

Zu diesem Zweck koordiniert die Arbeitsgruppe für Genetik und Regenerative Medizin innerhalb der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV) ein nationales klinisches Netzwerk für seltene Krankheiten und bildet die Schnittstelle zum ERN und anderen internationalen Organisationen von Patienten und medizinischen Experten.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10003>

Literatur

1. Akiyama M, Takeichi T, Ikeda S, Ishiko A, Kurosawa M, Murota H et al. Recent advances in clinical research on rare intractable hereditary skin diseases in Japan. *Keio J Med* 2023;doi: 10.2302/kjm.2023-0008-IR.
2. Schneider H, Schweikl C, Faschingbauer F, Hadj-Rabia S, Schneider P. A causal treatment for x-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: long-term results of short-term perinatal ectodysplasin A1 replacement. *Int J Mol Sci* 2023;24(8):7155.
3. Heo YA. Birch bark extract: a review in epidermolysis bullosa. *Drugs* 2023;83(14):1309-1314.
4. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, Agostini B, Chen H, Feeney G et al. Trial of beremagene geperpavec (B-VEC) for dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med* 2022;387(24):2211-2219.
5. Joosten MDW, Clabbers JMK, Jonca N, Mazereeuw-Hautier J, Gostyński AH. New developments in the molecular treatment of ichthyosis: review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):269.
6. Liddle J, Beneton V, Benson M, Bingham R, Bouillot A, Boullay AB et al. A potent and selective kallikrein-5 inhibitor delivers high pharmacological activity in skin from patients with netherton syndrome. *J Invest Dermatol* 2021;141(9):2272-2279.
7. Chavarria-Smith J, Cecilia P C Chiu CPC, Jackman JK, Yin J, Zhang J, Hackney JA et al. Dual antibody inhibition of KLK5 and KLK7 for netherton syndrome and atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2022;14(675):eabp91.

Clemens Schöffl

Fortschritte in der Urtikaria-Forschung: Neue Erkenntnisse und Therapiestrategien am Horizont

Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Die chronische spontane Urtikaria (CSU) ist eine Erkrankung, die durch wiederkehrende Quaddeln, Angioödem und Juckreiz gekennzeichnet ist, die mindestens 6 Wochen lang ohne bekannte Ursache bestehen und meist innerhalb von 2 bis 5 Jahren abklingen¹. Punktprävalenzstudien zeigen ein höheres Auftreten in Asien (1,4 %) im Vergleich zu Europa (0,5 %) und Nordamerika (0,1 %)². Die CSU wird teilweise durch Autoantikörper wie Antihyperoxidase-IgE, IgE-Antitissue-Factor und Anti-Interleukin (IL) 24-IgE ausgelöst, die als Indikatoren für die autoimmune (autoallergische) CSU des Typs I identifiziert wurden, während die Patienten bei der autoimmunen CSU des Typs IIb IgG-Antikörper besitzen, die gegen IgE oder FcεRI auf Mastzellen und Basophilen gerichtet sind. Die derzeitige Behandlung konzentriert sich auf die Blockierung der IgE-vermittelten Mastzellaktivierung und der Mediatorwirkung. Die Standardtherapie der CSU umfasst Antihistaminika der zweiten Generation (zgAHs) und Omalizumab, das derzeit die Hauptstütze der Behandlung der antihistamin-resistenten CSU ist. Bei Non-Respondern wird eine Erhöhung der

Clemens Schöffl

Advancements in urticaria research: novel insights and therapeutic strategies on the horizon

Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Graz, Austria

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a condition characterized by recurring wheals, angioedema, and pruritus persisting for at least 6 weeks without a known cause, most often resolving within 2 to 5 years¹. Point-prevalence studies indicate a higher occurrence in Asia (1.4%) compared to Europe (0.5%) and North America (0.1%)². CSU is partially driven by autoantibodies, such as antihyperoxidase-IgE, IgE antitissue factor, and antiinterleukin (IL) 24-IgE, which have been identified as indicative of type I autoimmune (autoallergic) CSU, while in type IIb autoimmune CSU, patients possess IgG antibodies targeting IgE or FcεRI on mast cells and basophils. Current treatments focus on blocking IgE-mediated mast cell activation and mediator actions. Standard CSU therapy comprises second-generation antihistamines (sgAHs) and omalizumab, which is currently the mainstay of treatment of antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. Increasing the dose up to fourfold is recommended for non-responders, leading to complete remission in 63.2%

Dosis auf das bis zu Vierfache empfohlen, was in 63,2 % der Fälle zu einer vollständigen Remission führt, während die Ansprechrate bei der Standarddosis nur 38,6 % beträgt³. In pädiatrischen Fällen sind zgAHs wirksam und sicher. Die zusätzliche Gabe von Montelukast, einem Leukotrienrezeptor-Antagonisten, zur Erstbehandlung mit zgAHs ist besonders wirksam bei Patienten mit angioödemdominanter CSU und führt in etwa zwei Dritteln der Fälle zu einem Abklingen der Erkrankung⁴. Omalizumab, ein monoklonaler Antikörper, wird bei antihistaminrefraktärer CSU eingesetzt. Er hemmt die IgE-FcεRI-Wechselwirkungen und reduziert dadurch Juckreiz und Quaddeln. Sein Mechanismus besteht darin, dass er sich an ungebundenes IgE anlagert und dessen Interaktion mit dem FcεRI-Rezeptor auf Basophilen und Mastzellen blockiert und so deren Aktivierung verhindert. Zusätzlich erhöht Omalizumab die Konzentration von ungebundenem IgE, was zu einer Herunterregulierung der FcεRI-Rezeptoren führt⁵.

Es gibt weitere therapeutische Optionen für die Behandlung von CSU. Cyclosporin wird als Zusatztherapie eingesetzt, ist aber im Vergleich zu Omalizumab potenziell weniger wirksam. Dennoch wird es in aktuellen Leitlinien empfohlen⁶. Außerdem kann Cyclosporin dosisabhängige unerwünschte Wirkungen wie Übelkeit und Nephrotoxizität hervorrufen. Andere Immunsuppressiva wie Methotrexat und Azathioprin haben zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt, während Mycophenolatmofetil in bestimmten CSU-Fällen ein Potenzial aufweist⁸.

Dapson, ein Sulfon-Antibiotikum, hat sich als vielversprechend bei der Behandlung von refraktärer CSU erwiesen und bei einigen Patienten zu einem vollständigen Ansprechen geführt. Die mit Dapson verbundenen unerwünschten Wirkungen sind im Allgemeinen gering. Hydroxychloroquin hat sich als wirksam erwiesen, wenn es darum geht, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität von CSU-Patienten zu verbessern, was es zu einer kostengünstigeren Alternative zu Omalizumab macht. Intravenöses Immunglobulin hat sich als potenziell wirksam zur Verbesserung der CSU-Symptome erwiesen, und die autologe Serumtherapie (AST) hat gemischte Ergebnisse erbracht, mit unterschiedlichem Erfolg bei der Linderung der Krankheitsaktivität. Dupilumab, ein monoklonaler Antikörper, der auf IL-4/13Rα abzielt, hat sich bei der Behandlung refraktärer CSU als wirksam erwiesen. Eine Phase-III-Studie mit Dupilumab zielt auf die chronisch induzierbare Kälteurtikaria ab (NCT04180488). Rituximab ist zwar in bestimmten Fällen vielversprechend, aber es sind noch weitere Daten erforderlich, um seine Anwendung zu unterstützen. Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren wie Etanercept und Adalimumab haben bei einigen CSU-Patienten positive Ergebnisse bei der Linderung der Symptome gezeigt, und Secukinumab, ein IL-17-Inhibitor, hat sich als vielversprechend bei der Verringerung der CSU-Symptome erwiesen, so dass weitere Untersuchungen zu seiner Wirksamkeit gerechtfertigt sind⁹.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Behandlung von CSU ein breites Spektrum an Behandlungsmöglichkeiten umfasst, wobei die Wahl der Therapie von den individuellen Merkmalen und dem Ansprechen des Patienten abhängt.

of cases, in contrast to a response rate of only 38.6% at standard dose³. In pediatric cases, sgAHs are effective and safe. Adding montelukast, a leukotriene receptor antagonist, to initial treatment with sgAHs is especially effective for patients with angioedema-dominant CSU, resulting in disease resolution in approximately two-thirds of cases⁴. Omalizumab, a monoclonal antibody, is used for antihistamine-refractory CSU. It inhibits IgE–FcεRI interactions, thereby reducing itch and wheals. Its mechanism involves attaching to unbound IgE, blocking its interaction with the FcεRI receptor on basophils and mast cells, thus preventing their activation. Additionally, omalizumab raises the levels of unbound IgE, resulting in the downregulation of FcεRI receptors⁵.

Various therapeutic options exist for the management of CSU. Cyclosporine is employed as an adjunctive treatment but exhibits potentially inferior efficacy compared to omalizumab. Yet, it is recommended in recent guidelines⁶. Furthermore, cyclosporine may induce dose- dependent adverse effects, such as nausea and nephrotoxicity. Other immunosuppressive agents like methotrexate and azathioprine have produced variable outcomes, while mycophenolate mofetil exhibits potential in certain CSU cases⁸.

Dapsone, a sulfone antibiotic, has demonstrated promise in addressing refractory CSU, leading to complete responses in some individuals. Adverse effects associated with dapsone are generally mild. Hydroxychloroquine has exhibited effectiveness in ameliorating symptoms and enhancing the quality of life among CSU patients, rendering it a more cost-effective alternative to omalizumab. Intravenous immunoglobulin has shown potential in improving CSU symptoms, and autologous serum therapy (AST) has yielded mixed results, with varying degrees of success in alleviating disease activity. Dupilumab, a monoclonal antibody targeting IL-4/13Rα, has demonstrated efficacy in treating refractory CSU. A Phase III trial of dupilumab takes aim at chronic inducible cold urticaria (NCT04180488). Rituximab, while showing promise in certain cases, requires additional data to support its use. Tumor necrosis factor alpha inhibitors, including etanercept and adalimumab, have exhibited favorable results in alleviating symptoms for some CSU patients, and secukinumab, an IL-17 inhibitor, has shown promise in reducing CSU symptoms, warranting further investigations into its efficacy⁹.

In summary, the management of CSU involves a spectrum of treatment options, with the choice of therapy contingent upon individual patient characteristics and responses.

Emerging therapies offer additional hope for CSU patients. Ligelizumab, a monoclonal anti-IgE antibody that initially showed promise in Phase IIb trials, did not demonstrate superiority to omalizumab in Phase III studies (NCT03580369).

Neuere Therapien bieten zusätzliche Hoffnung für CSU-Patienten. Ligelizumab, ein monoklonaler Anti-IgE-Antikörper, der zunächst in Phase-IIb-Studien vielversprechend war, zeigte in Phase-III-Studien keine Überlegenheit gegenüber Omalizumab (NCT03580369). BTK-Inhibitoren, darunter Fenebrutinib, Remibrutinib und Rilzabrutinib, haben ihr Potenzial zur Verbesserung der CSU-Symptome unter Beweis gestellt. Fenebrutinib führte zu einem dosisabhängigen Ansprechen, wobei 39 % der Patienten mit der höchsten Dosis ein vollständiges Ansprechen erreichten. Remibrutinib führte zu einer signifikanten Verbesserung der Urtikaria-Aktivitätssymptome und zu einer Verbesserung der Lebensqualität von CSU-Patienten. Die Phase-III-Studien zu Remibrutinib haben ihre primären Endpunkte erreicht und eine anhaltende Symptomkontrolle bei chronischer spontaner Urtikaria bewirkt. Die endgültigen Ergebnisse der 52-Wochen-Studie und die Einreichung der Ergebnisse sind für 2024 geplant (NCT05032157)¹⁰⁻¹². Siglec-8, ein hemmender Rezeptor auf Mastzellen, Basophilen und Eosinophilen, ist ein potenzielles Ziel für die Behandlung von CSU. Lirentelimab, ein monoklonaler Anti-Siglec-8-Antikörper, löst die Apoptose der Eosinophilen aus und hemmt die Aktivierung der Mastzellen. In einer Phase-II-Studie zeigten sowohl Omalizumab-naive als auch Omalizumab-resistente CSU-Patienten, die intravenöse Lirentelimab-Infusionen erhielten, eine Verbesserung ihrer Symptome. In einer laufenden Studie wird subkutaneres Lirentelimab bei erwachsenen CSU-Patienten untersucht (NCT05528861)¹³. Barzolvolimab, ein monoklonaler anti-KIT-Antikörper, hat die Urtikaria-Aktivitätswerte bei CSU-Patienten verbessert und ist derzeit Gegenstand einer Phase-II-Studie. Er führt zu einer systemischen Mastzellenablation (NCT05368285)¹⁴.

Diese neuartigen Therapien (neben anderen, die sich in früheren Entwicklungsstadien befinden) bergen zwar ein großes Potenzial, doch sind weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um ihre langfristige Wirksamkeit und Sicherheit bei CSU-Patienten zu bewerten. Die CSU ist nach wie vor eine komplexe und schwierige Erkrankung, und die Entwicklung wirksamer Behandlungen ist für die Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen von größter Bedeutung.

BTK inhibitors, including fenebrutinib, remibrutinib, and rilzabrutinib, have demonstrated their potential to improve CSU symptoms. Fenebrutinib produced dose-dependent responses, with 39% of patients on the highest dose achieving complete responses. Remibrutinib significantly improved urticaria activity symptom scores and enhanced the quality of life for CSU patients. The Phase III trials of remibrutinib effectively met their primary endpoints, providing sustained symptom control in chronic spontaneous urticaria. The final 52-week readout and submission are planned for 2024 (NCT05032157)¹⁰⁻¹².

Siglec-8, an inhibitory receptor on mast cells, basophils, and eosinophils, is a potential target for treating CSU. Lirentelimab, an anti-Siglec-8 monoclonal antibody, induces eosinophil apoptosis and inhibits mast cell activation. In a Phase II study, both omalizumab-naive and omalizumab-resistant CSU patients who received intravenous lirentelimab infusions showed symptom improvement. Ongoing research is evaluating subcutaneous lirentelimab in adult CSU patients (NCT05528861)¹³.

Barzolvolimab, a monoclonal anti-KIT antibody, has improved urticarial activity scores in CSU patients and is currently the subject of a Phase II study. It leads to systemic mast cell ablation (NCT05368285)¹⁴.

While these novel therapies (among others in earlier stages of development) hold great potential, further research is essential to assess their long-term efficacy and safety in CSU patients. CSU remains a complex and challenging condition, and the development of effective treatments is paramount for enhancing the quality of life of affected individuals.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10004>

Literatur

1. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Apr;105(4):664-672.
2. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, Zuberbier T, Keil T. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020 Feb;75(2):423-432.
3. Guillen-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillen-Grima F, Ferrer M. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153-1165.
4. Akenroye AT, McEwan C, Saini SS. Montelukast reduces symptom severity and frequency in patients with angioedema-predominant chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1403-1405.
5. He L, Yi W, Huang X, Long H, Lu Q. Chronic urticaria: advances in understanding of the disease and clinical management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;1(3):1-25.
6. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, Ballmer-Weber B, Bangert C, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brockow K, Brzoza Z, Chong Neto HJ, Church MK, Criado PR, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Fonacier L, Gaskins M, Gáspár K, Gelincik A, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Grosber M, Hamelmann E, Hébert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Kessel A, Kocatürk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Lauerma A, Leslie TA, Magerl M, Makris M, Meshkova RY, Metz M, Micallef D, Mortz CG, Nast A, Oude-Elberink H, Pawankar R, Pigatto PD, Ratti Sisa H, Rojo Gutiérrez MI, Saini SS, Schmid-Grendelmeier

- P, Sekerel BE, Siebenhaar F, Siiskonen H, Soria A, Stau-
bach-Renz P, Stingeni L, Sussman G, Szegedi A, Thomsen
SF, Vadasz Z, Vestergaard C, Wedi B, Zhao Z, Maurer M.
The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI
guideline for the definition, classification, diagnosis, and
management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-766.
7. Patil AD, Bingewar G, Goldust M. Efficacy of methotrexate as add on therapy to H1 antihistamine in difficult to treat chronic urticaria: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14077.
 8. Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, Soter NA. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: experience in 19 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(5):767-770.
 9. Yosipovitch G, Biazus Soares G, Mahmoud O. Current and emerging therapies for chronic spontaneous urticaria: A narrative review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(8):1647-1660.
 10. Metz M, et al. Fenebruinib in H1 antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2021;27(11):1961-1969.
 11. Maurer M, et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1498-1506.e2.
 12. Novartis remibrutinib Phase III trials met their primary endpoints and showed rapid symptom control in chronic spontaneous urticaria [press release Aug 09, 2023].
 13. Altrichter S, et al. An open-label, proof-of-concept study of lirtelimumab for antihistamine-resistant chronic spontaneous and inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(5):1683-1690.e7.
 14. Alvarado D, et al. Anti-KIT monoclonal antibody CDX-0159 induces profound and durable mast cell suppression in a healthy volunteer study. *Allergy*. 2022;77(8):2393-2403.

Robert Müllegger

Varizella-Zoster-Virus-Infektionen in der Schwangerschaft – Update 2023

Landeskrankenhaus Wiener Neustadt, Abteilung für Dermatologie, Wiener Neustadt, Österreich

Eine Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus (VZV) während der Schwangerschaft und rund um die Geburt verursacht eine Reihe von Problemen, die sowohl vom Immunstatus der Mutter als auch vom Zeitpunkt der Infektion während der Schwangerschaft abhängen. Eine seropositive Schwangere kann Herpes zoster (HZ) entwickeln, wenn das Virus reaktiviert wird. Die Infektion einer seronegativen Mutter kann zu Varizellen führen. Fälle, in denen eine schwangere Frau in erheblichem Umfang VZV ausgesetzt war, aber keine offensichtliche Erkrankung auftrat, erfordern eine besondere Berücksichtigung der möglichen Auswirkungen auf das Kind. Eine Infektion einer seronegativen Mutter in der ersten Hälfte der Schwangerschaft kann zu einem kongenitalen Varzellensyndrom (CVS) führen, während eine Infektion in der Perinatalperiode zu neonatalen Varizellen führen kann. Daher sollten alle Frauen im gebärfähigen Alter vor einer geplanten Empfängnis auf VZV-Antikörper untersucht werden. Seronegative Frauen sollten spätestens einen Monat vor der Schwangerschaft geimpft werden¹⁻³. Da es sich bei dem Varizellenimpfstoff um einen Lebendimpfstoff handelt, bleibt er in der Schwangerschaft kontraindiziert, obwohl kürzlich veröffentlichte Registerdaten nicht auf einen Zusammenhang mit CVS oder schweren Geburtsfehlern hinweisen⁴.

Innerhalb des dritten Trimesters kommt es relativ häufig zu einer Reaktivierung einer latenten VZV-Infektion, die jedoch in den meisten Fällen klinisch unauffällig bleibt⁵. Wenn sich

Robert Müllegger

Varicella-zoster virus infections in pregnancy – update 2023

State Clinic Wiener Neustadt, Department of Dermatology, Wiener Neustadt, Austria

Infection with varicella zoster virus (VZV) during pregnancy and around delivery causes an array of problems, which depend on both the immunity status of the mother and the time of infection during gestation. A seropositive pregnant woman may develop herpes zoster (HZ) if the virus reactivates. Infection of a seronegative mother may result in varicella. Cases of significant exposure of a pregnant woman to VZV but without apparent disease require special consideration of potential effects on the child. Infection of a seronegative mother in the first half of pregnancy can cause congenital varicella syndrome (CVS), whereas infection in the perinatal period can cause neonatal varicella. Therefore, all women of child-bearing age should be screened for VZV antibodies prior to a planned conception. Seronegative women should be immunized no later than one month prior to pregnancy¹⁻³. Since the varicella vaccine is a live vaccine, it remains contraindicated in pregnancy, although recently published registry data do not indicate a relationship with CVS or major birth defects⁴.

Within the third trimester, reactivation of latent VZV infection is relatively common, but remains clinically silent in most cases⁵. If HZ develops, the course of the disease is not affected by pregnancy. There is no significant risk to the mother and, with the exception of generalized HZ, no viremia. Consequently, transplacental