betroffenen pathomechanistisch ähnliche Konzepte wie bei der chronischen spontanen Urtikaria (Autoimmunität Typ-I, „autoallergische chronische spontane Urtikaria“) vorliegen und / oder möglicherweise auch Mischbilder zwischen der Urtikariavaskulitis und der chronischen spontanen Urtikaria bestehen könnten.

Von den Betroffenen wurden zudem Hydroxychloroquin (aus Patient*innensicht mit hoher Wirksamkeit), Analgetika und Dapson (aus Patient*innensicht mit geringer Wirksamkeit) als häufige Therapieoptionen berichtet.(67) In der bisher verfügbaren Literatur gehören Dapson und Hydroxychloroquin auch zu häufig eingesetzten Medikamenten bei der Urtikariavaskulitis, jedoch wird Dapson häufiger als Hydroxychloroquin eine komplette Remission zugeschrieben.(26) Hydroxychloroquin und Dapson wurden von Ärzt*innen als Dritt- oder Viertlinientherapie gelistet und Analgetika nicht als Therapieoption genannt.(66)

Aufgrund des therapeutischen Ansprechens einzelner Patient*innen mit Urtikariavaskulitis auf IL-1- bzw. IL-6-Blockade sowie Erhöhungen der entsprechenden Zytokine in der läsionalen Haut wird eine autoinflammatorische Komponente zumindest bei einer Subgruppe der Betroffenen mit Urtikariavaskulitis diskutiert.(72, 107, 112, 113, 114) Ob daher der Einsatz eines Inhibitors des NLRP3-Inflammasoms bei der Urtikariavaskulitis eine potentielle Therapieoption darstellen könnte, bleibt zunächst offen und bedarf weiterer Untersuchungen.

Insgesamt wurde aus ärztlicher Sicht in den meisten Fällen die eingeschränkte Wirksamkeit der aktuell verwendeten Therapien und das Auftreten von Nebenwirkungen als größte Herausforderungen bei der Versorgung von Patient*innen mit Urtikariavaskulitis in **Publikation 3** benannt.(66) Auch die Tatsache, dass weder eine klinische Leitlinie noch ein

Therapiealgorithmus zur Versorgung der Betroffenen zur Verfügung stehen, ist für viele Ärzt*innen herausfordernd.(66) Im Gegensatz dazu gibt es für die chronische spontane Urtikaria eine international etablierte Leitlinie mit klaren Behandlungsschemata, welche regelmäßig aktualisiert wird.(1)

FXII-assoziiertes Kälte-induziertes autoinflammatorisches Syndrom (FACAS)

Die kutane Symptomatik spricht beim FACAS weder auf eine Therapie mit Standard-dosierten noch mit hoch dosierten H1-Antihistaminika an, die bei der klassischen erworbenen Kälteurtikaria in der Regel wirksam ist.(11, 46) Das mangelnde therapeutische Ansprechen unterstreicht nochmals, dass sich der pathophysiologische Mechanismus vom FACAS deutlich von dem der chronischen Urtikaria abgrenzt.

Im Rahmen der hier präsentierten **Publikation 1** erhielten zwei FACAS-Betroffene Anakinra, einen IL-1-Antagonisten, der unter anderem für die periodischen autoinflammatorischen Fiebersyndrome wie das CAPS zugelassen ist.(46) Es zeigte sich in einem Fall ein limitiertes sowie im anderen Fall ein moderates Ansprechen auf diese Therapie.(46) Die Gabe von Anakinra konnte jedoch aufgrund von schweren lokalen Injektionsreaktionen, welche vom Einsatz in den zugelassenen Indikationen bekannt sind, nicht fortgeführt werden.(46, 115)

Da bisher kein Nachweis einer Relevanz der NLRP3-Inflammasomaktivierung beim FACAS gelang, erscheint die Anwendung eines Inflammasominhibitors nicht aussichtsreich zu sein.(46)

Aufgrund des Nachweises der Aktivierung des Kontaktsystems mit Bradykinin als Schlüsselmolekül beim FACAS, erfolgte bei der Indexpatientin eine Therapie mit Icatibant, einem kurzwirksamen Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonisten, welcher für das hereditäre Angioödem zugelassen ist.(46, 97) Mutationen im *F12*-Gen sind beim hereditären Angioödem ebenfalls beschrieben.(97) Unter dieser Therapie zeigte sich eine schnelle Verbesserung der kutanen und systemischen Symptomatik, sodass ein Aufenthalt in der Kälte im Winter im Freien für die Indexpatientin möglich war und es nur noch zu milden Gelenksbeschwerden kam.(46)

Die Betroffenen mit FACAS benötigen eine kontinuierliche und langanhaltende Kontrolle ihrer klinischen Beschwerden und der systemischen Entzündung.(46) Die dauerhafte Verwendung von Icatibant stellte sich wegen der kurzen Halbwertszeit als wenig praktikabel heraus.(46) Lanadelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch das Plasma-Kallikrein und damit die Aktivierung des Kontaktsystems hemmt und ebenfalls wie Icatibant für Betroffene mit hereditärem Angioödem in Europa zugelassen ist.(116) Aufgrund der

nachgewiesenen Aktivierung des Kontaktsystems bei FACAS erscheint eine Therapie mit Lanadelumab ebenfalls vielversprechend. Derzeit läuft eine offene, monozentrische „proof-of-concept“ Phase-2-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04278885) zur klinischen Effektivität und Sicherheit von Lanadelumab bei FACAS am Institut für Allergieforschung der Charité – Universitätsmedizin Berlin.(117) Die Ergebnisse dieser Studie werden zeigen, ob Lanadelumab eine wirksame Therapieoption bei FACAS darstellt.

Schnitzler-Syndrom

Obwohl die IL-1-Blockade beim Schnitzler-Syndrom sehr effektiv in ihrer Wirksamkeit ist, kommt es dennoch bei einzelnen Patient*innen nur zur partiellen Symptomkontrolle sowie zu Fällen des Nichtansprechens oder Limitierung der Anwendung durch Auftreten von Nebenwirkungen wie Injektionsreaktionen.(58)

Ein weiterer Therapieansatz, nämlich die Blockade des IL-1-assoziierten Zytokins IL-6 mittels Tocilizumab, zeigte sich in der Vergangenheit beim Schnitzler-Syndrom in einzelnen Fällen als effektiv.(118) Dies wurde in eigener Arbeit im Rahmen einer monozentrischen offenen Phase-2-Studie beim Schnitzler-Syndrom weitergehend untersucht.(119) Hier zeigte sich unter der Therapie mit Tocilizumab initial eine Reduktion der klinischen Symptome und der Entzündungsparameter, jedoch bei den meisten Patient*innen ein Wirkverlust über den Studienzeitraum, was unter Langzeittherapie mit IL-1-Inhibition nicht beobachtet werden konnte.(59, 119) Eine mögliche Erklärung für den Wirkverlust – in Analogie zu den Beobachtungen bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis mit Tocilizumab – könnte die anamnestische Information darstellen, dass die große Mehrheit der vom Wirkverlust betroffenen Patient*innen bereits eine Biologika-Vorthherapie erhalten hatte.(119, 120) Beim einzigen Biologika-naiven Patienten kam es hingegen zu einem guten klinischen Ansprechen bis zum Studienende.(119) Möglicherweise bestehen aber auch unterschiedliche Endotypen des Schnitzler-Syndroms mit entsprechend individuellen Zytokinprofilen.(119) Basierend auf den Ergebnissen der Studie ist der Einsatz von Tocilizumab insbesondere bei Nichtansprechen auf IL-1-Blockade zu erwägen.(119)

Eine weitere vielversprechende Therapieoption stellt bei den autoinflammatorischen Erkrankungen die direkte Blockade des aktivierten NLRP3-Inflammasoms dar, welches auch für die IL-1-vermittelte Entzündung beim Schnitzler-Syndrom relevant ist.(55)

In **Publikation 5** erfolgte zur Identifizierung möglicher NLRP3-Inflammasom-Inhibitoren ein High Content Screening, bei welchem im Verlauf zehn Hit-Kandidaten ausgewählt wurden, unter denen sich Disulfiram befand, das als orale Therapie des chronischen Alkoholismus (Antabus®) angewendet werden kann und bereits in der Vergangenheit als systemische

Therapie bei der Nickel-induzierten allergischen Kontaktdermatitis eingesetzt wurde.(68, 121, 122) Aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen wie Lebertoxizität wird Disulfiram heutzutage seltener verwendet und ist daher kein aussichtsreicher Kandidat für die weitere Verwendung als systemisches Medikament bei autoinflammatorischen Erkrankungen wie dem Schnitzler-Syndrom.(68) Basierend auf der Effektivität im humanen Kontaktdermatitis-Modell scheint eine Weiterentwicklung der topischen Anwendung auf der Haut, wie zum Beispiel beim chronischen Handekzem, jedoch vielversprechend.(68)

In den letzten Jahren wurden multiple NLRP3-Inflammasominhibitoren identifiziert, charakterisiert und bereits in klinischen Studien bei entzündlichen Erkrankungen eingesetzt.(123, 124) So erfolgt derzeit eine Phase-2-Studie zu einem oralen NLRP3-Inflammasominhibitor, namentlich Dapansutril (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03595371) beim Schnitzler-Syndrom.(125) Auch bei CAPS erfolgt der Einsatz eines oralen NLRP3-Inflammasominhibitors (hier ZYIL1) im Rahmen einer Phase-2 „proof-of-concept“ Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05186051), nachdem dieser sich in einer Phase-1-Studie als aussichtsreich erwies.(126, 127) Die Ergebnisse dieser und weiterer Studien werden zeigen, ob der Einsatz von systemischen NLRP3-Inflammasominhibitoren bei Betroffenen mit urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen effektiv und sicher ist und werden mit Spannung erwartet.

4. Zusammenfassung

Urticae stellen ein häufiges Symptom in der klinischen Praxis dar. Dabei ist es essenziell, die Differentialdiagnosen der chronischen Urtikaria zu kennen und die entsprechende Diagnostik einzuleiten, damit seltene Erkrankungen wie die Urtikariavaskulitis und die urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen möglichst frühzeitig erkannt werden können. Mit der Entdeckung des FACAS konnten die monogenetischen Kälte-induzierten urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen um eine Differentialdiagnose erweitert werden.

Die Ergebnisse zu den pathomechanistischen Aspekten von FACAS, Schnitzler-Syndrom und Urtikariavaskulitis unterstreichen die Rolle und Relevanz der neutrophilen Granulozyten bei chronischen urtikariellen Hauterkrankungen. Insbesondere die erstmalig beschriebene NET-Bildung beim Schnitzler-Syndrom stellt einen wichtigen Baustein zum besseren Verständnis der kutanen und systemischen Entzündung bei dieser seltenen Erkrankung dar.

Die klinische Charakterisierung der chronischen urtikariellen Hauterkrankungen in den vorliegenden Arbeiten ermöglicht eine erstmalige Darstellung der Symptomatik des FACAS und führt zu neuen Erkenntnissen zum klinischen Bild der Urtikariavaskulitis. Insbesondere der Ansatz der Erfassung der Perspektive von betroffenen Patient*innen und behandelnden Ärzt*innen unterstreicht die Herausforderungen im Management bei der Urtikariavaskulitis.

Zusätzlich zeigen die Arbeiten mögliche Therapieoptionen und deren Limitierungen bei den jeweiligen Erkrankungen auf und unterstreichen den dringlichen Bedarf nach sicheren, wirksamen und im optimalen Falle zugelassenen Therapien für die chronischen urtikariellen Hauterkrankungen. Einen Beitrag zu neuen Therapieentwicklungen für autoinflammatorische Erkrankungen leistet die Studie zur Identifizierung neuer NLRP3-Inflammasom-Inhibitoren und die Bestätigung der Wirksamkeit von Disulfiram in einem Entzündungsmodell.

Die Ergebnisse zu den pathomechanistischen, klinischen und therapeutischen Aspekten chronischer urtikarieller Hauterkrankungen regen dazu an, die Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet weiter zu vertiefen. Die Fortführung der Untersuchung der Funktion der neutrophilen Granulozyten bei FACAS und die Einflussfaktoren auf die NET-Bildung beim Schnitzler-Syndrom sind nur zwei Aspekte, die im Bereich der Pathomechanismen der chronischen urtikariellen Hauterkrankungen interessant sind. Im Hinblick auf die klinische Versorgung sind insbesondere bei der Urtikariavaskulitis die Entwicklung validierter diagnostischer Kriterien und möglicher Biomarker zur Beschleunigung der Diagnosestellung notwendig. Von der zukünftigen Erforschung weiterer Therapieoptionen im Rahmen klinischer Studien mit dem Ziel einer Zulassung könnten Betroffene mit Urtikariavaskulitis und den urtikariellen autoinflammatorischen Erkrankungen sehr profitieren.

5. Literaturangaben

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66.
2. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-32.
3. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):61.
4. Trevisonno J, Balram B, Netchiporouk E, Ben-Shoshan M. Physical urticaria: Review on classification, triggers and management with special focus on prevalence including a meta-analysis. *Postgrad Med*. 2015;127(6):565-70.
5. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):876-82.
6. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau A, E H Grattan C, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy*. 2019;74(12):2427-36.
7. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011;6(4):e14794.
8. 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.
9. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924-35.
10. 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.
11. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, Bizjak M, Terhorst-Molawi D, Košnik M, et al. Cold urticaria - What we know and what we do not know. *Allergy*. 2021;76(4):1077-94.
12. Möller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz BM. [Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria]. *Hautarzt*. 1996;47(7):510-4.
13. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Theoharides T, Kalogeromitros D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(12):1405-11.
14. Neittaanmäki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(4):636-44.
15. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1119-30.
16. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, Beaven MA. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;55(6):394-402.
17. Bizjak M, Košnik M, Dinevski D, Thomsen SF, Fomina D, Borzova E, et al. Adrenaline autoinjector is underprescribed in typical cold urticaria patients. *Allergy*. 2022;77(7):2224-9.
18. Davis MD, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS, 3rd. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(6 Pt 1):899-905.
19. Kulthanan K, Cheepsomsong M, Jiamton S. Urticarial vasculitis: etiologies and clinical course. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2009;27(2-3):95-102.

20. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, Le Quellec A, Maurier F, Cordoliani F, et al. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(2):527-34.
21. Tosoni C, Lodi-Rizzini F, Cinquini M, Pasolini G, Venturini M, Sinico RA, et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(2):166-70.
22. Sjöwall C, Mandl T, Skattum L, Olsson M, Mohammad AJ. Epidemiology of hypocomplementaemic urticarial vasculitis (anti-C1q vasculitis). *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1400-7.
23. Mehregan DR, Gibson LE. Pathophysiology of urticarial vasculitis. *Arch Dermatol.* 1998;134(1):88-9.
24. Dincy CV, George R, Jacob M, Mathai E, Pulimood S, Eapen EP. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(7):789-94.
25. Davis MD, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(2):183-213, vi.
26. Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H, Krause K, Maurer M. Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):458-66.
27. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002;23(2):201-16.
28. Puhl V, Bonnekoh H, Scheffel J, Hawro T, Weller K, von den Driesch P, et al. A novel histopathological scoring system to distinguish urticarial vasculitis from chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy.* 2021;11(2):e12031.
29. Zuberbier T, Zuberbier HC, Maurer M. Urticarial vasculitis and Schnitzler syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):141-7.
30. Akarsu S, İlknur T, Özbağcıvan Ö, Fetil E. Accompanying conditions in patients with chronic spontaneous urticaria and urticarial vasculitis: Results of a retrospective study. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol.* 2015;49(1):18-24.
31. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell.* 2010;140(6):784-90.
32. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999;97(1):133-44.
33. Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):925-37.
34. Savic S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(4):222-37.
35. Bonnekoh H, Butze M, Kallinich T, Kambe N, Kokolakis G, Krause K. Spectrum of Genetic Autoinflammatory Diseases Presenting with Cutaneous Symptoms. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(7):adv00091.
36. Braun-Falco M, Ruzicka T. Skin manifestations in autoinflammatory syndromes. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(3):232-46.
37. Bonnekoh H, Krause K, Kolkhir P. Chronic recurrent wheals - If not chronic spontaneous urticaria, what else? *Allergol Select.* 2023;7:8-16.
38. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet.* 2001;29(3):301-5.
39. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet.* 2002;71(1):198-203.

40. Jéru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, Cochet E, Yu JW, Lackmy-Port-Lis M, et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(5):1614-9.
41. Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, Brooks SR, Marrero B, Liu Y, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*. 2014;46(10):1140-6.
42. Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, Stiegler AL, Loring E, Choi M, et al. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet*. 2014;46(10):1135-9.
43. Kitamura A, Sasaki Y, Abe T, Kano H, Yasutomo K. An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med*. 2014;211(12):2385-96.
44. Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, Freeman AF, Datta S, Torabi-Parizi P, et al. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med*. 2012;366(4):330-8.
45. Sarrauste de Menthière C, Terrière S, Pugnère D, Ruiz M, Demaille J, Touitou I. INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acids Res*. 2003;31(1):282-5.
46. Scheffel J, Mahnke NA, Hofman ZLM, Maat S, Wu J, Bonnekoh H, et al. Cold-induced urticarial autoinflammatory syndrome related to factor XII activation. *Nat Commun*. 2020;11(1):179.
47. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Fermann JP, Grattan C, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013;68(5):562-8.
48. de Koning HD. Schnitzler's syndrome: lessons from 281 cases. *Clin Transl Allergy*. 2014;4:41.
49. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy*. 2012;67(12):1465-74.
50. Ryan JG, de Koning HD, Beck LA, Booty MG, Kastner DL, Simon A. IL-1 blockade in Schnitzler syndrome: ex vivo findings correlate with clinical remission. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):260-2.
51. Launay D, Dutoit-Lefevre V, Faure E, Robineau O, Hauspie C, Sobanski V, et al. Effect of in vitro and in vivo anakinra on cytokines production in Schnitzler syndrome. *PLoS One*. 2013;8(3):e59327.
52. Migliorini P, Del Corso I, Tommasi C, Boraschi D. Free circulating interleukin-18 is increased in Schnitzler syndrome: a new autoinflammatory disease? *Eur Cytokine Netw*. 2009;20(3):108-11.
53. Looock J, Lamprecht P, Timmann C, Mrowietz U, Csernok E, Gross WL. Genetic predisposition (NLRP3 V198M mutation) for IL-1-mediated inflammation in a patient with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):500-2.
54. de Koning HD, van Gijn ME, Stoffels M, Jongekrijg J, Zeeuwen PL, Elferink MG, et al. Myeloid lineage-restricted somatic mosaicism of NLRP3 mutations in patients with variant Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):561-4.
55. Pizzirani C, Falzoni S, Govoni M, La Corte R, Donadei S, Di Virgilio F, et al. Dysfunctional inflammasome in Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(10):1304-8.
56. Krause K, Metz M, Makris M, Zuberbier T, Maurer M. The role of interleukin-1 in allergy-related disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(5):477-84.
57. Krause K, Tsianakas A, Wagner N, Fischer J, Weller K, Metz M, et al. Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: A multicenter randomized placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1311-20.
58. Arnold DD, Yalamanoglu A, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of IL-1-Targeted Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol*. 2022;13:888392.
59. Krause K, Bonnekoh H, Ellrich A, Tsianakas A, Wagner N, Fischer J, et al. Long-term Efficacy of Canakinumab in the Treatment of Schnitzler Syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2020.

60. Krause K, Weller K, Stefaniak R, Wittkowski H, Altrichter S, Siebenhaar F, et al. Efficacy and safety of the interleukin-1 antagonist riloncept in Schnitzler syndrome: an open-label study. *Allergy*. 2012;67(7):943-50.
61. Bonnekoh H, Scheffel J, Maurer M, Krause K. Use of skin biomarker profiles to distinguish Schnitzler syndrome from chronic spontaneous urticaria: results of a pilot study. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):561-2.
62. Brinkmann V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *J Cell Biol*. 2012;198(5):773-83.
63. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-5.
64. Niyonsaba F. Editorial: The role of neutrophils and its NETosis in autoimmunity and autoinflammation. *Front Immunol*. 2022;13:1035624.
65. Bonnekoh H, Scheffel J, Wu J, Hoffmann S, Maurer M, Krause K. Skin and Systemic Inflammation in Schnitzler's Syndrome Are Associated With Neutrophil Extracellular Trap Formation. *Front Immunol*. 2019;10:546.
66. Kolkhir P, Bonnekoh H, Kocatürk E, Hide M, Metz M, Sánchez-Borges M, et al. Management of urticarial vasculitis: A worldwide physician perspective. *World Allergy Organ J*. 2020;13(3):100107.
67. Bonnekoh H, Jelden-Thurm J, Butze M, Krause K, Maurer M, Kolkhir P. In Urticarial Vasculitis, Long Disease Duration, High Symptom Burden, and High Need for Therapy Are Linked to Low Patient-Reported Quality of Life. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(10):2734-41.e7.
68. Bonnekoh H, Vera C, Abad-Perez A, Radetzki S, Neuenschwander M, Specker E, et al. Topical inflammasome inhibition with disulfiram prevents irritant contact dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(5):e12045.
69. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(1):23-31.
70. Haas N, Kuster W, Zuberbier T, Henz BM. Muckle-Wells syndrome: clinical and histological skin findings compatible with cold air urticaria in a large kindred. *Br J Dermatol*. 2004;151(1):99-104.
71. Aubert P, Suarez-Farinas M, Mitsui H, Johnson-Huang LM, Harden JL, Pierson KC, et al. Homeostatic tissue responses in skin biopsies from NOMID patients with constitutive overproduction of IL-1beta. *PLoS One*. 2012;7(11):e49408.
72. Bonnekoh H. Eine immunhistologische Charakterisierung potentieller diagnostischer Biomarker bei Urtikariavaskulitis und autoinflammatorischen Erkrankungen der Haut. <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/11977>: Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2016.
73. Carta S, Semino C, Sitia R, Rubartelli A. Dysregulated IL-1 β Secretion in Autoinflammatory Diseases: A Matter of Stress? *Front Immunol*. 2017;8:345.
74. Xie Z, Dai J, Yang A, Wu Y. A role for bradykinin in the development of anti-collagen antibody-induced arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(7):1301-6.
75. Niewiarowska-Sendo A, Kozik A, Guevara-Lora I. Kinin Peptides Enhance Inflammatory and Oxidative Responses Promoting Apoptosis in a Parkinson's Disease Cellular Model. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:4567343.
76. Passos GF, Fernandes ES, Campos MM, Araújo JG, Pesquero JL, Souza GE, et al. Kinin B1 receptor up-regulation after lipopolysaccharide administration: role of proinflammatory cytokines and neutrophil influx. *J Immunol*. 2004;172(3):1839-47.
77. Rehbock J, Miska K, Buchinger P. Induction of the bradykinin B2-receptor, but not of the bradykinin B1-receptor, by interleukin-1beta in cultivated human decidua-derived cells. *Immunopharmacology*. 1999;43(2-3):235-9.
78. Joseph K, Tholanikunnel BG, Kaplan AP. Cytokine and estrogen stimulation of endothelial cells augments activation of the prekallikrein-high molecular weight kininogen complex: Implications for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):170-6.
79. Manukyan G, Aminov R, Hakobyan G, Davtyan T. Accelerated apoptosis of neutrophils in familial mediterranean Fever. *Front Immunol*. 2015;6:239.

80. Apostolidou E, Skendros P, Kambas K, Mitroulis I, Konstantinidis T, Chrysanthopoulou A, et al. Neutrophil extracellular traps regulate IL-1 β -mediated inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):269-77.
81. Bar-Eli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R, Eliakim M. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). *Am J Med Sci*. 1981;281(1):15-8.
82. Mitroulis I, Kambas K, Chrysanthopoulou A, Skendros P, Apostolidou E, Kourtzelis I, et al. Neutrophil extracellular trap formation is associated with IL-1 β and autophagy-related signaling in gout. *PLoS One*. 2011;6(12):e29318.
83. Mistry P, Carmona-Rivera C, Ombrello AK, Hoffmann P, Seto NL, Jones A, et al. Dysregulated neutrophil responses and neutrophil extracellular trap formation and degradation in PAPA syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1825-33.
84. Kim JW, Ahn MH, Jung JY, Suh CH, Kim HA. An Update on the Pathogenic Role of Neutrophils in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult-Onset Still's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23).
85. Papagoras C, Lampropoulou V, Mavraki E, Chrysanthopoulou A, Deftereos S, Aróstegui JJ, et al. Multiple sclerosis in a patient with cryopyrin-associated autoinflammatory syndrome: Evidence that autoinflammation is the common link. *Clin Immunol*. 2021;227:108750.
86. Croia C, Dini V, Loggini B, Manni E, Romanelli M, Migliorini P. Evaluation of neutrophil extracellular trap deregulated formation in pyoderma gangrenosum. *Exp Dermatol*. 2021;30(9):1340-4.
87. Croia C, Dini V, Loggini B, Manni E, Bonadio AG, Romanelli M, et al. Neutrophil extracellular traps and Sweet syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88(6):842-3.
88. Eid E, Safi R, El Hasbani G, Aftimos V, Abbas O, Kibbi AG, et al. Characterizing the presence of neutrophil extracellular traps in neutrophilic dermatoses. *Exp Dermatol*. 2021;30(7):988-94.
89. Brinkmann V, Goosmann C, Kühn LI, Zychlinsky A. Automatic quantification of in vitro NET formation. *Front Immunol*. 2012;3:413.
90. Joshi MB, Lad A, Bharath Prasad AS, Balakrishnan A, Ramachandra L, Satyamoorthy K. High glucose modulates IL-6 mediated immune homeostasis through impeding neutrophil extracellular trap formation. *FEBS Lett*. 2013;587(14):2241-6.
91. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5(178):178ra40.
92. de Koning HD, van Vlijmen-Willems IM, Rodijk-Olthuis D, van der Meer JW, Zeeuwen PL, Simon A, et al. Mast-cell interleukin-1 β , neutrophil interleukin-17 and epidermal antimicrobial proteins in the neutrophilic urticarial dermatosis in Schnitzler's syndrome. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):448-56.
93. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, Hodgins JB, Khandpur R, Lin AM, et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2011;187(1):538-52.
94. Neubert E, Meyer D, Kruss S, Erpenbeck L. The power from within - understanding the driving forces of neutrophil extracellular trap formation. *J Cell Sci*. 2020;133(5).
95. Bergqvist C, Safi R, El Hasbani G, Abbas O, Kibbi A, Nassar D. Neutrophil Extracellular Traps are Present in Immune-complex-mediated Cutaneous Small Vessel Vasculitis and Correlate with the Production of Reactive Oxygen Species and the Severity of Vessel Damage. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(17):adv00281.
96. Chuamanochan M, Weller K, Feist E, Kallinich T, Maurer M, Kümmerle-Deschner J, et al. State of care for patients with systemic autoinflammatory diseases - Results of a tertiary care survey. *World Allergy Organ J*. 2019;12(3):100019.
97. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansoategui JJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961-90.

98. Serarslan G, Okyay E. Clinical characteristics and treatment outcomes in patients with urticarial vasculitis. *North Clin Istanb*. 2021;8(5):513-7.
99. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(3 Pt 2):441-8.
100. Asherson RA, D'Cruz D, Stephens CJ, McKee PH, Hughes GR. Urticarial vasculitis in a connective tissue disease clinic: patterns, presentations, and treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;20(5):285-96.
101. Lee JY, Yang CC, Hsu MM. Histopathology of persistent papules and plaques in adult-onset Still's disease. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(6):1003-8.
102. Sanchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL, Dicken CH. The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: study of forty cases. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7(5):599-605.
103. Callen JP, Kalbfleisch S. Urticarial vasculitis: a report of nine cases and review of the literature. *Br J Dermatol*. 1982;107(1):87-93.
104. Loricera J, Calvo-Rio V, Mata C, Ortiz-Sanjuan F, Gonzalez-Lopez MA, Alvarez L, et al. Urticarial vasculitis in northern Spain: clinical study of 21 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(1):53-60.
105. Kai AC, Flohr C, Grattan CE. Improvement in quality of life impairment followed by relapse with 6-monthly periodic administration of omalizumab for severe treatment-refractory chronic urticaria and urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(5):651-2.
106. Liu T, Bai J, Ying S, Li S, Pan Y, Fang D, et al. Real-World Experience on Omalizumab Treatment for Patients with Normocomplementemic Urticarial Vasculitis. *J Asthma Allergy*. 2021;14:433-7.
107. Krause K, Mahamed A, Weller K, Metz M, Zuberbier T, Maurer M. Efficacy and safety of canakinumab in urticarial vasculitis: an open-label study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):751-4 e5.
108. Cherrez-Ojeda I, Vanegas E, Felix M, Mata VL, Cherrez A. Patient-reported outcomes in urticarial vasculitis treated with omalizumab: case report. *BMC Dermatol*. 2018;18(1):8.
109. Chen YD, Krause K, Tu P, Zhao ZT, Maurer M. Response of omalizumab in normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):2114-7.e2.
110. Fueyo-Casado A, Campos-Muñoz L, González-Guerra E, Pedraz-Muñoz J, Cortés-Toro JA, López-Bran E. Effectiveness of omalizumab in a case of urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(4):403-5.
111. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005-16.
112. Botsios C, Sfriso P, Punzi L, Todesco S. Non-complementaemic urticarial vasculitis: successful treatment with the IL-1 receptor antagonist, anakinra. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(3):236-7.
113. Makol A, Gibson LE, Michet CJ. Successful use of interleukin 6 antagonist tocilizumab in a patient with refractory cutaneous lupus and urticarial vasculitis. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(2):92-5.
114. Keidel SM, Hoyles RK, Wilkinson NM. Efficacy of tocilizumab for interstitial lung disease in an undifferentiated autoinflammatory disorder partially responsive to anakinra. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(3):573-4.
115. Kuemmerle-Deschner JB, Gautam R, George AT, Raza S, Lomax KG, Hur P. Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *RMD Open*. 2020;6(2).
116. 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.
117. clinicaltrials.gov [Internet]. Lanadelumab in FXII-associated Cold Autoinflammatory Syndrome (FACAS) (LANA-FXII). 2020. zuletzt aktualisiert am 02.02.2023, abgerufen am 10.03.2023, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04278885>.

118. Krause K, Feist E, Fiene M, Kallinich T, Maurer M. Complete remission in 3 of 3 anti-IL-6-treated patients with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):848-50.
119. Bonnekoh H, Frischbutter S, Roll S, Maurer M, Krause K. Tocilizumab treatment in patients with Schnitzler syndrome: An open-label study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2486-9.e4.
120. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:57-70.
121. Kaaber K, Menne T, Tjell JC, Veien N. Antabuse treatment of nickel dermatitis. Chelation--a new principle in the treatment of nickel dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1979;5(4):221-8.
122. Christensen OB, Kristensen M. Treatment with disulfiram in chronic nickel hand dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1982;8(1):59-63.
123. Zhan X, Li Q, Xu G, Xiao X, Bai Z. The mechanism of NLRP3 inflammasome activation and its pharmacological inhibitors. *Front Immunol*. 2022;13:1109938.
124. Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):448-63.
125. clinicaltrials.gov [Internet]. Pilot Study of Dapansutrile Capsules in Schnitzler's Syndrome. 2018. zuletzt aktualisiert am 06.07.2021, abgerufen am 10.03.2023, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03595371>.
126. Parmar DV, Kansagra KA, Momin T, Patel HB, Jansari GA, Bhavsar J, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Oral NLRP3 Inflammasome Inhibitor ZYIL1: First-in-Human Phase 1 Studies (Single Ascending Dose and Multiple Ascending Dose). *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2023;12(2):202-11.
127. clinicaltrials.gov [Internet]. A Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ZYIL1 in Subjects With Cryopyrin Associated Periodic Syndromes (CAPS). 2022. zuletzt aktualisiert am 11.07.2022, abgerufen am 10.03.2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05186051>.

Danksagung

Mein großer Dank gilt zunächst den Direktoren des Instituts für Allergieforschung der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Herrn Professor Dr. med. Marcus Maurer und Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. Torsten Zuberbier, die ermöglichten, dass ich meine Forschungsarbeiten durchführen konnte. Seit meinem Studium erfahre ich durch sie kontinuierliche und herausragende Unterstützung und Förderung.

Ebenfalls großer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Professor Dr. med. Karoline Krause, mit der ich nun seit über 10 Jahren gemeinsam wissenschaftliche Forschung bestreite. Ihre Beständigkeit, ihre konstruktive Arbeit und ihre Förderung sind für mich vorbildhaft. Herrn Professor Dr. med. Martin Metz danke ich für seine umfassende Unterstützung und sein stets offenes Ohr für jedwede Probleme.

Weiterer Dank gilt dem gesamten Team des Instituts für Allergieforschung der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Insbesondere seien meine Kolleg*innen Herr Dr. Pavel Kolkhir, Frau Carolina Vera, Frau Monique Butze sowie Frau Angela Abad-Perez genannt. Ich danke zudem unseren Laborleitern Herrn Dr. Jörg Scheffel und Dr. Stefan Frischbutter sowie der technischen Assistenz – hier seien Frau Evelin Hagen und Herr Niklas Amadeus Mahnke besonders genannt und ihnen sehr herzlich gedankt. Auch danke ich dem Studienteam sowie meinem jahrelangen Büromitbewohner Herrn Dr. Thomas Buttgerit – gemeinsam haben wir die ein oder andere Hürde gemeistert!

Selbstverständlich gilt mein großer Dank allen Studienteilnehmer*innen, deren Bereitschaft zur Studienteilnahme vorliegende Forschungsarbeiten überhaupt erst ermöglichten.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie und meinen Freund*innen. Insbesondere danke ich meinen Eltern und Großeltern für ihre immerwährende und allumfassende Unterstützung. Größter Dank gilt meinem Partner, der immer für mich da ist.

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