

The logo consists of the letters 'A' and 'Z' in a stylized, white, serif font, set against a dark blue background. The 'A' and 'Z' are connected at the top.

SPEZIAL

Österreichische
Ärztezeitung

18a | 25. September 2020

Dermatologie

Akne vulgaris: Neue Entwicklungen

Haut und Psyche: Ein Teufelskreis

Fallbericht: Toxisch-epidermale Nekrolyse

Liebe Kolleginnen und Kollegen, werte Leserinnen und Leser!

In dieser Spezial-Ausgabe der „Österreichischen Ärztezeitung“ präsentieren österreichische Dermatologinnen und Dermatologen die klinische, diagnostische und therapeutische Breite und Tiefe unseres Faches. Es ist ein „Potpourri“, das die vielfältigen medizinischen Aufgaben beispielhaft darstellt. Dazu zählen neben den „klassischen Dermatosen“ wie Akne vulgaris, Psoriasis, atopische Dermatitis und Herpes Zoster etc. zahlreiche andere Krankheiten aus dem Gebiet der Infektiologie/Mikrobiologie, Onkologie, Immunologie/Allergologie und viele „internistische“ Systemkrankheiten mit Hautmanifestationen, anhand derer diese oft primär von uns Dermatologen diagnostiziert werden. Unser Fach weist die meisten „orphan diseases“ aller klinischen Spezialfächer auf, viele davon sind genetische Erkrankungen. Deshalb hat unser diagnostisches Labor-Armamentarium über die Dermatopathologie und Immunpathologie hinaus auch modernste molekulare Methoden aufgenommen und weiterentwickelt, mit denen genetische Krankheiten, Tumoren, Allergene und Krankheitserreger auf molekularer Ebene identifiziert werden - in unseren „dermatologischen Labors“. Auch Dermatochirurgie, Photobiologie und Phlebologie kommen in den hier publizierten Artikeln als wesentliche Spezifitäten unseres Faches zur Darstellung. Es bräuhete aber wohl eine weitere Spezial-Ausgabe der „Österreichischen Ärztezeitung“, um die Dermatologie vollständig abzubilden.



Ich möchte mich ganz herzlich bei den Autorinnen und Autoren der Artikel für ihr unglaubliches Engagement bedanken. Die Leser werden die Beiträge mit viel Freude und Interesse lesen und sehr viel Neues lernen.

Unser Fach, öffentlich vertreten durch die Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie, braucht die enge Zusammenarbeit und das gegenseitige Vertrauen seiner Mitglieder, den Ärzten und Wissenschaftlern, die in Teams im intramuralen Bereich mit ihren fachlichen Beiträgen die vielen niedergelassenen Kollegen in deren Arbeit unterstützen. Dann werden wir uns ständig fachlich und qualitativ weiterentwickeln, um somit in der Politik und Öffentlichkeit den entsprechenden Stellenwert zu behalten und ständig zu erhöhen.

Mit den besten Grüßen

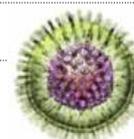
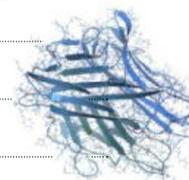
Euer

Prim. Univ. Prof. Dr. Klemens Rappersberger

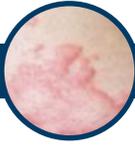
Präsident der Österreichischen Gesellschaft für
Dermatologie und Venerologie (ÖGDV)

Inhalt

- 4 **Chronische Urtikaria:** Neues und Wissenswertes
- 8 **Interview Detlev Pirkhammer – Atopische Dermatitis:**
Besseres Verständnis des Pathomechanismus
- 12 **Akne vulgaris:** Neue Entwicklungen
- 16 **Ichthyosis vulgaris:** Diagnose durch klinisches Bild
- 20 **Psoriasis vulgaris:** Biologika hochwirksam
- 24 **Aktinische Keratosen:** Vorstufen des Plattenepithelkarzinoms
- 26 **Plattenepithelkarzinom der Haut:** Exzellente Heilungsraten
- 30 **Melanom der Haut:**
Aktuelle Standards und neue Entwicklungen
- 34 **Herpes zoster:** Häufig Komplikationen
- 37 **Fakten:** Skabies
- 38 **Systemische Sklerodermie:**
Hautsklerose als typisches Symptom
- 42 **Haut und Psyche:** Entstehung eines Teufelskreises
- 46 **Versorgung chronischer Wunden:**
Basiswissen und Neuigkeiten
- 49 **Diagnostik mit Allergenkomponenten:** Sinnvolle Ergänzung
- 54 **Fallbericht – Toxisch-epidermale Nekrolyse:**
Bockshornklee als Auslöser
- 56 **Fallbericht – Larva migrans cutanea:**
Häufig bei Reiserückkehrern aus (Sub-)Tropen

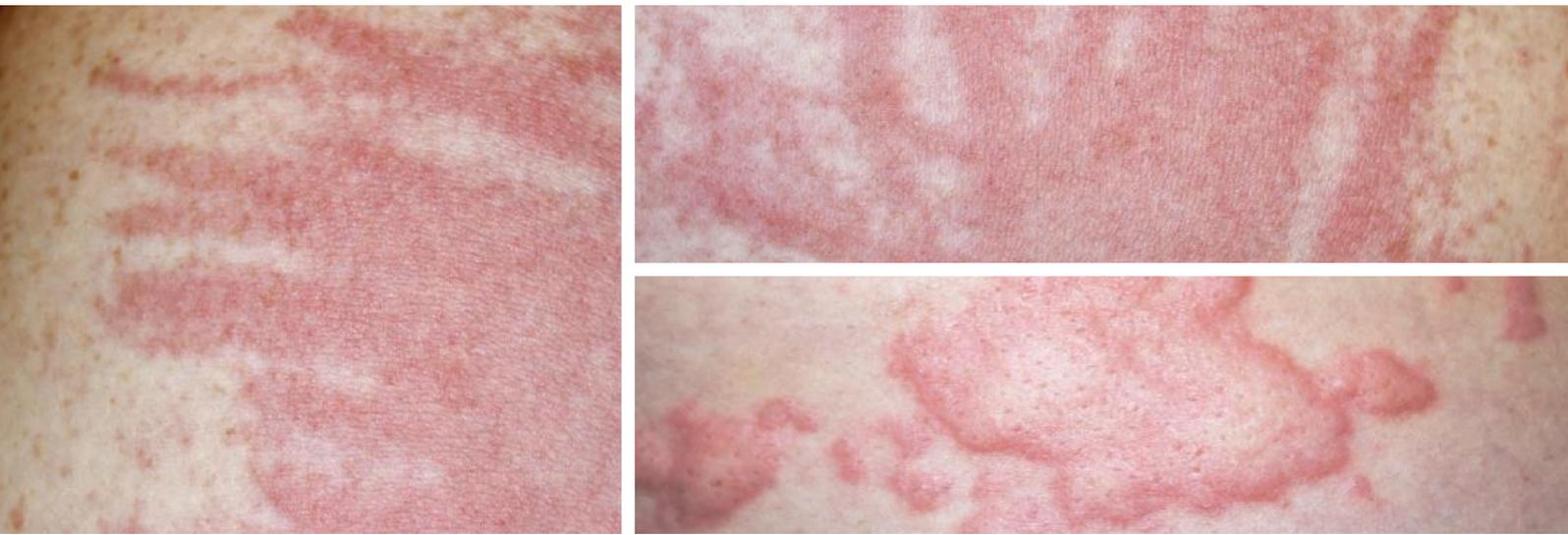


IMPRESSUM: Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel.: +43 (0)1 512 44 86-0 // **Auflage:** 22.700 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe // Wissenschaftliche Leitung:** Prim. Univ. Prof. Dr. Klemens Rappersberger // **Projektorganisation:** Marion Wangler, MA // **Anzeigenleitung Österreichische Ärztezeitung:** Bernhard Mitterhauser // **Senior Key Account:** Michaela Thenius // **Disposition:** Anna Hisch // **Grafik & Layout:** Irene Danter // Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Verlagshaus der Ärzte GmbH // **Druck:** Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // © **Coverfoto:** Science Photo Library; Foto Editorial: feel image, Felicitas Matern // **Mit freundlicher Unterstützung von:** AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Janssen, MSD, Mylan, Novartis, Sanofi, Schülke & Mayer. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf den Seiten 58 und 59 oder den jeweiligen Inseraten. **Allgemeine Hinweise:** Für den Inhalt der Artikel zeichnet der jeweilige Autor verantwortlich. Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet; sie sind natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.



Chronische Urtikaria

Neues und Wissenswertes



H1-Antihistaminika der zweiten Generation stellen die Therapie der ersten Wahl der chronischen Urtikaria dar. Aufgrund des schwankenden Verlaufs der chronisch spontanen Urtikaria und häufiger spontaner Remission sollte die Therapie regelmäßig reevaluiert werden.

Die Urtikaria stellt heute eine der häufigsten Hauterkrankungen dar. Sie kann bei Personen jeden Alters mit einer Lebenszeitprävalenz von circa 20 Prozent (chronische Urtikaria 0,5 bis 5 Prozent) auftreten, wobei Frauen doppelt so häufig betroffen sind wie Männer. Das polyätiologische Krankheitsbild wird nach Dauer der Symptomatik und Ursachen unterschieden. Bestehen Symptome länger als sechs Wochen spricht man von einer chronischen Urtikaria (cU), wobei nach zeitlichem Auftreten zwischen chronisch kontinuierlicher, chronisch intermittierender und chronisch rezidivierender Form unterschieden wird. Die chronische Urtikaria wird außerdem in eine chronisch induzierbare Urtikaria (cIndU) mit bekannter Ätiologie und chronisch spontane Urtikaria (csU) mit teils bekannter und größtenteils unbekannter Genese unterteilt. Bei der chronisch spontanen Urtikaria ist die Suche nach einem externen Auslöser vergeblich, da ein intrinsischer Faktor die pathophysiologische Kaskade auslöst. Eine Autoimmunkomponente, einschließlich Antikörper gegen IgE und die hochaffinen IgE-Rezeptoren, scheint bei

chronischen Verläufen eine Rolle zu spielen; die klinische Bedeutung ist nach wie vor unklar.

Die Urtikaria beginnt durch zahlreiche bekannte und bislang noch unbekannte Mechanismen mit der Mediatorausschüttung durch aktivierte subepidermale Mastzellen und basophile Granulozyten, wobei nach wie vor umstritten ist, ob Mastzellen bei Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria vermehrt sind oder nicht. Die Pathogenese dieser Erkrankung ist jedenfalls äußerst komplex und scheint weitaus mehr als Mastzellen und Histamin zu umfassen. Durch die Freisetzung diverser Mediatoren (u.a. Histamin, Proteasen, Zytokine, PAF) kommt es zu einer Vasodilatation und erhöhten Permeabilität der Gefäße sowie Stimulierung sensorischer Nervenendigungen. Schwellungen, Rötungen, Juckreiz und Angioödeme (wenn nicht nur dermale sondern auch tiefer gelegene Gefäße beteiligt sind) sind die Folge. Einzelne Urtikarialäsionen (Urticae) klingen typischerweise innerhalb von 24 Stunden ohne Behandlung ab.

In den meisten Fällen ist die chronische Urtikaria benigne und selbstlimitierend. Beim Großteil der Patienten besteht die Erkrankung zwei bis fünf Jahre, circa 20 Prozent der Betroffenen weisen eine längere Erkrankungsdauer auf.

Diagnostik

In der Diagnostik gilt es Differentialdiagnosen auszuschließen, mögliche zugrundeliegende Ursachen beziehungsweise Trigger einer Exazerbation zu identifizieren und die Krankheit hinsichtlich ihrer Aktivität, Auswirkung und Kontrolle insgesamt zu bewerten. Die Klassifikation der chronischen Urtikaria wurde in den letzten Jahren aktualisiert (Abb. 1). Anzumerken ist, dass bei einem Individuum zwei oder mehrere Subtypen nebeneinander existieren können.

Die chronische induzierbare Urtikaria (CIndU) wird anhand des Vorhandenseins eines konsistenten Stimulus identifiziert. Die dadurch initiierten Läsionen sind typischerweise kurzlebig und flüchtig, dauern bis maximal zwei Stunden an und histologisch kann kein zelluläres Infiltrat nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu weist die Nomenklatur chronisch spontane Urtikaria auf die Tatsache hin, dass die Patienten unabhängig von externen Reizen eine Urtikaria entwickeln können. Aggravierende Umstände beziehungsweise Faktoren (z.B.: nichtsteroidale Antirheumatika) werden von den Betroffenen häufig genannt.

Trotz zahlreicher Überlegungen zur Ätiologie und Pathogenese der chronischen Urtikaria gelten – im Gegensatz zur ätiologisch oft besser zuordenbaren akuten Urtikaria – 80 bis 90 Prozent der chronischen Urtikariafälle als idiopathisch. Eine Autoimmunität wird mittlerweile als häufige Ursache der chronisch spontanen Urtikaria angesehen. Sowohl eine Typ-I- als auch eine Typ-II-Autoimmunreaktion führen über verschiedene Wege zu einer Degranulation der Mastzelle oder des basophilen Granulozyten und somit zur sogenannten Autoimmunurtikaria (AiU). Die Stärke der Assoziation zwischen IgE-Autoantikörpern (IgE-AAK) und der chronisch spontanen Urtikaria im Rahmen einer Typ-I-Reaktion ist bis dato unbekannt. Von sechs zu diesem Thema durchgeführten Studien konnten drei eine signifikante Erhöhung der IgE-AAK (Anti-dsDNA oder Anti-TPO) bei Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigen. Obwohl das Vorhandensein von IgG-Autoantikörpern gegenüber IgE und IgE-Rezeptoren wiederholt bei csU-Patienten beobachtet worden ist und auf eine Typ-II-Autoimmunreaktion hindeutet, kann auch hier noch keine nähere Aussage hinsichtlich des Zusammenhangs mit der Entwicklung einer chronisch spontanen Urtikaria getroffen werden. Kommt es durch mastzellaktivierende Serumbestandteile zur Symptomatik spricht man von einer autoreaktiven Urtikaria (ArU). Vor allem bei chronischem, oft ausgeprägtem und klinisch schwerem, langem Verlauf und vermindertem Therapieansprechen

sollte an das Vorliegen einer autoreaktiven Urtikaria bzw. ihrer Unterform Autoimmunurtikaria gedacht werden. Beide Formen weisen nicht nur klinische, sondern auch laborchemische Unterschiede zu anderen CU-Patienten auf.

Zur Diagnostik dieser beiden Subtypen stehen folgende Verfahren zur Verfügung:

	AiU	ArU
Hauttest:		
BAT (basophil activation test)	positiv	positiv
ASST (autologous serum skin test)	positiv	positiv
AAK. Nachweisverfahren:		
Elisa	Anti-FcεRI-AAK und/oder	negativ
Western Blot	Anti-IgE-AK positiv	
Zellaktivierungsassay	zeigt, dass oben genannte AAK funktionell sind	

Beim ASST wird frisch entnommenes Vollblutserum intrakutan injiziert, als Kontrolle dienen Histamin- und Kochsalzlösungen. Entsteht spätestens nach 30 Minuten eine Quaddel, ist der Test als positiv zu werten und weist darauf hin, dass mindestens ein zirkulierender mastzellaktivierender Serumbestandteil und somit eine autoreaktive Urtikaria vorliegt. Um eine Autoimmunurtikaria zu diagnostizieren, müssen bei ASST-positiven CU-Patienten Autoantikörper nachgewiesen werden. Dafür stehen uns Western Blot, Elisa und Zellaktivierungsassays zur Verfügung, welche jedoch zeit- und kostenintensiv und noch nicht etabliert sind. Außerdem haben mehrere Beobachtungen gezeigt, dass der alleinige Nachweis von Anti-FcεRI-AAK oder Anti-IgE-AK nicht ausreichend ist und durch funktionelle Untersuchungen ergänzt werden muss.

Erst wenn die Anamnese (hilfreich ist hier ein detaillierter Fragebogen) oder die körperliche Untersuchung auf eine spezifische Ursache beziehungsweise einen Urtikaria-Subtyp hindeuten, ist eine weiterführende Diagnostik und Testung angebracht. Mittels begrenzter gezielter Laboruntersuchungen sollen zugrundeliegende Ursachen ausgeschlossen oder der klinische Verdacht bestätigt werden. Routinemäßige laborchemische Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Urtikaria liefern selten klinisch signifikante Ergebnisse. Daher wird von intensiven und kostspieligen Screeningprogrammen dringend abgeraten. Vor allem akut intermittierende Formen der Urtikaria können manchmal auf eine Typ-I-Allergie zurückgeführt werden, jedoch ist eine allergologische Austestung ohne spezifische Hinweise nicht indiziert. Ebenso wird ein routinemäßiger Malignitätsausschluss nicht empfohlen. Antinukleäre Antikörper (ANA) können bei etwa 30 Prozent der Patienten ohne systemischen Lu- »



» *pus erythematodes* schwach positiv sein und somit diagnostisch in die Irre führen, weshalb sie nicht als Routine-Screening-Verfahren empfohlen werden. Die Infektion als mögliche Ursache variiert stark zwischen Bevölkerungsgruppen und geographischen Arealen und eine endgültige Empfehlung zur Rolle der Infektionen bei Urtikaria kann nach derzeitigem Wissensstand nicht abgegeben werden. Die Bedeutung des Ausschlusses einer in unseren Breitengraden häufig vorkommenden *Helicobacter pylori*-Infektion wird kontrovers beurteilt, da die Evidenz einer Assoziation angesichts der Infektionsprävalenz in der Gesamtbevölkerung schwach ist. Gelegentlich wird noch der Versuch einer Eliminationsdiät von sogenannten Pseudoallergenen (z.B. Konservierungsstoffen) in der Nahrung empfohlen, obwohl die Evidenzlage schwach ist.

Therapie

Ziel der Therapie ist eine möglichst sichere, vollständige Symptomkontrolle. Das Hauptaugenmerk zur Linderung der Symptome liegt auf der Verringerung der Wirkung von Histamin. Bereits seit den 1950er Jahren sind H1-Antihistaminika als Therapie der Urtikaria in Verwendung. Laut aktuell gültigen europäischen Leitlinien stellen heute H1-Antihistaminika der zweiten Generation (Cetirizin, Levocetirizin, Loratadin und Desloratadin) die Therapie der ersten Wahl dar (first-line-treatment). Sie blockieren spezifisch den H1-Rezeptor, wirken nicht anticholinerg und überqueren die Blut-Hirn-Schranke nicht, weshalb sie im Vergleich zu ihren Vorgängern weniger zentral dämpfend wirken und daher als nicht-sedierende H1-Antihistaminika bezeichnet werden.

Bei ausbleibender Besserung soll eine Dosiserhöhung bis zum Vierfachen der zugelassenen Standarddosierung erfolgen (second-line-treatment). Ein Wechsel des initialen H1-Antihistaminikums oder die Kombination zweier H1-Antihistaminika der zweiten Generation oder das Hinzufügen eines H1-Antihistaminikums der ersten Generation abends bieten weitere Behandlungsoptionen, für die es jedoch laut Leitlinien aufgrund der mangelnden Evidenz keine klare Empfehlung gibt. Bei Versagen der Vierfachdosis ist die subkutane Verabreichung von Omalizumab der nächste therapeutische Schritt (third-line-treatment). Der rekombinante humanisierte monoklonale Antikörper gegen IgE ist in der EU seit 2014 zusätzlich zu Asthma bronchiale für die Indikation chronisch spontane Urtikaria ab dem 12. Lebensjahr zugelassen, wobei auch bei jüngeren Patienten in Fallberichten Therapieerfolge ohne jegliche Nebenwirkungen beobachtet werden konnten. Neben der chronisch spontanen Urtikaria hat sich Omalizumab auch als sehr sichere und wirksame Langzeittherapie bei der chronischen induzierbaren Urtikaria einschließlich cholinergischer Urtikaria, Kälte-, Wärme- und Lichturtikaria, symptomatischem Dermographismus und verzögerter Druckurtikaria erwiesen, ist aber bisher in diesen Indikationen (noch) nicht zugelassen. Außerdem kann

durch die Gabe die Entwicklung von Angioödemem verhindert werden. Omalizumab zeigt sich meist in einer Dosis von 300 mg alle vier Wochen optimal wirksam, wobei die Dosierung im Gegensatz zur Anwendung bei Asthma bronchiale unabhängig von der Gesamt-IgE-Konzentration im Serum ist und sich an der Symptombesserung orientiert.

Kommt es trotz Einsatz des Anti-IgE-Antikörpers – gegebenenfalls auch in Kombination mit H1-Antihistaminika – zu keiner zufriedenstellenden Besserung, kann laut Leitlinien ein Therapieversuch mit Ciclosporin A (fourth-line-treatment) off label gemacht werden. Allerdings muss hier darauf aufmerksam gemacht werden, dass bis zum Wirkeintritt von Omalizumab bis zu sechs Monate vergehen können. Trotz der relativ hohen Nebenwirkungsrate weist Ciclosporin A ein besseres Risiko-Nutzen-Verhältnis als die Langzeitanwendung von Steroiden auf. Steroide sollen, wenn überhaupt, lediglich zur Behandlung einer besonders ausgeprägten akuten Exazerbation einer Urtikaria für maximal zehn Tage eingesetzt werden. Weitere Therapieoptionen wie Montelukast, Tumornekrosefaktor-Antagonisten, intravenöses Immunglobulin und Bestrahlungstherapie werden bei fehlender Evidenz derzeit nicht empfohlen.

Mit Ligelizumab, einem 'next-generation' monoklonalen Antikörper, sind in Phase II-Studien bei gleich gutem Sicherheitsprofil noch bessere Ergebnisse erzielt worden als mit Omalizumab. Derzeit laufen mehrere Phase III-Studien.

Schwangere und stillende Frauen sollen ausschließlich mit den modernen H1-Antihistaminika der zweiten Generation (vorzugsweise Loratadin und Cetirizin) behandelt werden, wobei es zur erhöhten Standarddosierung bis dato noch keine Sicherheitsstudien gibt. Omalizumab hat sich auch in der Schwangerschaft als sicher erwiesen; es gibt bisher keine Hinweise auf Teratogenität. Laut Fachinformation zu Omalizumab kann die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit „bei klinischer Notwendigkeit in Betracht gezogen werden“.

In der Behandlung der chronisch spontanen Urtikaria bei Kindern empfehlen die europäischen Leitlinien mit einem Konsens von 90 Prozent denselben Algorithmus wie bei Erwachsenen.

Aufgrund des schwankenden Verlaufs der chronisch spontanen Urtikaria und der Tatsache, dass es jederzeit zu einer spontanen Remission kommen kann, sollte alle drei bis sechs Monate eine Reevaluierung der Therapie erfolgen. ☉

Literatur bei den Verfassern

Dr. Katharina Medek, OA Dr. Thomas Hawranek
Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie,
Paracelsus Medizinische Privatuniversität (PMU) Salzburg



Atopische Dermatitis

Besseres Verständnis des Pathomechanismus



Wichtige Fragen zur atopischen Dermatitis – auch im Hinblick auf die Therapie in Zeiten von COVID-19 – beantwortet **OA Dr. Detlev Pirkhammer** von der Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie an der Klinik Landstraße in Wien im Gespräch mit **Marion Wangler**.

Welche Unterschiede gibt es bei den Manifestationsformen der Neurodermitis bei Kindern und Erwachsenen? Die atopische Dermatitis manifestiert sich in circa 60 Prozent der Fälle im ersten Lebensjahr und bis zum Alter von fünf Jahren bei fast 85 Prozent der Betroffenen. Die Lebenszeitprävalenz für Kinder und Jugendliche liegt im Durchschnitt bei 14,3 Prozent und für Erwachsene bei 3,5 Prozent. Mit dem Alter verändern sich die klinischen Bilder. Bis zum zweiten Lebensjahr präsentiert sich die atopische Dermatitis typischerweise mit juckenden, roten, schuppigen und krustigen Läsionen an den Streckseiten der Extremitäten, den Wangen oder am Kopf. Das Windelareal ist meist ausgespart. Akute Läsionen können Bläschen inkludieren sowie seröse Exsudate und Krusten. Im Alter von zwei bis 16 Jahren wird die atopische Dermatitis weniger exsudativ, oft schon mit lichenoiden Plaques und lokalisiert sich zunehmend an den Beugeseiten, vor allem den Ellenbeugen und Kniekehlen, den Hand- und Fußgelenken volar und am Nacken. Hier kann es auch zu einer schmutzig braunen, retikulären Pigmentierung kommen. Im Erwachsenenalter ist die Neurodermitis mehr lokalisiert und lichenifiziert; hauptsächlich sind die Beugeseiten betroffen. Aber in schweren Fällen kann in allen Altersgruppen jedes Körperareal involviert sein.

Welche Pathomechanismen liegen der Erkrankung zugrunde? Die atopische Dermatitis ist eine häufige entzündliche, chronisch rezidivierende Hauterkrankung, die mit einem quälenden Juck-

reiz einhergeht. Hauptrisikofaktoren sind eine positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen wie Ekzem, Asthma, allergische Rhinitis etc. und Loss-of-function-Mutationen im Filaggrin-Gen. Rund 70 Prozent der Patienten haben eine positive Familienanamnese. Kinder mit einem betroffenen Elternteil haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko; sind beide Elternteile betroffen, steigt das Risiko auf das Fünffache. Man unterscheidet eine extrinsische Form mit einem erhöhten Gesamt-IgE und Sensibilisierungen gegen inhalative und nutritive Allergene von einer intrinsischen Form ohne IgE-Erhöhung. 50 bis 80 Prozent der Betroffenen leiden an der extrinsischen Form. Hier besteht oder entwickelt sich oft im Verlauf eine allergische Rhinokonjunktivitis, ein allergisches Asthma oder Nahrungsmittelallergien.

Pathomechanistisch sind eine Vielzahl von Faktoren involviert. Dazu gehören Störungen der Hautbarriere, Defekte des angeborenen Immunsystems, eine TH2-betonte adaptive Immunantwort und ein verändertes Hautmikrobiom. Die Hauptkomponente einer gestörten Barrierefunktion ist eine Verminderung des Filaggrins. Weitere Faktoren beinhalten eine Imbalance der Stratum corneum-Proteasen wie Kallikrein, Antiprotease-Aktivität, Tight-Junction-Abnormalitäten, mikrobielle Kolonisation und die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Patienten mit atopischer Dermatitis sind charakterisiert durch eine gestörte Hautbarriere und einen erhöhten transepidermalen Wasserverlust.

Die atopische Dermatitis resultiert aus einer genetischen Prädisposition und einer Immundysregulation im angeborenen und adaptiven Immunsystem. Eine Barriestörung oder Mikroorganismen aktivieren Toll-like-Rezeptoren (TLRs). Das führt zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und vereinfacht gesagt zu einer Stärkung der Tight Junctions, was eine weitere Penetration verhindert. Weiters sind TLRs auch bei der Reifung dendritischer Zellen beteiligt. Reduzierte TLR2 und TLR9 wurden bei atopischer Dermatitis gefunden. Dieser gestörte Reparaturprozess der Hautbarriere kann möglicherweise das Mikrobiom der Haut beeinflussen. Man denke etwa an die häufige Besiedelung mit *Staphylokokkus aureus* bei atopischer Dermatitis. Letztendlich steht auch das adaptive Immunsystem in Wechselwirkung mit der Hautbarriere. Durch die verstärkte Penetration von Allergenen in ein TH2-Milieu werden Typ-2-Zytokine wie IL-4, IL-13, IL-31, IL-5 ausgeschüttet, welche ihrerseits die Hautbarriere beeinflussen. Letztlich führt das zur epidermalen Hyperplasie. Ein weiterer wichtiger Mitspieler ist das Thymic Stromal Lymphopoietin, ein IL-7-ähnliches Zytokin, das in epithelialen Zellen von Oberflächengewebe exprimiert wird. Dieses Zytokin führt zur Differenzierung naiver T-Helferzellen in inflammatorische TH2-Zellen. Das könnte ein Konnex zwischen Barriestörung, epikutaner Allergenexposition und TH2-Immunantwort sein.

Welche Erkrankungen können mit der atopischen Dermatitis einhergehen? In erster Linie die IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen wie allergisches Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis und Nahrungsmittelallergien. Hier mag eine mögliche epikutane Sensibilisierung bei defekter Hautbarriere das Risiko erhöhen. Wichtig zu unterscheiden ist eine Sensibilisierung mit erhöhtem spezifischem IgE und dem Nachweis einer klinisch vorhandenen Allergie. Weitere assoziierte Erkrankungen sind die Ichthyosis vulgaris in circa 10 bis 30 Prozent, Augenerkrankungen wie atopische Keratokonjunktivitis sowie psychische bzw. psychiatrische Erkrankungen als Folgeerscheinungen.

Welche Faktoren spielen als Trigger von Schüben eine Rolle? Wesentlich sind Umwelteinflüsse, Infektionen und individuelles Verhalten. Die Beobachtung, dass sich die atopische Dermatitis im Sommer, am Meer, ganz allgemein bei höherer Luftfeuchtigkeit bessert, hat wohl schon jeder Arzt gemacht, der atopische Patienten betreut. Genauso wie umgekehrt die Verschlechterung mit Einsetzen der Heizperiode. Trockenheit der Umwelt führt zu einer geringeren Durchfeuchtung der Haut, einer schlechteren Barrierefunktion und damit zu mehr Juckreiz, vermehrtem Kratzen und vermehrter Entzündung. Dieser Juck-Kratz-Zyklus ist für viele Patienten trotz aller Bemühungen kaum zu beherrschen. Zusätzlich spielen auch Sensibilisierungen gegen Allergene eine wichtige Rolle. Auch die vermehrte Besiedelung der Haut vor allem mit *Staphylokokken* kann zu einem Schub führen.

Welche neuen Erkenntnisse gibt es in der Therapie? Was sind die Grundprinzipien? Wann reicht eine Lokalthherapie, wann ist eine Systemtherapie angezeigt? Die Therapie hat sich in den letzten Jahren dramatisch verbessert. Die Verfügbarkeit des monoklonalen Antikörpers Dupilumab zur s.c.-Systemtherapie mit ausgezeichneter Verträglichkeit hat bereits vielen schweren Atopikern geholfen. Neue JAK-Inhibitoren stehen kurz vor der Zulassung. Das bessere Verständnis des Pathomechanismus erweitert die therapeutischen Optionen ähnlich rasant wie es bei der Psoriasis bereits geschehen ist. Dies betrifft vor allem die moderaten bis schweren Fälle. Nach wie vor ist aber die Pflege die Basis jeder Therapie. Bei der Therapieentscheidung helfen die publizierten Guidelines z.B. der EDF 2018 oder auch die Sk2-Guidelines der AMWF. Hier wird ein vierstufiger Eskalationsplan je nach klinischem Erscheinungsbild und in Stufe 4 eine Systemtherapie mit immunmodulierenden bzw. immunsuppressiven Substanzen empfohlen. Gut etablierte Scores helfen bei der Beurteilung des Schweregrades, bei der Objektivierung der Krankheitsaktivität und der Dokumentation des Therapieerfolgs oder -misserfolgs.

Worauf muss im Zusammenhang mit COVID-19 geachtet werden? Die Notwendigkeit verstärkter Händehygiene sowie das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes und eventuell Handschuhen können zu einer Zunahme von Dermatitis im Gesicht und an den Händen führen. Auch höhere Stresslevel können den Ausbruch einer atopischen Dermatitis begünstigen. Intensive Pflege der Haut mit rückfettenden Präparaten, Reinigung mit seifenfreien Syndets, nach Möglichkeit ohne Duftstoffe und unnötigen antiseptischen Beigaben, ist zu empfehlen. In Bezug auf Systemtherapien empfiehlt die Europäische Task Force Atopische Dermatitis ein individualisiertes Vorgehen, nach Notwendigkeit interdisziplinär abgestimmt. Grundsätzlich sollten immunmodulierende Therapien inklusive immunsuppressive Behandlungen bei COVID-19-negativen Betroffenen fortgeführt werden, da die Exazerbation der zugrundeliegenden Erkrankung einen negativen Einfluss auf die Immunität hat. Wobei breit wirksame Immunsuppressoren wie etwa Prednison, MTX, Azathioprin auf die minimal effektive Dosis reduziert werden sollten. Bei COVID-19-positiven Patienten sollte eine interdisziplinäre Risikoeinschätzung erfolgen. Da eine immunmodulierende Therapie neben der atopischen Dermatitis auch Begleiterkrankungen wie Asthma, COPD etc. günstig beeinflusst, kann das Beenden einer stabilen systemischen Therapie in allen Bereichen zu einer Exazerbation führen. Jedenfalls ist bei der Notwendigkeit einer Therapiepause die Lokalthherapie zu intensivieren und Komorbiditäten engmaschig zu kontrollieren. Zielgerichtete Therapien, die mit einer Typ-2-Entzündungskaskade interferieren wie Dupilumab, scheinen kein erhöhtes Risiko für Virusinfektionen zu haben und könnten bevorzugt zum Einsatz kommen. Robuste klinische Daten gibt es bislang aber nicht. Das Absetzen von JAK-Inhibitoren zu Beginn einer COVID-19-Infektion könnte von Vorteil sein, obwohl ihnen eine Rolle bei der Therapie des Zytokinsturms zugesprochen wird. Dies wird derzeit noch untersucht. ☉

Akne vulgaris

Neue Entwicklungen

Die aktuelle, meist kombinierte Therapie der Akne, in topischer oder systemischer Form, besteht in der Reduktion der Talgproduktion, der folliculären Hyperkeratose, der Inflammation und der *C. acnes*-Dysbalance. Der Einsatz von Antibiotika wird hier vermutlich künftig durch andere antimikrobielle Substanzen ersetzt.

Akne ist eine häufige entzündliche Hauterkrankung, die vor allem in der Adoleszenz vorkommt. Die Prävalenz bei Jugendlichen liegt deutlich über 50 Prozent. Männliche Patienten zeichnen öfter einen schwereren Verlauf, weibliche sind häufiger von der postadoleszenten Akne betroffen, die weit über das dritte Lebensjahrzehnt hinausgehen kann. Klinisch ist die Erkrankung durch das Auftreten von Komedonen, Papeln, Abszessen sowie potentieller Narbenbildung an Gesicht, Schultern, oberem Rücken und Brustkorb gekennzeichnet und kann für die Betroffenen durch die damit einhergehende Entstellung einen beträchtlichen Krankheitswert besitzen. Differentialdiagnostisch muss die Akne von anderen papulopustulösen Erkrankungen der Gesichtshaut abgegrenzt werden, vor allem von der Rosazea, der perioralen Dermatitis und arzneimittelbedingten akneiformen Eruptionen.

Die derzeitige pathogenetische Modellvorstellung umfasst neben einer (noch nicht näher definierten) genetischen Disposition, folgende vier wichtige Faktoren: gesteigerte, teils androgenabhängige Talgdrüsenstimulation und Lipidsynthese (1) und folliculäre Hyperkeratose (2) führen zur Ausbildung der Primär-

läsion des Komedo (*A. comedonica*). Die assoziierte Dysbiose im Mikrobiom mit dem *Cutibacterium acnes* (frühere Bezeichnung *Propionibacterium* oder *Corynebacterium acnes*) (3) mit unterschiedlich starker Entzündungsreaktion (4) verursacht die Entstehung von Papeln, Pusteln und Abszessen (*A. papulopustulosa*, *A. nodulocystica* und *conglobata*). Daher konzentriert sich die aktuelle, meist kombinierte Therapie, in topischer oder systemischer Form, je nach Schweregrad eskalierend, auf die Ausschaltung dieser Prozesse. In der Folge werden ausgewählte und wichtige therapeutische Ansätze behandelt.

Aktuelle topische Therapie

Benzoylperoxid (BPO) gilt als effektive Mono- oder Kombinationstherapie und ist ähnlich gut wirksam wie Adapalene oder Clindamycin. Benzoylperoxid wirkt antimikrobiell, sebostatisch und hat komedolytische Eigenschaften. Adapalene ist ein synthetisches Retinoid mit antientzündlichen Eigenschaften und ist aufgrund seiner guten Verträglichkeit unter den topischen Retinoiden am besten zur Aknetherapie geeignet. Es verbessert die epidermale Differenzierung, reduziert die Keratinisierung und

vermindert dadurch die Bildung von Komedonen. Azelainsäure hat entzündungshemmende und antimikrobielle Eigenschaften, mindert die folliculäre Hyperkeratose und normalisiert die bei Akne gestörten terminalen Differenzierungsprozesse der Epidermis. Es ist vor allem für *A. comedonica* geeignet. Als topisches Antibiotikum wird vor allem Clindamycin in Kombination mit Benzoylperoxid verwendet. Wegen der zunehmenden Resistenz von *C. acnes* sollte Erythromycin nicht mehr angewendet werden.

Aktuelle systemische Therapie

Die wirksamste Therapie gegen Akne ist orales Isotretinoin, das zu einer lang anhaltenden, oft dauerhaften Remission führen kann. Dies erfolgt durch eine noch nicht restlos geklärte, reversible Talgdrüsenatrophie sowie eine komedolytische und antiinflammatorische Wirkung. Die Indikation sind schwere Akneformen und drohende Narbenbildung. Die Dosierung liegt bei täglich 0,2 bis 1,0 mg/kg Körpergewicht, wobei sich bei niedriger Dosis die Behandlungsdauer verlängert. Zu beachten ist die Teratogenität, die eine wirksame Schwangerschaftsverhütung bei gebärfähigen Frauen unbedingt erforderlich macht. Weiters kann es zu einer reversiblen Erhöhung der Blutfette (die zumindest zu Therapiebeginn eine Laborkontrolle erforderlich macht) und einer generellen Neigung zu Trockenheit der Schleimhäute (cave: Kontaktlinsenträger) kommen. Grundsätzlich handelt es sich bei Isotretinoin um eine gut verträgliche und nahezu immer wirksame Therapie, die aus Unkenntnis oder unbegründeten Ängsten von Patienten und Behandlern oft vorenthalten oder zu spät eingesetzt wird.

Bei entzündlicher Akne werden auch systemische Antibiotika eingesetzt, vorwiegend Lincyclin, Doxycyclin und Minozoclin. Die Wirkung der Tetracycline ist immer passager, Wiederholungsbehandlungen sind möglich. Bei Doxycyclin ist die Phototoxizität zu beachten; Minocyclin sollte wegen seines Nebenwirkungsspektrums vermieden werden. Die Therapie mit Antibiotika ohne komedolytische Begleitbehandlung ist nicht sinnvoll und, wie bereits erwähnt, wegen der zunehmenden Resistenzbildung nur noch in Kombination mit Benzoylperoxid oder topischen Retinoiden empfohlen. Eine hormonelle antiandrogene Therapie (z.B. mit oralen Kontrazeptiva) wird zur Monotherapie einer unkomplizierten Akne nicht empfohlen.

Neue und alternative Therapieansätze

Die Chronizität der Erkrankung, die zunehmende Antibiotikaresistenz von *C. acnes* und die Teratogenität von Isotretinoin drängen zur Suche nach neuen Aknetherapien, die möglichst nebenwirkungsarme Alternativen bieten sollen.

Talgdrüseninhibition

Zirkulierende Androgene steigern über Androgen-Rezeptoren (AR) der Sebozyten die Talgproduktion. Einen neuen Ansatz stellt daher der topische AR-Blocker Cortisol 17 α -propionat (1% Creme) dar, der in einer randomisierten Studie zu einer signifikanten Reduktion der Akneläsionen führte – dies möglicherweise schneller und effektiver als topisches Tretinoin 0,05%. AR-degradierende Substanzen sind in klinischer Prüfung und bisher über Phase-2-Studien nicht hinausgelangt. Metformin, das antilipogen wirkt, findet seinen Einsatz in der PCO-assoziierten Akne. Olumacostat-Glasaretil (OG), ein Inhibitor der Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC), die den ersten Schritt in der Biosynthese gesättigter Fettsäuren katalysiert, zeigte ebenso eine signifikante Aknereduktion; allerdings konnte dies in einer randomisierten Doppelblindstudie nicht bestätigt werden. Melanocortinrezeptor (MCR)-Antagonisten zur Blockade von α -Melanozyten-stimulierendem Hormon (MSH α) und Cannabidiol (CBD) demonstrierten gleichfalls sebostatische beziehungsweise lipostatische Wirkung, sind derzeit aber noch in der Studienphase.

Antihyperkeratotische Therapie

Wie bereits erwähnt, sind Retinoide die derzeit effektivsten Aknetherapeutika. In der Haut binden Retinoide an das β - und γ -Isomer der Retinoic-Acid-Rezeptoren (RAR), um ihre Wirkung zu entfalten. Da in der Epidermis und im Infundibulum vor allem RAR γ vorkommt, wurde Trifarotene zur topischen Therapie entwickelt; das erste Retinoid der sogenannten vierten Generation, das selektiv an RAR γ bindet, was zu einer geringeren Nebenwirkungsrate führen soll.

Antibakterielle & antiinflammatorische Substanzen

Antibiotika, vor allem Tetrazykline, dienen der Reduktion von *C. acnes*, dem eine signifikante Rolle in der Akneogenese eingeräumt wird. Die zunehmende Resistenz sowie die Biofilmproduktion dieser Bakterien führen allerdings zu einem Problem der Wirksamkeit. Zur Umgehung werden derzeit ein Stickstoffmonoxid (NO)-abgebendes Gel und antimikrobielle kationische Peptide (ACP, z.B. Defensine) mit breiter antibakterieller Wirkung untersucht. Derzeit liegen jedoch noch keine verwertbaren Studienergebnisse vor. Weitere Therapieansätze stellen künstliche antimikrobielle Peptide (designed antimicrobial peptides dAMPs), biofilmdegradierende oder probiotische Lokalthérapeutika dar. Antiinflammatorisch könnten Leukotrieninhibitoren wie Acebilustat, IL-1 β -Antikörper (Gevokizumab) oder Nicotinamid ihren Einsatz finden. Allerdings fehlen auch hier noch die entsprechenden Studienergebnisse. »

» **Ernährung**

Auch externe Faktoren können Schwere und Verlauf der Akne beeinflussen. Vor allem finden sich in einigen Untersuchungen Assoziationen zwischen Akne und Milchprodukten, vor allem fettarmer Milch, sowie Nahrung mit einem hohen glykämischen Index, wobei hier Insulin-like growth factor (IGF-1) eine Rolle spielen dürfte. Dies könnte auch mit der Assoziation zwischen jungem Übergewicht und Akneprävalenz in Zusammenhang stehen. Spezifische Ernährungsempfehlungen bei Akne können aber mangels Evidenz nicht gegeben werden. Epigallocatechin-3-gallat (EGCG), ein Grüntee-Extrakt, ist in Erprobung und soll über Sebozytenapoptose und *C. acnes*-Reduktion zu einer signifikanten Besserung der Akne führen. Lupeol hingegen, ein Triterpenoid, das in zahlreichen Pflanzen vorkommt und antiipogene Wirkung besitzt, wurde trotz histologisch dokumentierter Wirksamkeit nicht weiterverfolgt.

Phototherapie

Unterschiedliche Lichtquellen und photodynamische Therapie wurden und werden zur Aknebehandlung eingesetzt. In systematischen Reviewarbeiten konnte bislang allerdings für keine dieser Modalitäten ein sicher nachweisbarer Effekt gezeigt werden.

Zusammenfassung

Die derzeitigen, idealerweise zu kombinierenden, therapeutischen Mechanismen in der Aknetherapie bestehen in der Reduktion der Talgproduktion, der folliculären Hyperkeratose, der *C. acnes*-Dysbalance und der Inflammation. Hierfür stehen eine Reihe gut etablierter topischer und systemischer Präparate zur Verfügung. In Entwicklung befindliche Therapieoptionen basieren neben der Inhibition von Androgenwirkung auf der Kontrolle von IGF-1, α MSH, ACC und dem endogenen Cannabinoidsystem. Die Wirkung von Retinoiden könnte durch neue, RAR γ -spezifische Substanzen wie Trifarotene spezifischer und nebenwirkungsärmer vermittelt werden. Voraussichtlich wird der Einsatz von Antibiotika in Zukunft abnehmen und der Verwendung anderer antimikrobieller Substanzen wie NO-abgebenden und biofilmdegradierenden Topika und antimikrobiellen Peptiden weichen. Antiinflammatorisch könnten Leukotrieninhibitoren oder Nicotinamid eine Rolle spielen. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass Akne aller Stadien – kompetente Betreuung vorausgesetzt – auch in Zukunft gut behandelbar sein wird. ☉

Literatur bei den Verfassern

OA Priv. Doz. Dr. Nikolaus Duschek, PhD;

Prim. Univ. Prof. Dr. Franz Trautinger

*Klinische Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten,
Universitätsklinikum St. Pölten; Karl Landsteiner Institut für
Dermatologische Forschung, St. Pölten*



Ichthyosis vulgaris

Diagnose durch klinisches Bild

Die Ichthyosis vulgaris ist die häufigste Verhornungsstörung der Haut und mit Erkrankungen des atopischen Formenkreises assoziiert. Molekularbiologisch liegen Varianten im Filaggrin-Gen zugrunde; für die Diagnose reicht meist das klinische Bild aus.

Die Ichthyosis vulgaris ist die häufigste Ichthyose (Tab. 1) und stellt einen häufigen Untersuchungsbefund bei Arztbesuchen dar. Ihr Leitsymptom ist die Schuppung der Haut, die in der klinischen Untersuchung anhand von Qualität (fein versus grob), Verteilung, Erythem (gerötet-entzündlich versus nicht-entzündlich), Veränderungen von Haaren, Nägeln, Zähnen, Schleimhäuten beziehungsweise ihr kongenitales oder syndromales Auftreten in Bezug auf die Differentialdiagnose anderer Ichthyosen überprüft werden sollte (Tab. 1).

Klinik

Bei der Ichthyosis vulgaris liegen die Symptome bei Geburt üblicherweise noch nicht vor, sondern entstehen erst ab dem zweiten Lebensquartal. Die klinische Symptomatik ist durch eine generalisiert raue, trockene Haut mit kleinen bis mittelgroßen polygonalen weiß-grauen, relativ stark haftenden Schuppen gekennzeichnet („schlecht gehobeltes Brett“) (Abb. 1, 2). Gelegentlich entsteht in manchen Körperarealen eine gröbere, dunklere Schuppung und eine Felderung der Haut („Eidechsenleder“). Pädilektionsstellen für die Schuppung sind die Streckseiten der Extremitäten; die großen Beugen (Kniekehlen, Ellenbeugen, Axillen, Leisten) sind hingegen weniger befallen. Vielfach



Definition: Ichthyose

Kornifikationsstörung, die die gesamte – oder einen Großteil – der Haut betrifft und sich durch Schuppung/Hyperkeratosen auszeichnet

Leitbefund: Schuppige Haut

- Qualität und Verteilung der Schuppung
- Erythem: ja/nein
- Hautanhangssymptome
- Kongenitales Auftreten
- Syndrom?

Ichthyosis vulgaris

- Beginn > drei Monate
- feinlamelläre Schuppung
- Beugenaussparung
- Atopische Diathese
- Keratosis pilaris
- Palmare Hyperlinearität

Tab. 1

sind die Handlinien betont (Hyperlinearität = „Ichthyosehand“) (Abb. 3). Dieses klinische Kriterium korreliert sehr gut mit dem Vorliegen einer genetischen Mutation (siehe unten). Häufig sind follikuläre Hyperkeratosen an den Streckseiten der Oberarme oder Oberschenkel – Lichen pilaris oder auch Keratosis pilaris – nachweisbar (Abb. 4).

Histologisch ist eine Verdickung der Hornschicht (ohne Parakeratose) und die Verminderung beziehungsweise das Fehlen der Granularzellschicht typisch (Fehlen der Keratohyalin granula). Immunhistochemisch geht das mit einer verminderten Nachweisbarkeit von Filaggrin einher.

Pathogenese

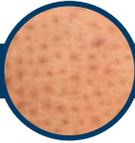
Trotz ihrer Häufigkeit konnte die Ursache der Ichthyosis vulgaris erst im Jahr 2006 aufgeklärt werden. Zugrunde liegen genetische Varianten (Mutationen), die zu einer Verminderung von Filaggrin (Filament-aggregating Protein, FLG) in den Keratinozyten der Epidermis führen. Das korreliert wiederum mit dem klinischen Zeichen der palmaren Hyperlinearität. FLG ist dafür zuständig, Keratinfilamente in den Zellen der Hautoberfläche zu kondensieren, den Zellen Stabilität und gleichzeitig hygroskopische Eigenschaften zu verleihen, den pH-Wert der Hautoberflächen zu regulieren und als eingebauter UV-Schutz der Hornschicht zu fungieren. Letzteres wird durch Abbauprodukte des FLG vermittelt. Ist FLG defekt, kommt das epidermale Gleichgewicht aus der Balance; die Plastizität und Geschmeidig-

keit der Hornschicht ist nicht mehr gegeben, damit ist ihre Funktionstüchtigkeit eingeschränkt. Die Haut wird rissig, schuppig und irritabel. Überraschend ist, dass trotz des primären Eiweiß-Defektes des FLG auch die Barriere lipide der Hautoberfläche in Zusammensetzung und Struktur verändert sind, d.h. die epidermale Homöostase ist insgesamt dereguliert. Das notwendige ausgeglichene Verhältnis zwischen Zellwachstum und Zelldifferenzierung, das im Normalfall zu einer ständigen, aber unsichtbaren feinen Abschuppung von der Hautoberfläche führt (Desquamation), ist gestört. Die Epidermis ist etwas verdickt und es entsteht die beschriebene feine Schuppung. Gleichzeitig ist die Barrierefunktion der Haut beeinträchtigt. Gewebsflüssigkeit kann leichter in die Umgebung abdunsten (transepidermaler Wasserverlust). Umgekehrt können Stoffe von außen (Allergene, Mikroben) besser in die äußeren Hautschichten eindringen. Vermutlich entsteht aus diesem Grund eine erhöhte Anfälligkeit für allergische Entzündungen.

Der Erbgang der genetischen FLG-Varianten ist autosomal-semidominant. Das heißt Homozygote zeigen einen schweren Phänotyp und Heterozygote einen milden Phänotyp beziehungsweise können sogar symptomlos sein. Zusätzlich beeinflusst die Anzahl der repetitiven FLG-Sequenzen in der DNA die Symptomatik der schuppigen Haut und gestörten Hautbarrierefunktion.

Assoziierte Erkrankungen

Die Ichthyosis vulgaris ist mit Erkrankungen des atopischen Formenkreises assoziiert (Tab. 1). Untersucht man größere Patienten-Kohorten mit Ichthyosis vulgaris, fällt auf, dass zahlreiche Betroffene zusätzlich eine atopische Dermatitis (Neurodermitis), eine Nahrungsmittelallergie, Asthma, eine allergische Rhinitis oder andere Allergien aufweisen. Theoretisch ist es denkbar, dass diese Assoziationen eine zufällige Überlappung von häufigen Krankheitsbildern (z.B. Ichthyosis vulgaris und atopische Dermatitis) darstellen. In genetischen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass FLG-Mutationen sowohl signifikant mit der Ichthyosis vulgaris als auch signifikant mit atopischer Dermatitis assoziiert sind und dass FLG-Mutationen ein erhebliches Risiko für die Entwicklung von Asthma bedeuten (vor allem wenn Asthma gemeinsam mit Neurodermitis vorliegt). Deshalb geht man heute davon aus, dass bei den verschiedenen mit FLG-Defizienz einhergehenden Erkrankungen keine zufällige Assoziation, sondern im Gegenteil sogar eine gemeinsame Pathogenese vorliegt, die allerdings im Detail erst aufgeklärt werden muss. Interessanterweise findet sich FLG nicht in Atemwegsepithelien, sondern lediglich in der stratifizierten, geschichteten Epidermis der Haut und Schleimhäute, sodass bei FLG-Mutationsträgern die Sensibilisierung für ein späteres Asthma über die Haut (und nicht über Atemwegsepithelien) zu erfolgen scheint. Nachdem die Hautbarriere von FLG-Mutationsträgern gestört ist, triggern »



» Antigene leichter eine Immunantwort vom allergischen Typ. Dieses wird auch als Hautbarriere-Hypothese der Entstehung von Neurodermitis und Asthma bezeichnet.

Auffällig ist die Häufigkeit von FLG-Mutationen in der (symptomlosen) Allgemeinbevölkerung. Eine mögliche Erklärung wäre, dass Träger von genetischen FLG-Varianten einen (evolutionären) Überlebensvorteil besitzen, z.B. durch eine erhöhte Immunvigilanz (oder -toleranz) bedingt durch eine durchlässigere Hautbarriere oder durch Begünstigung der Produktion von Vitamin D bei besserer UV-Durchlässigkeit der Hornschicht. Diese Überlegungen müssen allerdings noch geprüft werden; Beweise sind ausständig. Die Prävalenz von FLG-Mutationen ist geographisch unterschiedlich, am höchsten auf den Britischen Inseln, am geringsten in Afrika.

Diagnostik

Das klinische Bild, eventuell mit Hautbiopsie (histologisch verringerte Granularzellschicht und immunhistochemisch FLG-Mangel) sowie der molekularbiologische Nachweis einer FLG-Variante ergeben die Diagnose. Meistens ist für die Diagnose das klinische Bild allein ausreichend.

Therapie

Bewährt hat sich eine rückfettende Basispflege; die verfügbaren Lipidbestandteile sind vielfältig. Sie enthalten Mischungen aus Ölen, Vaseline und Wasser, manchmal auch Zusätze wie Silikon oder Ceramide unter Beifügung amphiphiler Hilfsstoffe. Je nach Zusammensetzung überwiegt die Okklusionswirkung (Vaseline, Silikon) oder ein tatsächlicher Einbau von Lipiden in die äußeren Hautschichten (Ceramide). Oftmals werden auch die Prinzipien der rückfettenden Pflege und der hygroskopischen Eigenschaften kombiniert. Die hygroskopische Wirkung kann durch Zugabe von Urea, Glycerin, Propylenglykol, Honig oder Hyaluronsäure erzielt werden. Hygroskopisch attrahiertes Wasser erhöht die Geschmeidigkeit der Haut (aus tieferen epidermalen oder dermalen Hautschichten). Zur topischen Keratolyse bei Schuppung sind zusätzlich Alpha-Hydroxysäuren (z.B. Glycol-, Milch-, Mandel-Säure) einsetzbar; ihre Anwendung ist aber dem Spezialisten überlassen und muss mit großer Behutsamkeit und geringer Konzentrationen erfolgen, um Nebenwirkungen zu vermeiden (Irritation, Entzündung). Lokaltherapien, die den physiologisch niedrigen pH-Wert der Hautoberfläche begünstigen beziehungsweise andere, die die FLG-Expression stimulieren oder die Hautlipidzusammensetzung normalisieren, befinden sich in der Entwicklung. ☉

Literatur beim Verfasser

Univ. Prof. Dr. Matthias Schmuth

*Universitätsklinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie, Medizinische Universität Innsbruck*



Abb. 1: Fein lamelläre Schuppung, untere Extremität



Abb. 2: Fein lamelläre Schuppung (Großaufnahme)



Abb. 3: Hyperlinearität der Palmarfläche



Abb. 4: Keratosis pilaris

Psoriasis vulgaris

Biologika hochwirksam

Mit dem Einsatz hochwirksamer Biologika in der Behandlung der Psoriasis haben sich auch die Therapieziele verändert: Stellte lange Zeit eine 75-prozentige Verbesserung ein zufriedenstellendes Ergebnis dar, gibt man sich heute erst mit einer mindestens 90-prozentigen Verbesserung zufrieden.

Die Psoriasis ist eine genetisch determinierte, chronische, immunmedierte Erkrankung, die oft einen undulierenden Verlauf nimmt. Mit einer Prävalenz von circa zwei Prozent in der kaukasischen Bevölkerung stellt sie eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen dar. Das derzeit wichtigste Psoriasis-assoziierte Gen ist das HLA-Cw6-Molekül, das bei über 60 Prozent der Betroffenen zu finden ist.

Die Psoriasis kann in sehr unterschiedlichen Formen auftreten. Die bei weitem häufigste Variante (>85 Prozent) stellt die chronische Plaque-Psoriasis dar. Sie wird charakterisiert durch scharf begrenzte „ziegelrote“ Plaques, bedeckt von silbrig weißen, festhaftenden Schuppen an typischen Prädilektionsstellen wie Knien, Ellbogen, sakral oder auch an der Stirn-Haargrenze. Auch Nagelveränderungen treten häufig auf. Andere Erscheinungsformen beinhalten die Psoriasis guttata, die psoriatische Erythrodermie, Psoriasis inversa sowie pustulierende Varianten.

Komorbiditäten

Im letzten Jahrzehnt sind die häufig auftretenden Komorbiditäten der Psoriasis in den Fokus gerückt. So ist etwa die Psoriasis-Arthritis, die bei circa 20 bis 25 Prozent der Psoriasis-Patienten detektiert werden kann, gut bekannt. Viele der heute eingesetz-

ten Therapeutika zeigen hier eine ausgezeichnete Wirksamkeit – allen voran die TNF- α - und monoklonalen IL-17A-Blocker. Andere Komorbiditäten umfassen autoinflammatorische Erkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Uveitis etc. Bei mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis findet man zusätzlich eine deutliche Assoziation zum metabolischen Formenkreis. Die Inzidenzen von Arteriosklerose, Diabetes mellitus und Adipositas sind deutlich erhöht und somit auch von Folgeerscheinungen wie Myokardinfarkt beziehungsweise Schlaganfall. Zahlreiche rezente Studien haben gezeigt, dass eine adäquate systemische Therapie gewisse Folgeerscheinungen wie zum Beispiel die Arterienwand-Elastizität, die Intimadicke oder das Lipoprotein-Profil deutlich verbessern kann. Aufgrund dieser Erkenntnisse gilt die Devise: „Hit hard and early“, um einerseits den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, aber andererseits auch um Folgeschäden der systemischen Inflammation möglichst hintanzuhalten.

Neues Wissen zur Pathogenese

25 Prozent der Psoriasis-Patienten – das sind etwa 40.000 Patienten in Österreich – bedürfen aufgrund des Schweregrades der Krankheit einer systemischen Therapie. In den letzten beiden Jahrzehnten haben sich folgende Therapeutika etabliert:

Methotrexat, Fumarsäure-Ester, Acitretin (in eingeschränkter Art und Weise), Apremilast und Biologika.

Bis vor kurzem wurde angenommen, dass die zugrundeliegenden pathobiologischen Prozesse der Psoriasis nahezu ausschließlich durch TH1-Zellen vermittelt sind. Untermauert wurde diese Annahme durch die gute Wirksamkeit von TNF- α -Blockern bei der Behandlung der chronischen Plaque-Psoriasis. Anfang der 2000er revolutionierten TNF- α -Blocker zunächst die Behandlung der rheumatischen Arthritis und der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa). Rasch wurde auch die ausgezeichnete Effizienz bei der Psoriasis erkannt und es kam zu Zulassungen für Adalimumab, Etanercept und Infliximab (zuletzt auch für Certolizumab).

Neue Therapieansätze

Apremilast

Apremilast ist ein selektiver Phosphodiesterase-4-Hemmer, der oral verabreicht wird. Er hat eine immun-modulierende Wirkung und ist sowohl zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis als auch für Psoriasis-Arthritis zugelassen. Vorteilhaft ist das Nebenwirkungsprofil; es sind keine Organtoxizitäten bekannt und keine Laboruntersuchungen nötig. Anfänglich kann es bei circa 15 Prozent der Patienten zu intestinaler Symptomatik, hauptsächlich Diarrhoe, kommen. Sieben Prozent der Patienten berichten über Cephalaea. Im Hinblick auf die Effizienz sind Biologika allerdings Apremilast überlegen.

Biologika

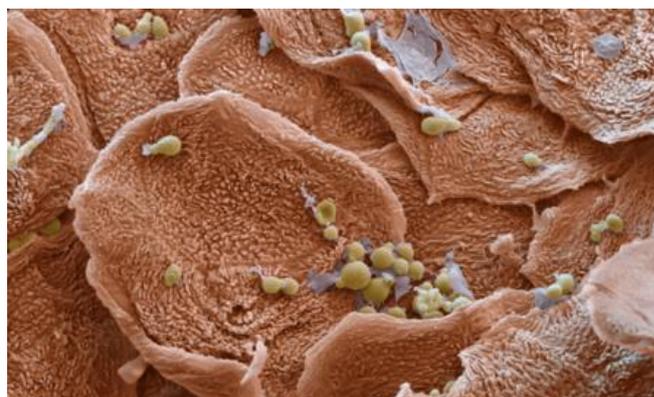
Die Einführung von Biologika in der Behandlung der Plaque-Psoriasis hat eine Revolution ausgelöst: Ihnen allen ist eine sehr hohe Wirksamkeit bei ausgezeichneter Verträglichkeit gemein. TNF- α -Blocker waren die ersten Therapeutika dieser neuen Ge-

neration von Medikamenten. Ursprünglich für chronisch entzündliche Darmerkrankungen und rheumatoide Arthritis zugelassen, wurden sie rasch auch zur Behandlung der Psoriasis und Psoriasis-Arthritis verwendet. Das erste Biologikum, das zur Behandlung der Psoriasis entwickelt wurde, war Ustekinumab (IL-12/-23p40-Blocker). Es richtet sich gegen die p40-Kette der beiden Heterodimere IL-12 und -23 und wurde „entworfen“, um die TH1-Immunantwort durch die Blockade von IL-12 zu hemmen. Heute weiß man, dass Ustekinumab nur über die Blockade von IL-23 wirksam ist. IL-23 ist wie auch IL-17 ein Schlüssel-Zytokin der TH-17-Zell-medierten Immunantwort. Daher ist es nicht verwunderlich, dass sich der Fokus in den letzten zehn Jahren auf diese beiden Moleküle verlagert hat. Aufgrund des sehr günstigen Nutzen-Risikoprofils wurde zunächst Ustekinumab oft als first-line biologische Therapie eingesetzt.

Dies hat sich mit der Ära der IL-17- und IL-23p19-Blocker völlig geändert. Aufgrund der hohen Effizienz dieser Moleküle bei gleichzeitig weiterhin ausgezeichneter Verträglichkeit werden diese Biologika nun bevorzugt zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt. Mit ihnen haben sich auch die Therapieziele verändert: Stellte lange Zeit eine 75-prozentige Verbesserung der Psoriasis ein zufriedenstellendes Ergebnis dar, gibt man sich heute erst mit einer mindestens (!) 90-prozentigen Verbesserung zufrieden. Oft kann sogar völlige Erscheinungsfreiheit erreicht werden.

IL-17-Blocker

Zurzeit sind drei IL-17-Blocker (Brodalumab, Ixekizumab, Secukinumab) zugelassen. Secukinumab und Ixekizumab sind monoklonale Antikörper, die sich gegen IL-17A richten, während Brodalumab einen Rezeptorblocker darstellt (Untereinheit A des IL-17-Rezeptors). Durch die Blockade des „Schlüssel-Zytokins“ IL-17 können bei circa 80 Prozent der Patienten PASI (Psoriasis Area and Severity Index)-Reduktionen von über 90 Prozent innerhalb von wenigen Wochen beziehungs- »





» weise bei über der Hälfte der Patienten vollständige Erscheinungsfreiheit erreicht werden. Hervorzuheben ist auch der rasche Wirkungseintritt: Innerhalb von nur knapp über zwei Wochen wird bei der Hälfte der Patienten eine 50-prozentige Verbesserung der Erkrankung erzielt. Nach etwas unterschiedlichen Initialphasen von ein bis drei Monaten werden die monoklonalen Antikörper subkutan alle vier Wochen verabreicht, Brodalumab dauerhaft alle zwei Wochen. Alle drei Präparate haben ein sehr vorteilhaftes Nutzen-Risikoprofil. Bei allgemein ausgezeichneter Verträglichkeit kann es zu einer leicht erhöhten Infektanfälligkeit kommen: Vor allem Candida-Infektionen werden gehäuft beobachtet (drei bis vier Prozent der Patienten), wobei es sich fast ausschließlich um unkomplizierte Verläufe handelt. Am häufigsten treten Mundsoor oder eine vaginale Candidose auf, die mit Lokaltherapien gut behandelt werden können.

IL-23p19-Blocker

Die neueste Errungenschaft in der Therapie der Psoriasis stellen die IL-23p19-Blocker (Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab) dar. Zwar ist der Wirkeintritt oft langsamer als bei IL-17-Blockern; der große Vorteil ist aber die sehr lang anhaltende Wirksamkeit und Konstanz. Risankizumab und Tildrakizumab werden alle 12 Wochen in Form einer subkutanen Injektion verabreicht, Guselkumab alle acht Wochen. Bei allen drei Präparaten wird die zweite Dosis schon nach vier Wochen verabreicht; danach werden die Regelintervalle eingehalten. Mit Guselkumab und Risankizumab werden hohe Erfolgsraten erzielt: Bei mehr als der Hälfte der Patienten kann Erscheinungsfreiheit erreicht werden. Die Effizienzzraten bei Tildrakizumab liegen et-

was darunter. Ein großer Vorteil dieser Substanzklasse ist auch das Nebenwirkungsprofil: Wenngleich IL-23p19-Blocker den IL-17-Blockern insgesamt sehr ähnlich sind, zeigen sie kein erhöhtes Risiko für Candida-Infektionen und chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

Zukunft

Längst ist kein Ende der Entwicklung verschieden wirksamer Therapeutika abzusehen. Exemplarisch sollen zwei Wirkstoffe in den Fokus gerückt werden. Bimekizumab ist ein neuer monoklonaler Antikörper, der gegen IL-17A und -F gerichtet ist. In einer Phase-2b-Studie (Dosisfindungsstudie) konnten überwältigende Effizienzzraten erzielt werden, die sogar über jenen der bisherigen Biologika lagen. Zum Vergleich: Bis zu 60 Prozent der Patienten zeigten sich nach 12 Wochen völlig erscheinungsfrei, bei Ixekizumab (zurzeit einer der potentesten Wirkstoffe) waren es in Phase-3-Studien rund 40 Prozent. Einen zweiten sehr interessanten Therapieansatz stellt die Blockade von IL-36 bei der Behandlung der Psoriasis pustulosa dar. Die Behandlung dieser Form der Psoriasis ist oft sehr schwierig, weil gängige Methoden nicht die gleiche Effizienz zeigen wie bei der chronischen Plaque-Psoriasis. Mit IL-36 als Angriffspunkt scheint man nun auch hier wirksame Medikamente entwickeln zu können, wie erste Versuche gezeigt haben. ☉

Literatur beim Verfasser

Dr. Leo Richter

Facharzt für Dermatologie, Wien



Aktinische Keratosen

Vorstufen des Plattenepithelkarzinoms

Wie häufig aktinische Keratosen tatsächlich zum Plattenepithelkarzinom der Haut transformieren, ist nach wie vor unklar. Aktinische Keratosen können auch spontan regredieren. Weil eine Unterscheidung allerdings nicht möglich ist, ist eine Therapie in den allermeisten Fällen indiziert.

Aktinische Keratosen sind Präkanzerosen und epitheliale Carcinomata in situ der Haut und entstehen, wenn atypische epidermale Keratinozyten mehr oder weniger unkontrolliert proliferieren. Klinisch finden sich meist rötliche, schuppene Plaques – vor allem an sonnenexponierten Stellen (Kopfbereich, Unterarme, Beine) bei hellhäutigen Menschen. Es gibt aber auch weitere klinische Varianten wie hypertrophe, atrophe oder pigmentierte aktinische Keratosen oder solche vom hyperkeratotischen Typ.

Die Risikofaktoren für die Entwicklung von aktinischen Keratosen sind gut bekannt: UV- und Röntgen-Strahlung, Sonnenexposition, Sonnenbrände, heller Hauttyp, männliches Geschlecht, Alter, geographische Lage führen bei meist älteren Menschen zu einer Akkumulation der Gendefekte in epidermalen Keratinozyten und zu der folgenden ungeordneten Proliferation. Eine systemische Immunsuppression, wie sie zum Beispiel bei Transplantatempfängern zu finden ist, könnte auch zum erhöhten Risiko beitragen. Außerdem sind seltene Gendefekte bekannt, die zu einer Störung der DNS-Reparatur führen wie zum Beispiel das Xeroderma pigmentosum, das Bloom-Syndrom oder das Rothmund-Thomson-Syndrom. Ein ätiologischer Zusammenhang der aktinischen Keratosen mit humanen Papillomaviren gilt derzeit als nicht gesichert.

Etwa 60 Prozent aller Plattenepithelkarzinome der Haut entstehen auf dem Boden von aktinischen Keratosen; wie oft akti-

nische Keratosen aber tatsächlich zum Plattenepithelkarzinom der Haut werden, ist noch immer nicht genau definiert. Man kann aber davon ausgehen, dass dies eher selten der Fall ist; groß angelegte Kohorten-Studien berichten von jährlichen Transformationsraten von 0,1 bis 20 Prozent. Viele aktinische Keratosen regredieren und verschwinden. Allerdings ist es bislang nicht möglich, diese aktinischen Keratosen von jenen zu unterscheiden, die zu Plattenepithelkarzinomen der Haut werden. Daher ist eine Therapie in den meisten Fällen indiziert.

Therapeutische Optionen

Zur Therapie von aktinischen Keratosen stehen heute viele Optionen zur Verfügung, deren Erfolg durch relativ große Studien und Metaanalysen gesichert wurde. Die Auswahl der richtigen Therapie, die zu einer möglichst schnellen Heilung mit nur minimalen, oftmals kosmetischen, Nebenwirkungen führt, ist nicht immer einfach und orientiert sich vor allem an der Anzahl und der Lokalisation der Läsionen sowie an der Präferenz der Patienten.

Kryotherapie: Kryotherapie ist vor allem für Patienten geeignet, die nur eine oder wenige Läsionen haben. Die Therapie dauert nur wenige Sekunden, jedoch kann es danach zu Rötung und Blasenbildung mit nachfolgender Krustenbildung kommen. Manchmal, vor allem bei dickeren aktinischen Keratosen, sind mehrere Behandlungen notwendig. Die Vorteile der Therapie:

sie ist schnell, überall verfügbar und die kosmetischen Ergebnisse sind meistens sehr gut. Nachteile sind, dass die Therapie etwas schmerzhaft ist, nur an wenigen Läsionen durchgeführt werden kann und natürlich jegliche Histologie fehlt. Daher sollte die Kryotherapie nur angewandt werden, wenn die klinische Diagnose sicher ist.

Andere „destruktive“ Verfahren: Chirurgische Methoden wie die tangentielle Shave-Exzision der verdächtigen Läsion oder Küretagen haben den Vorteil, dass eine histologische Begutachtung der Läsion möglich ist (und der chirurgischen Intervention folgen sollte). Oftmals sind aber die kosmetischen Ergebnisse nicht optimal und das Verfahren ist meist Zeit- und Ressourcen-intensiver als andere therapeutische Optionen. Die Dermabrasion ist eine weitere Methode, die vor allem bei multiplen Läsionen aber eher selten angewandt wird. Meist ist das Verfahren sehr schmerzhaft und nur unter einer adäquaten Anästhesie durchführbar.

Topisches Fluorouracil: Der Wirkstoff führt zu einer Störung der DNS-Synthese und somit zum Zelluntergang. Er kann zusammen mit der die Hyperkeratosen auflösenden Salizylsäure gemischt werden (in Europa kommerziell erhältlich). Bei einmal täglicher Anwendung dauert die Therapie vier bis maximal 12 Wochen. Die behandelte Haut wird zunächst rot, es können Blasen entstehen und im weiteren Verlauf auch Hautnekrosen mit oft beachtlichen umgebenden Entzündungen. Bei schwereren Nebenwirkungen kann die Häufigkeit der Applikation auch verringert werden (etwa auf dreimal wöchentlich).

Topisches Imiquimod: Der Wirkstoff reguliert über den Toll-like-Rezeptor die Zytokinproduktion und Immunabwehr. Es sind verschiedene Formulierungen mit ähnlicher Effektivität erhältlich. Durch die starke Immunreaktion kommt es auch bei Imiquimod zu Rötungen, Blasen, Krusten und Ulzerationen bei vielen Patienten, die unter Umständen sogar als „erwünschte“ Nebenwirkungen gesehen werden, da sie wahrscheinlich in Proportion zu der gegen die atypischen Zellen gerichteten Immunantwort stehen. Bei manchen Patienten kommt es auch zu systemischen Nebenwirkungen wie Fieber oder Myalgien.

Photodynamische Therapie: Bei der Photodynamischen Therapie (PDT) werden die aktinischen Keratosen zuerst mit einer lichtaktivierbaren Substanz (Photosensibilisator) behandelt. Nach der Inkubationsperiode werden diese Areale entweder mit künstlichem Licht oder Sonnen-/Tageslicht bestrahlt. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung des Photosensibilisators und zu Rötungen, Ödem, Vesikeln und später auch zur Krustenbildung. Die meisten Patienten klagen über Schmerzen während der Bestrahlung mit künstlichem Licht. Diese Schmerzen könnten aber nach einer rezenten Studie, in der 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) und blaues Licht verwendet wurden, vermindert werden, wenn die Bestrahlung gleich nach der Applikation des Photosensibilisators erfolgt, anstatt nach der üblichen Wartezeit (Kaw U et al.).

Anzumerken ist, dass sich der Erfolg der Therapie bei dieser Studie mit dem Zeitpunkt der Bestrahlung nicht veränderte, aber frühere Studien sehr wohl über besser Erfolge bei längeren Inkubationszeiten berichtet haben (hier aber mit rotem Licht und einem ALA-patch) (Hauschild et al.).

Topisches Diclofenac: Der Wirkmechanismus des bekannten nicht-steroidalen Antirheumatikums in seiner topischen Form ist noch immer unklar und auch die Wirkung scheint den anderen Substanzen etwas unterlegen. Nichtsdestotrotz wird die Substanz in Österreich noch immer gerne verschrieben und führt bei einigen Patienten zu einer Verbesserung des Zustandes. Die Nebenwirkungen sind jenen der anderen beschriebenen topischen Substanzen ähnlich, aber oft nicht stark ausgeprägt.

Ingenolmebutat: Die Substanz, die bei ausgedehnten aktinischen Keratosen eingesetzt wurde, hat aufgrund eines möglichen Risikos einer erhöhten Entstehung von Plattenepithelkarzinomen laut der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in der EU die Zulassung verloren und ist nicht mehr erhältlich.

Außerdem stehen noch weitere Therapien wie Retinoide, chemische Peelings, Laserablationen und verschiedene Kombinations- und sequentielle Therapien zur Verfügung.

So herausfordernd die Auswahl der richtigen Therapie für den jeweiligen Patienten auch ist, gibt es eine Vielzahl an Studien, die verschiedene Therapieoptionen miteinander vergleichen. Hier sei auf zwei kürzlich erschienene Studien hingewiesen.

Eine große Netzwerk-Metaanalyse hat 32 randomisierte Studien analysiert und zeigt, dass die Therapie mit topischem Fluorouracil (5%) den anderen Therapieoptionen überlegen war, wenn es um die „complete patient clearance“ – also das Nicht-Vorhandensein von aktinischen Keratosen – geht. Es folgten der Reihe nach Fluorouracil (0,5%), ALA-PDT, Imiquimod, Ingenolmebutat, MAL-PDT, Kryotherapie, topisches Diclofenac und Placebo (Gupta et al.).

Ein Teil dieser Resultate wurde auch in einer multizentrischen randomisierten prospektiven Studie bestätigt, wobei auch hier topisches Fluorouracil (5%) die größte Heilungschance erreichte (nach 12 Monaten waren 74,7 Prozent der Patienten ohne aktinische Keratosen (95% CI 66,8-81,0). Es folgten Imiquimod (5%), MAL-PDT und Ingenolmebutat. Die Nebenwirkungsraten waren bei allen Therapien ähnlich (Jansen MHE et al.). ☉

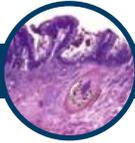
Literatur bei den Verfassern

Dr. Martina Sanlorenzo, PhD

Institut für Krebsforschung, Medizinische Universität Wien

OA Priv. Doz. Dr. Igor Vujic

Dermatologie, Klinik Landstraße, Wien

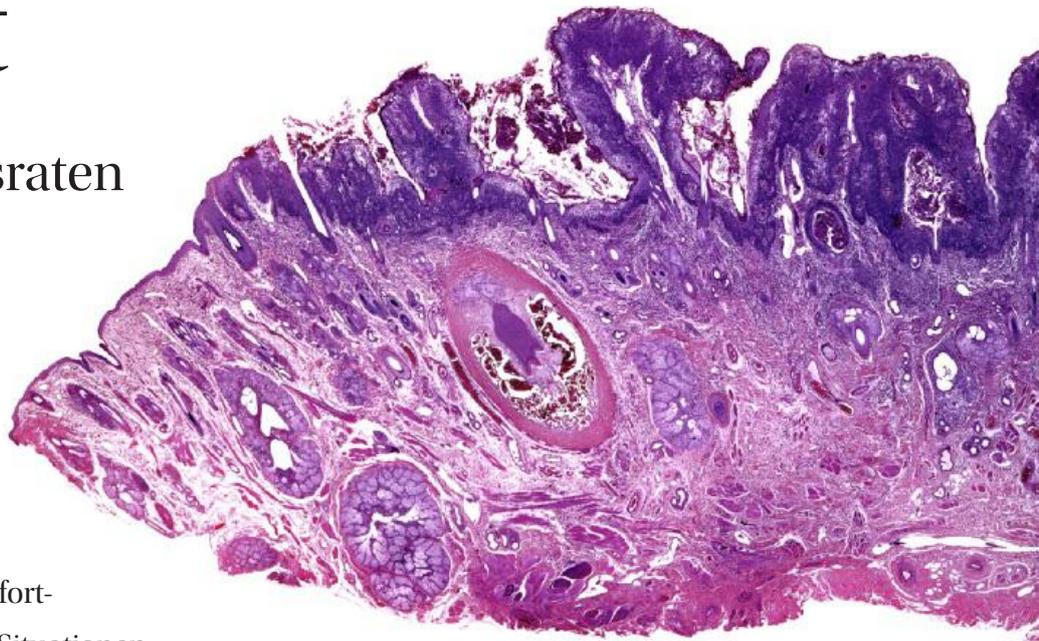


Plattenepithelkarzinom der Haut

Exzellente Heilungsraten

Trotz der guten Prognose der Plattenepithelkarzinome und der exzellenten Heilungsraten durch chirurgische Maßnahmen kommt es bei einem kleinen Teil der Patienten zu lokal fortgeschrittenen und metastasierten Situationen.

Hier stehen nun hochwirksame Systemtherapien mit Checkpoint-Inhibitoren zur Verfügung.



Das Plattenepithelkarzinom der Haut ist der zweithäufigste Hauttumor nach dem Basalzellkarzinom. Etwa ein Fünftel aller nicht-melanozytären Hauttumore sind Plattenepithelkarzinome. Genaue epidemiologische Zahlen zur Inzidenz liegen nicht vor. Einerseits werden Plattenepithelkarzinome in den Krebsregistern nicht immer systematisch getrennt von Basalzellkarzinomen eingegeben, andererseits werden die oft im niedergelassenen Bereich behandelten Plattenepithelkarzinome wahrscheinlich nicht flächendeckend gemeldet. Insgesamt zeigen sich weltweit jedoch steigende Zahlen in der Inzidenz. Die derzeit vorliegenden Inzidenzraten schwanken zwischen 20/100.000 Einwohnern pro Jahr in Norwegen und bis zu 497/100.000 in den Südstaaten der USA.¹

Ätiologie

Einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms ist die chronische UV-Exposition, vor allem

mit UVB. Dies wird auch durch das vorwiegende Auftreten an den sonnenlichtexponierten Arealen der Haut wie Gesicht, Capillitium und Armen und dem steigenden Risiko mit zunehmendem Alter verdeutlicht. So schloss die WHO 2009 UV-Strahlung in die Gruppe 1 der etablierten Karzinogene ein. In Deutschland wird bei entsprechender beruflicher Exposition das durch UV-Strahlung verursachte Plattenepithelkarzinom als Berufskrankheit gewertet.^{2,3}

Weitere exogene Risikofaktoren sind chemische Karzinogene wie Arsen und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Auch genetische und immunologische Prädisposition spielen eine wesentliche Rolle in der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen.² Vor allem immunsupprimierte Patienten haben ein signifikant höheres Risiko nicht-melanozytäre Hauttumore zu entwickeln. Hierzu zählen vor allem organtransplantierte Patienten, Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung wie chronisch lymphatischer Leukämie, aber auch HIV. So ist das

Risiko für Plattenepithelkarzinome bei organtransplantierten Patienten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung etwa 65-fach erhöht und die Inzidenz steigt etwa 20 Jahre nach erfolgter Transplantation auf 40 bis 60 Prozent. Außerdem zeigen Plattenepithelkarzinome unter Immunsuppression ein aggressiveres Wachstumsverhalten mit höherem Risiko für Lokalrezidive und Metastasierung.⁴

Prävention

An erster Stelle der Primärprävention steht der adäquate Sonnenschutz. Eine Kombination aus der Applikation von geeigneten Sonnenschutzmitteln, geeignetem textilem Schutz und Meiden von starker UV-Exposition sollte hier empfohlen werden.⁵ Im Rahmen der Sekundärprävention sollten Vorläuferläsionen (aktinische Keratosen, Morbus Bowen) von invasiven Plattenepithelkarzinomen rechtzeitig erkannt und behandelt werden.

Nicotinamid stellt eine zusätzliche Option der Primär- und Sekundärprävention bei Hochrisikopatienten dar. Es hat sich gezeigt, dass Nicotinamid in einer Dosis von 500mg zweimal täglich bei Patienten mit nicht-melanozytären Hauttumoren in der Anamnese das Risiko neuer Plattenepithelkarzinome nach 12 Monaten im Vergleich mit dem Placeboarm um 30 Prozent senken konnte. Die Nebenwirkungsrate war niedrig. Der präventive Effekt hielt allerdings nur während der Therapie an.⁶ Weitere Möglichkeiten zur Chemoprävention sind Retinoide (Acitretin und Isotretinoin) und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), die ebenfalls eine Reduktion des Auftretens von Plattenepithelkarzinomen zeigen konnten. Hier stellen jedoch Nebenwirkungsraten und potentielle Kontraindikationen einen limitierenden Faktor dar.¹

Operative Therapie

Die Therapie der ersten Wahl für das Plattenepithelkarzinom ist die vollständige Exzision mit histopathologischer Kontrolle der Schnittländer, wodurch eine gute Tumorkontrolle mit Heilungsraten von bis zu 95 Prozent erreicht werden kann. Für die vor allem in den USA verbreitete Methode der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie (Mohs surgery, 3D-Histologie) konnte in vergleichenden Studien zur Rezidivrate kein klarer Vorteil nachgewiesen werden. Bei sehr superfiziell gelegenen Plattenepithelkarzinomen wird in der aktuellen deutschen Leitlinie ergänzend die oberflächliche, horizontale Shave-Exzision mit konventioneller Histologie als Therapiemöglichkeit angeführt.^{2,7}

Zum Nutzen einer Sentinellymphknotenbiopsie gibt es insgesamt wenig Daten, die eine klare Empfehlung aussprechen. Die Durchführung muss hier auf ausgewählte Patientengruppen

beschränkt bleiben (z.B. Hoch-Risiko-Plattenepithelkarzinome, sehr junge Patienten, klar definierter Lymphabfluss). Keinen Beleg gibt es für den Nutzen einer elektiven Lymphknotendisektion in Bezug auf krankheitsspezifische Überleben und Gesamtüberleben. Eine therapeutische Lymphknotendisektion wird bei klinisch oder histologisch gesicherten Metastasen empfohlen, wobei hier eine bessere lokale Tumorkontrolle erwartet werden kann. Der Eingriff hat allerdings keinen Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben und Gesamtüberleben.^{2,7} Da es sich beim überwiegenden Teil der betroffenen Patienten um betagte und hochbetagte Patienten handelt, sollte nicht-operative Therapiemodalitäten beim Fehlen der allgemeinen und lokalen Operabilität der Vorzug gegeben werden.²

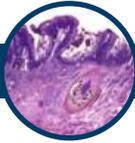
Strahlentherapie und Systemtherapien

Die postoperative Strahlentherapie sollte nach R1- oder R2-Resektion sowie nach knapper Resektion (<2mm) ohne der Möglichkeit einer Nachresektion angeboten werden. Bei Vorliegen einer ausgedehnten Lymphknotenmetastasierung (>1 befallener Lymphknoten, Lymphknotenmetastase >3 cm, Kapseldurchbruch) ist eine postoperative Strahlentherapie obligat, da damit nicht nur die Rate von Lokalrezidiven, sondern auch das krankheitsspezifische Überleben und das Gesamtüberleben verbessert werden können. Ob sich diese Empfehlungen im Lichte der neuen anti-PD1-Antikörper-basierten Systemtherapien halten können, ist aktuell Gegenstand klinischer Prüfungen.

Trotz der guten Prognose der Plattenepithelkarzinome und der exzellenten Heilungsraten durch chirurgische Maßnahmen, gibt es einen kleinen Prozentsatz von Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes, inoperables oder ein metastasierendes Plattenepithelkarzinom entwickeln. Die Metastasierungsraten werden in der Literatur mit 1,9 bis 2,6 Prozent angegeben. In 85 Prozent der Fälle erfolgt die Metastasierung in lokoregionäre Lymphknoten; viszerale Metastasen sind insgesamt selten. Die Zehn-Jahres-Überlebensraten ohne Therapie sind mit 20 Prozent für lokoregionäre und zehn Prozent für viszerale Metastasen schlecht. Bis vor kurzem gab es keine empfohlene, standardisierte Systemtherapie für das fortgeschrittene Plattenepithelkarzinom; die Anzahl von randomisierten, kontrollierten Studien war gering. »



Abb. 1: Plattenepithelkarzinome der Haut in typischer Lokalisation



» Neben der Strahlentherapie in Kombination mit konventioneller Chemotherapie wurden vor allem zielgerichtete Therapien gegen EGFR verwendet.⁸

Durch die Zulassung des anti-PD1-Antikörpers Cemiplimab im Jahr 2019 zur Behandlung des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms hat sich die Therapielandschaft verändert. Mit diesem Antikörper wird bei einer Ansprechrate von 44 bis 50 Prozent auch eine beachtliche Dauer des Ansprechens (Median bislang nicht erreicht, über 24 Monate) erreicht.⁹ In aktuellen Studien wird derzeit der adjuvante Einsatz von anti-PD1-Antikörpern (Cemiplimab, Pembrolizumab) untersucht. Für die besonders betroffene Gruppe der Patienten mit Organtransplantation kommt diese Therapie allerdings nicht oder nur sehr eingeschränkt in Frage.

Nachsorge

Die Nachsorge sollte risikoadaptiert durchgeführt werden; im Mittelpunkt steht das frühe Erkennen von Rezidiven und Zweitumoren. Da circa 80 Prozent der Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärdiagnose auftreten, wird für diesen Zeit-

raum eine intensivierete Nachsorge befürwortet. Diese trifft vor allem auf Patienten mit hohem Rezidivrisiko und auf Patienten mit Immunsuppression, Organtransplantation und Mehrfachtumoren zu. Hier werden klinische Untersuchungen in den Jahren 1 und 2 vierteljährlich mit Sonografie der regionären Lymphknoten, in den Jahren 3 bis 5 halbjährlich und danach einmal jährlich empfohlen. Bei Tumoren mit niedrigem Metastasierungsrisiko werden in den Jahren 1 und 2 halbjährliche klinische Untersuchungen, danach einmal jährlich klinische Untersuchungen empfohlen.² ©

Dr. Antonia Tschachler, Priv.-Doz. Dr. Christine Hafner

Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Universitätsklinikum St. Pölten, Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

Literatur

¹⁾ Stratigos AJ et al; *Eur J Cancer* 128: 60-82. ²⁾ Leiter U et al; *JDDG* 18(4): 400-413. ³⁾ Xiang F et al; *JAMA Derm* 150(10): 1063-1071. ⁴⁾ Euvrard S et al; *N Engl J Med* 348(17): 1681-1691. ⁵⁾ Rocholl M et al; *J Occup Health* 62(1): e12083. ⁶⁾ Chen AC et al; *N Engl J Med* 373(17): 1618-1626. ⁷⁾ Stratigos AJ et al; *Eur J Cancer* 128: 83-102. ⁸⁾ Hillen U et al; *Eur J Cancer* 96: 34-43. ⁹⁾ Migden MR et al; *Lancet Oncol* 21(2): 294-305.



Melanom der Haut

Aktuelle Standards und neue Entwicklungen

In vielen Bereichen der Diagnostik und Therapie des Melanoms haben sich in den letzten zehn Jahren fundamentale Änderungen ergeben, die einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose der Erkrankung haben.

Das Melanom ist der häufigste hoch maligne Hauttumor. Die Inzidenz des invasiven Melanoms liegt in Österreich nach den von Monshi et al. 2011 erhobenen Daten bei 25/100.000. Rechnet man die in-situ diagnostizierten Melanome hinzu, steigt die Inzidenz auf 39/100.000. Dies liegt deutlich über den Zahlen laut Statistik Austria, welche durch die rein spitalsbasierte Datenerfassung die tatsächliche Zahl systematisch unterschätzt.

Diagnostik

Der aktuelle Standard in der Diagnostik ist die klinische Kontrolle durch den Facharzt für Dermatologie in Kombination mit der Auflichtmikroskopie, welche die diagnostische Performance deutlich verbessert. Für Patienten mit multiplen atypischen Nävi gibt es zusätzlich die Möglichkeit einer digital dokumentierten Auflichtmikroskopie, die einen Vergleich von einzelnen Läsionen im zeitlichen Verlauf erlaubt. Beide Methoden sind gut etabliert und tragen dazu bei, dass in Österreich mehr als die Hälfte aller Melanome mit einer Tumordicke von unter 1mm diagnostiziert werden. In den letzten Jahren wurde an den meisten Spezialabteilungen in Österreich auch die intravitale

konfokale Lasermikroskopie etabliert. Sie ist aufgrund des größeren zeitlichen Aufwandes zwar nicht zum Screening geeignet, bietet jedoch bei schwierig zu differenzierenden Läsionen die Möglichkeit einer intravitralen Bildgebung, die hinsichtlich der Genauigkeit einem histologischen Präparat nahekommt.

Operative Therapie

Bei Verdacht auf ein Melanom sollte, wo immer möglich, der gesamte Tumor primär exzidiert werden, um dem Pathologen auch die Beurteilung der Gesamtarchitektur der Läsion zu erlauben. Bei bestätigter Diagnose wird bei Melanomen bis 2mm Tumordicke eine lokale Nachexzision mit 1cm Sicherheitsabstand, bei über 2mm Tumordicke mit 2cm nach jeder Seite empfohlen. Bei in-situ-Tumoren empfiehlt die Mehrheit der Guidelines einen Sicherheitsabstand von 0,5cm. Bei Tumoren über 1mm beziehungsweise bei Patienten unter 40 Jahren oder mit zusätzlichen histologischen Risikofaktoren wie Ulzeration oder > 1 Mitose/mm² auch schon ab 0,8mm



soll eine Sentinel-Node-Biopsie (SLNB) durchgeführt werden. Dadurch ist ein exakteres Staging des Patienten möglich. Eine komplettierende Lymphknotenexstirpation wird heute bei einem positiven SLNB nicht mehr empfohlen, da dies keinen Überlebensvorteil bringt. Die komplette Lymphadenektomie ist nur noch bei klinisch oder radiologisch diagnostizierter, lokoregionärer Lymphknotenmetastasierung angezeigt. Bei Vorliegen von Fernmetastasen wird ein chirurgisches Vorgehen bei singulären Metastasen oder isoliertem Befall eines resektablen Organbereiches empfohlen. Dies sollte aber immer eingebettet in ein therapeutisches Gesamtkonzept mit einer medikamentösen Therapie erfolgen, da bei rein operativem Vorgehen nach zwei Jahren nur etwa 15 Prozent der Patienten rezidivfrei sind.

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie des Melanoms stützt sich heute auf die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren und auf die molekular gezielte Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren bei Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation im Tumor. Daneben steht auch noch die intraläsionale Therapie mit dem onkolytischen Herpes-Simplex-Virus Talimogen laherparepvec für Patienten mit oberflächlicher Metastasierung zur Verfügung.

Checkpoint-Inhibitoren sind monoklonale Antikörper, die hemmende Co-Rezeptoren auf T-Lymphozyten – sogenannte „immune checkpoints“, deren natürliche Aufgabe die Dämpfung der T-Zell-Aktivierung ist – inaktivieren. Die wichtigste Rolle spielen hier Antikörper gegen den PD-1 (Programmed-death-1)-Rezeptor – ein Immun-Checkpoint, der vor allem in der Effektor-Phase von Bedeutung ist und dessen Liganden PD-L1 und PD-L2 auf Immunzellen, aber auch auf der Oberfläche von Tumorzellen exprimiert werden. Die schon länger zugelassenen Antikörper gegen den CTLA-4 (Cytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen 4)-Rezeptor, der vor allem in der frühen Phase einer Immunantwort hemmend wirkt, werden heute überwiegend in Kombination mit PD-1-Antikörpern beziehungsweise als Monotherapie nur noch in der Zweitlinie nach Versagen einer PD-1-Therapie eingesetzt.

Die molekular gezielte Therapie stützt sich auf eine genetische Diagnostik von Treibermutationen am Tumormaterial. Heute werden nach den jeweiligen Treibermutationen Melanome mit BRAF, NRAS, NF-1 oder keiner der drei Mutationen unterschieden. Zusätzlich treten bei Schleimhautmelanomen gehäuft cKIT-Mutationen auf. Derzeit stehen allerdings nur für Patienten mit einer BRAF-Mutation zugelassene Therapeutika

zur Verfügung. Die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib, Dabrafenib und Encorafenib binden speziell an das mutierte BRAF-Protein, wodurch sie eine Selektivität für Tumorzellen aufweisen, die diese Mutation tragen. Da eine Resistenzbildung unter einer Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren meist zu einer neuerlichen Aktivierung des MAP-Kinase-Signalwegs führt, werden BRAF-Inhibitoren heute gemeinsam mit Inhibitoren der MEK-Kinase, die unterhalb von BRAF im Signalweg liegt, eingesetzt. Durch die doppelte Signalweghemmung kommt es zu einem erhöhten und längeren Therapieansprechen.

Beide oben erwähnten, modernen Therapiemöglichkeiten können heute sowohl im adjuvanten als auch im metastasierten Setting eingesetzt werden.

Adjuvante Therapie

Die über Jahrzehnte verwendete adjuvante Therapie mit Interferon- α wurde zuletzt aufgrund ihrer marginalen Wirksamkeit allenfalls noch bei Patienten mit ulzeriertem Primärtumor hoher Dicke eingesetzt. Aufgrund der geringen Nachfrage wurde der Vertrieb von Interferon- α in Österreich jedoch rezent eingestellt, sodass nur noch eine „off-label“-Anwendung eines pegylierten Interferon-Präparates möglich wäre.

Nach lokoregionärer Metastasierung stehen heute aber sowohl die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab als auch die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination Dabrafenib/Trametinib zur adjuvanten Therapie zur Verfügung. Nach zwölf Monaten Therapie zeigte sich für beide Therapiearten eine relativ vergleichbare Reduktion des Rezidivrisikos von circa 50 Prozent. Für Nivolumab besteht zusätzlich auch die Zulassung nach einer kompletten Resektion von Fernmetastasen. In einer rezenten Studie der deutschen dermatoonkologischen Studiengruppe DECOG konnte jedoch gezeigt werden, dass nach einer Entfernung von Fernmetastasen die Kombination aus Nivolumab und dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab die höchste Effektivität aufwies. In der dreiarmligen Immuned-Studie waren im Beobachtungsarm nach zwei Jahren nur noch 14 Prozent der Patienten rezidivfrei, unter Nivolumab stieg dieser Wert auf 42 Prozent, unter der kombinierten Immuntherapie sogar auf 72 Prozent. Allerdings wiesen die Patienten im Kombinationsarm auch eine deutlich höhere Rate an schweren immunvermittelten Nebenwirkungen auf. Derzeit wird auch der Einsatz von PD-1-Antikörpern und in naher Zukunft auch von BRAF/MEK-Inhibitoren bei Patienten mit Primärtumoren im AJCC-Stadium IIB und IIC, die ein Rezidivrisiko ähnlich mancher Stadien nach lokoregionärer Metastasierung aufweisen, in klinischen Studien getestet. »



» Neo-adjuvante Therapie

Das Vorliegen von effektiven Therapien hat auch beim Melanom das Interesse an einem neo-adjuvanten Einsatz geweckt. In Studien an bislang limitierten Patientenzahlen konnte vor allem für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab bei Patienten mit klinisch-radiologisch diagnostizierter lokoregionärer Lymphknotenmetastasierung eine hohe Rate an pathologischer kompletter Remission im OP-Präparat, die wiederum mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens verbunden war, gezeigt werden. Aktuell erfolgt in Studien der Vergleich zwischen primärer OP, gefolgt von einer adjuvanten Therapie zur präoperativen, neo-adjuvanten Therapie.

Therapie des inoperabel metastasierten Melanoms

Checkpoint-Inhibitoren

Aktuell sind zur Therapie des inoperabel metastasierten Melanoms die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab zugelassen. Die PD-1-Antikörper wurden in der Erstlinientherapie sowohl im Vergleich zur Chemotherapie als auch gegenüber dem zuerst zugelassenen CTLA-4-Antikörper Ipilimumab getestet und zeigten sich sowohl hinsichtlich des progressionsfreien als auch des Gesamt-Überlebens deutlich überlegen. Aktuelle Daten zeigen für beide Antikörper nahezu idente Fünf-Jahres-Überlebensraten von 44 Prozent (Nivolumab) beziehungsweise 43,2 Prozent (Pembrolizumab). Zum Vergleich lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate in Studien zur Chemotherapie beim metastasierten Melanom bei circa 3 bis 5 Prozent.

Auch im inoperabel metastasierten Setting zeigt sich, dass die Kombination aus dem PD-1-Antikörper Nivolumab und dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab mit einem Fünf-Jahres-Überleben von 52 Prozent die höchste Effektivität in der Erstlinientherapie aufweist. Vor allem bei Patienten mit asymptomatischer zerebraler Metastasierung konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass die kombinierte Immuntherapie bei bis zu 25 Prozent der Patienten zu einer kompletten Remission der zerebralen Metastasen führt und damit als Therapiestandard für diese Patientengruppe betrachtet werden muss. Allerdings ist auch hier die kombinierte Immuntherapie mit einer deutlich höheren Rate an immunvermittelten Nebenwirkungen verbunden.

BRAF/MEK-Inhibitoren

Drei BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen – Vemurafenib + Cobimetinib (VC), Dabrafenib + Trametinib (DT) und Encorafenib + Binimetinib (EB) sind heute zur Therapie des metastasierten Melanoms zugelassen. Rezent publizierte Langzeitdaten für die Kombinationen VC und DT zeigen, dass in der Erstlinienthera-



pie nach fünf Jahren das Gesamtüberleben bei 30 beziehungsweise 34 Prozent lag. Für EB liegen derzeit noch keine Fünf-Jahres-Daten vor; die Vier-Jahres-Daten würden eine etwas höhere Aktivität vermuten lassen, jedoch sind die Patientenpopulationen in den jeweiligen Zulassungsstudien etwas unterschiedlich. Mangels eines direkten Vergleiches der drei Kombinationen werden oft spezifische Nebenwirkungen wie eine Phototoxizität unter VC beziehungsweise Pyrexien unter DT, die beide unter EB nicht vorkommen, als Argumente für eine Therapieentscheidung herangezogen.

Therapiesequenz

Aufgrund der deutlich höheren Überlebensraten unter einer Erstlinientherapie mit PD-1-Antikörpern beziehungsweise der Kombination aus CTLA-4- und PD-1-Antikörper werden diese in aktuellen Guidelines, unabhängig vom Mutationsstatus, als Erstlinientherapie empfohlen. Die Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren soll bei Vorliegen einer BRAF-Mutation als zweite Therapielinie angewendet werden. Derzeit liegen noch keine ausreichenden Daten vor, die eine exakte Einschätzung erlauben, wie sich eine vorhergehende adjuvante Therapie auf diese Empfehlungen auswirkt.

In klinischen Studien beim inoperabel metastasierten Melanom werden vor allem neue Kombinationstherapien evaluiert, wobei fast immer PD-1- oder PD-L1-Antikörper als Basis der Kombination dienen. Kombinationspartner sind dabei unter anderem BRAF/MEK-Inhibitoren, das onkolytische Virus Talimogen laherparepvec, Antikörper gegen den Immuncheckpoint LAG-3, das durch Pegylierung modifizierte IL2-Molekül Bempegaldesleukin, Toll-Like-Rezeptor-Agonisten oder Multi-Kinase-Inhibitoren. Es ist daher davon auszugehen, dass auch die nächsten Jahre neue Therapieoptionen für Patienten mit Melanom bringen werden. ☉

Literatur beim Verfasser

Univ. Prof. Dr. Christoph Höller

Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien



Herpes zoster

Häufig Komplikationen

Bei H. zoster kommt es, besonders bei Immundefizienz, häufig zu Komplikationen. Vor allem die postherpetische Neuralgie ist oft trotz multimodaler Medikation äußerst therapierefraktär. Wichtig sind der rasche Einsatz antiviraler Nukleosidanaloga sowie eine konsequente Schmerz- und Lokaltherapie.

Herpes zoster, eine akute neurokutane Erkrankung, wird durch das Varizella-Zoster-Virus (VZV) verursacht. Die meist in der Kindheit auftretende aerogene Erstinfektion verursacht Varizellen. Dabei gelangen die Viren aus den Hautbläschen über afferente Nervenbahnen zu den sensorischen Hirn- und Spinalnervenganglien, wo sie zwar lebenslang persistieren, aber durch spezifische T-Lymphozyten an der Reaktivierung gehindert werden. Eine Kompromittierung derselben ermöglicht die VZV-Replikation mit einer schmerzhaften Ganglionitis. Verantwortlich dafür sind meist die Immunseneszenz bei Älteren, krankheitsbedingte oder therapeutische Immunsuppression und Stress. Nun deszendiert VZV entlang des ursprünglichen Weges über einzelne sensorische Nerven zurück in die Haut und verursacht H. zoster. Damit ist H. zoster die Zweiterkrankung nach meist jahre- bis jahrzehntelanger Latenz. Infektiosität besteht zunehmend vom Stadium der Maculae an und endet mit der Verkrustung. Eine Ansteckung erfolgt durch Schmierinfektion oder die aerogene Route.

Epidemiologie

Die Inzidenz von H. zoster über alle Lebensalter beträgt circa vier Fälle pro 1.000 Einwohner und Jahr. Kinder sind sehr selten betroffen; bedingt durch die Immunseneszenz kommt es ab dem 50. Lebensjahr zu einer starken Zunahme der Fälle. Die Inzidenz steigt dann mit jedem Lebensjahrzehnt weiter an, sodass circa 50 Prozent aller Fälle nach dem 60. Lebensjahr auftreten.

Klinik

Der streng halbseitige H. zoster findet sich meist thorakal, gefolgt von der Lumbalregion, dem Kopf-, Halsbereich und der Sakralregion. Im hohen Lebensalter tritt er häufig im Gebiet des Nervus trigeminus auf (v.a. V1 – N. ophthalmicus). Die Deszension der reaktivierten VZV entlang einzelner sensorischer Nerven begründet die charakteristische Anordnung in Dermatomen (radikulär-segmentale Haut-Innervation). Bei Befall eines Hautsegmentes spricht man von Zoster segmentalis, bei zwei oder mehr benachbarten Segmenten von Zoster multiplex unilateralis. Im betroffenen Segment sind mehrere polyzyklisch begrenzte Erytheme bandartig angeordnet, in denen in rascher Folge gruppierte Papeln, Bläschen und schließlich Krusten entstehen. Die Effloreszenzen innerhalb eines einzelnen Krankheitsherdes sind monomorph (z.B. nur Vesikel). Innerhalb eines Dermatoms liegen die ältesten Krankheitsherde dorsal, die jüngsten ventral (Sukzessentwicklung). Ohne Therapie dauert die Abheilung vier bis sechs Wochen.

Bei H. zoster im Gesicht (V1) kommt es oft zur Mitbeteiligung des Auges, was meist von Läsionen an der Nasenspitze begleitet ist, weil der Ramus nasociliaris des N. ophthalmicus diese Stelle sensibel versorgt. Ein disseminierter (generalisierter) H. zoster liegt bei mehr als 10 bis 20 aberrierenden Bläschen vor. Zoster disseminatus tritt in der Regel bei Immunsupprimierten auf und ist oft von schlechtem Allgemeinzustand und Fieber begleitet.

Diagnose

Die Diagnose wird klinisch gestellt. Die hochspezifische Polymerase-Kettenreaktion mit einer Sensitivität von >95 Prozent dient in unklaren Fällen dem Nachweis der VZV-DNA u.a. aus Hautläsionen, Blut und Liquor. Differentialdiagnostisch ist an *H. simplex* zu denken, wenn dieser großflächig ist. Allerdings besteht beim *H. simplex* ein polymorphes Bild (unterschiedliche Effloreszenzen innerhalb des Herdes) und er zeigt Rezidivneigung. Eine Verwechslung mit dem Erysipel ist vor allem im Gesicht und im prävesikulösen Anfangsstadium möglich. In diesem Stadium ist auch eine akute Kontaktdermatitis zu erwägen. Multiple Arthropodenreaktionen sind häufig gruppiert und können eine vesikulöse Note haben, jucken jedoch im typischen Fall. Besonders vor dem 50. Lebensjahr sollte an eine mitverantwortliche Immundefizienz gedacht werden.

Komplikationen

Bei *H. zoster* kommt es häufig zu Komplikationen – vor allem bei Immundefizienz, u.a. der Immunseneszenz alter Patienten (50 Prozent der >60-Jährigen). Bei Immundefizienz verlaufen Komplikationen auch schwerer. Hervorzuheben sind hämato-onkologische Erkrankungen und HIV-Infektion (bei beiden kann *H. zoster* der erste Hinweis für die Erkrankung sein), ferner Knochenmarks-, oder Organtransplantation, immunsuppressive Therapien, Autoimmunerkrankungen (z.B. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematoses) und TNF-alpha-Blockade. Komplikationen können im Akutstadium des *H. zoster* sowie nach Abheilung auftreten und die Haut selbst, das zentrale und periphere Nervensystem, das Auge und innere Organe betreffen. An der Haut kann es etwa im Akutstadium zu bakteriellen Sekundärinfektionen (Impetiginisation bis Phlegmone) sowie hämorrhagischen und nekrotisierenden bis gangränösen Formen kommen. Nach Abheilung sind Hypopigmentierung, Narben, Granulome und Pseudolymphome möglich. Neurologisch können im Akutstadium eventuell Meningitis, Enzephalitis, segmentale Paresen, vor allem von Hirnnerven (VII, III, IV, VI) und eine Vaskulitis zerebraler Gefäße mit dem konsekutiven (längerfristigen) Risiko für transitorisch ischämische Attacke und Insult auftreten. Besonders wichtig ist die postherpetische Neuralgie (PHN). Komplikationen am Auge kommen bei bis zu 20 Prozent der Patienten vor und betreffen im Akutstadium meist eine Keratitis mit Ulkusbildung, ferner Optikusneuritis, Skleritis, Iri-

dozyklitis und nekrotisierende Retinitis. Ein Visusverlust ist möglich. Bei Komplikationen der inneren Organe steht die Pneumonie im Vordergrund.

Zoster-assoziierte Schmerzen

Zoster-assoziierte Schmerzen treten einerseits als akute Schmerzen und andererseits als postherpetische Neuralgie oder Post-Zoster-Neuralgie auf. Akute Schmerzen treten in bis zu 80 Prozent der Fälle schon Tage vor den Hautveränderungen auf und sind ohne dieselben schwer einzuordnen. Diverse Fehlinterpretationen umfassen Zahnschmerzen, Myokardinfarkt, Koliken, Appendizitis, Diskusprolaps und Interkostalneuralgie. Akute Schmerzen klingen im günstigen Fall langsam ab und sind nach einigen Wochen ganz verschwunden.

Dagegen ist die postherpetische Neuralgie ein radikuläres neuropathisches Schmerzsyndrom, das – manchmal mit einer Latenz zum *H. zoster* – für mindestens drei bis vier Monate, gelegentlich über Jahre, persistiert. Die Schmerzen sind von quälend, bohrender bis brennender Qualität und bei fast 50 Prozent der Patienten täglich vorhanden. Assoziierte Symptome sind Allodynie, Hyp- und Parästhesien, lokaler Pruritus und sensorische Defizite (thermisch, taktil und Vibration). Hinzu kommen spontane oder durch minimale Reize getriggerte lanzinierende Schmerzattacken. Die Lebensqualität leidet massiv. Insgesamt sind <10 bis >20 Prozent aller Patienten von einer postherpetischen Neuralgie betroffen, bei über 50-Jährigen sind es 25 Prozent, bei über 70-Jährigen mehr. Neben dem höheren Alter sind weibliches Geschlecht, initial starke Schmerzen, ausgeprägter (hämorrhagischer) Hautbefund und faziale oder sakrale Lokalisation fördernde Faktoren.

Therapie

Wichtig sind der rasche Einsatz antiviraler Nucleosidanaloga, am sinnvollsten innerhalb der ersten 72 Stunden nach Bläschenbeginn, sowie eine konsequente Schmerz- und Lokaltherapie.

Nucleosidanaloga hemmen die VZV-Replikation mit konsekutiver Limitierung der Hautveränderungen, akuter Schmerzblindierung, potentieller Verhinderung oder Abschwächung (Verkürzung um 25 bis 50 Prozent) einer postherpetischen Neuralgie sowie Vermeidung neurologischer und ophthalmologischer Komplikationen. Patienten ab dem 50. Lebensjahr profitieren am meisten. Es stehen drei orale Therapien zur Verfügung, Brivudin (Mevir®, 1x täglich 125mg), Valaciclovir (Viropel® »



Abb. 1: Herpes zoster: monomorphe gruppierte Vesikel

» und Generika, 3x täglich 1.000mg) und Famciclovir (Famvir® und Generika, 3x täglich 500mg). Die Therapiedauer beträgt sieben Tage. Orales Aciclovir (Zovirax® und Generika) ist bei geringerer Wirksamkeit und häufigerer Einnahme (5x täglich 800mg) obsolet. Nebenwirkungen inkludieren Übelkeit, Diarrhoe und Kopfschmerzen. Intravenös wird bei Multimorbidität, Komplikationen wie Beteiligung des Nervensystems, Immundefizienz, Zoster ophthalmicus und -oticus und schwerer Ausprägung an der Haut behandelt. Dies erfolgt mit Aciclovir, je nach Immunstatus mit 3x 5-10mg pro Kilogramm pro Tag für mindestens fünf Tage.

Bei einer Behandlung mit Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir müssen Blutbild, Nieren- und Leberfunktion beachtet werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis anzupassen. Brivudin darf nicht gleichzeitig mit systemischen oder topischen 5-Fluoropyrimidinen und deren Pro-Drugs (z.B. 5-Fluorouracil, Capecitabin, Floxuridin, Flucytosin) gegeben werden; Mindestabstand vier Wochen. Hier hemmt der Hauptmetabolit Bromvinyluracil die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase mit toxischer Akkumulation der Pyrimidin-Derivate.

Die Lokalthherapie ist anfangs antiseptisch, kühlend (Umschläge) und austrocknend-adstringierend (Puder-Watteverbände, Schüttelmixtur); in der krustösen Phase werden desinfizierende oder antiphlogistische Salben eingesetzt (z.B. Dexpanthenol plus Chlorhexidin, Kamillen-Extrakt).

Therapie Zoster-assoziiertes Schmerzen

Die postherpetische Neuralgie ist oft trotz multimodaler Medikation sehr therapierefraktär. Daher sollte rasch von Analgetika (Metamizol, Paracetamol Acetylsalicylsäure) und nicht-steroidalen Antirheumatika (Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac) (beschränkte Wirksamkeit) über niederpotente Opioide (Tramadol) und Koanalgetika zu hochpotenten Opioiden (Morphin, Buprenorphin, Oxycodon) gesteigert werden. Koanalgetika umfassen das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin und die

Antikonvulsiva Gabapentin und das noch effektivere Pregabalin, die frühzeitig schon bei paroxysmalen Schmerzen eingesetzt werden. Kombinationstherapien sind besser als Monotherapien. Auf Neben- und Wechselwirkungen mit Basismedikamenten der oft alten Patienten ist zu achten, z.B. Nierenfunktionseinschränkung bei Gabapentinen und anticholinerge Effekte trizyklischer Antidepressiva.

Dementsprechend ist ein 8%-iges Capsaicin-Pflaster (Qutenza®) eine wertvolle Alternative. Capsaicin ist in dieser hohen Konzentration ein hochselektiver Agonist des transienten Rezeptorpotentialkanals vom Vanilloidtyp (TRPV1) in den schmerzvermittelnden hyperaktiven kutanen Nozizeptoren (A-Delta und C). Dessen Überaktivierung durch Capsaicin führt zur reversiblen Defunktionalisierung und Inhibition der Schmerztransmission. Die einmalige einstündige Applikation bewirkt für circa 12 Wochen eine signifikante Schmerzreduktion bei etwa der Hälfte der Patienten. Durch die minimale Resorption werden systemische Neben- und Wechselwirkungen vermieden. Die Therapie kann nach drei Monaten wiederholt werden. Außerdem steht ein 5%-iges Lidocain-Pflaster (Versatis®) zur Verfügung.

Impfung gegen Herpes zoster

Eine Impfung ist für Personen ab dem 50. Lebensjahr indiziert, um das Risiko für H. zoster und postherpetische Neuralgie durch Boosterung der VZV-spezifischen T-Zell-Immunität zu reduzieren. Es gibt zwei Produkte, den adjuvantierten Subunit (Glykoprotein E)-Totimpfstoff Shingrix® und die attenuierte Lebendvakzine Zostavax®. Shingrix® reduziert das Risiko für H. zoster und postherpetische Neuralgie um je rund 90 Prozent. Zostavax® reduziert das Risiko für H. zoster um die Hälfte und für postherpetische Neuralgie um zwei Drittel. Laut heutiger Datenlage ist der Schutz durch Shingrix® mindestens fünf Jahre gegeben, durch Zostavax® mindestens acht Jahre. Shingrix® wird zwei Mal intramuskulär im Abstand von zwei bis sechs Monaten verabreicht, Zostavax® einmalig subkutan. Intermittierende Nebenwirkungen wie Myalgien, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Fieber betreffen weniger als ein Prozent der Zostavax®-Patienten und sind bei Shingrix® etwas häufiger. Lokalreaktionen (Erythem, Schwellung, Schmerz) treten bei Zostavax® in unter 50 Prozent auf, bei Shingrix® in 78 Prozent. Shingrix® ist aufgrund der höheren Wirksamkeit der Vorzug zu geben; derzeit ist diese Vakzine in Österreich jedoch nicht verfügbar. ☉

Literatur beim Verfasser

Prim. Univ. Doz. Dr. Robert Müllegger

*Abteilung für Dermatologie und Venerologie,
Landeskrankenhaus Wiener Neustadt*

Diagnostik und Befunde

- **Juckreiz** (vor allem abends/nachts), am stärksten an Gesäß, Handgelenken und zwischen den Fingern – ohne vorbestehende Hauterkrankung und ohne Erklärung durch andere Ursachen
- **Papeln, Bläschen, Kratzartefakte** an Stamm und Extremitäten
- **intraepidermale Milbengänge** in den Falten der Handgelenke und zwischen den Fingern
- bei Kindern häufig auch an den Handflächen und Fußsohlen
- Juckreiz und erythematöse Papeln an männlichen Genitalien können auf Skabies hinweisen.
- Bei Erwachsenen ist das Gesicht fast nie betroffen.
- **Milbennachweis:** Bei entsprechender Fachkompetenz dermatoskopisch oder mikroskopisch an den Prädilektionsstellen. Direkter Milbennachweis aufgrund der oft niedrigen Zahl an Milben (10 bis 30) nicht immer möglich

Behandlung

- **Lokalthherapie:** Permethrin-Creme – am gesamten Körper auftragen, Einwirkzeit: 12 Stunden (am besten über Nacht)
- **Systemtherapie:** Ivermectin p.o.
- Eine **Kombinationsbehandlung** scheint sinnvoll; ein Therapieversagen beider Präparate kombiniert ist unwahrscheinlicher

SKABIES *Fakten*



Differentialdiagnostik

- Bläschen können Ekzempläschen ähneln.
- Follikulitis kann ein ähnliches Bild zeigen. Die Diagnose „Skabies“ wird hier aufgrund der typischen Lokalisation der Läsionen oder symptomatische Kontaktpersonen gestellt.

Skabies ist durch direkten, engen Körperkontakt leicht übertragbar; alle mit dem Patienten im Haushalt lebenden Personen und enge Kontaktpersonen sollten mitbehandelt werden, auch wenn sie keine Symptome haben. *cave:* lange Inkubationszeit (bis zu vier Wochen)

Quellen: „Skabies Therapiemanagement“ der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV) und der Österreichischen Gesellschaft für Sexually Transmitted Diseases und dermatologische Mikrobiologie (ÖGSTD); EbM-Guidelines, 7. überarbeitete Auflage, Verlagshaus der Ärzte; S. 592-593



Hautsklerose als typisches Symptom

Veränderungen der Haut wie Verdickungen, Ulzera an Fingern, Kalzinosen oder Raynaud-Beschwerden sind als Alarmzeichen für eine mögliche systemische Sklerodermie zu sehen. Betroffene Patienten sollten einem spezialisierten Zentrum zur weiteren Abklärung zugewiesen werden.



Systemische

Die systemische Sklerodermie (SSc) ist eine seltene Autoimmunerkrankung, die oft erst verzögert diagnostiziert wird (Abb. 1). Die Hautsklerose ist ein typisches (wenngleich nicht immer auftretendes) Symptom der SSc. Eine Hautsklerose an den Fingern und proximal der Fingergrundgelenke am Handrücken stellt ein ausreichendes Kriterium für die Diagnose der systemischen Sklerodermie dar.

Klinisch wird das Ausmaß der Hautsklerose anhand des modifizierten Rodnan Skin Score (mRSS) bestimmt. Eine Verschlechterung des mRSS in den ersten zwei Jahren ist mit einer höheren Mortalität verbunden. Da mRSS auch Untersucher-abhängig ist, erfolgte im Jahr 2017 eine Standardisierung für klinische Studien. Um die Krankheit in klinischen Studien auch als Multi-Organ-Erkrankung zu erfassen, wurde ein weiterer Score, und zwar der CRIS (Combined Response Index in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis), entwickelt.

In den letzten drei Jahren wurden mehrere Placebo-kontrollierte Medikamentenstudien zur Hautsklerose bei SSc abgeschlossen (Tab. 1). Die Phase-II-Studie mit Romilkimab, einem monoklonalen bispezifischen anti-IL-13- und anti-IL-4-Antikörper, zeigte eine statistisch signifikante Besserung der Hautsklerose nach 24 Wochen verglichen mit Placebo. Weitere Studien haben gezeigt, dass mRSS als primärer Endpunkt bei Patienten mit früher systemischer Sklerodermie Schwierigkeiten bereiten kann (Tab. 1). Als potenzielle zukünftige Therapieoptionen für die systemische Sklerodermie wurden in Fallserien Belimumab, Tofacitinib,

extrakorporale Photopherese und Rituximab untersucht. Die extrakorporale Photopherese hat sich dabei als nebenwirkungsarme und für die Hautfibrose sehr wirksame Therapieoption gezeigt. Durch Rituximab konnten Verbesserungen der Hautsklerose, von Gelenksbeschwerden sowie der Lungenfunktion erzielt werden. Um die Wirkung dieser Medikamente weiter zu validieren, sind multizentrische Placebo-kontrollierte Studien notwendig.

Calcinosis cutis

Eine der größten therapeutischen Herausforderungen im Zusammenhang mit der systemischen Sklerodermie stellt die Calcinosis cutis dar (Abb. 2). Häufig treten Komplikationen wie Schmerzen und Superinfektionen auf; die Therapieoptionen sind aber sehr eingeschränkt. In einer Fallserie wurde rezent eine topische Natrium-Thiosulfat-Therapie beschrieben, die zur Abheilung der Calcinosis cutis bei Patienten mit systemischer Sklerodermie führte.

Digitale Ulzera

Patienten mit digitalen Ulzera (DU) haben ein hohes Risiko für Superinfektionen, Osteomyelitis und Gangrän mit Folgen wie Hospitalisierung, Amputation und Arbeitsunfähigkeit. Digitale Ulzera am Anfang der Erkrankung erhöhen das Risiko für die Entstehung von weiteren Ulzera sowie für eine frühe Mortalität. Für den weiteren Verlauf sind eine frühzeitige Diagnose



Sklerodermie

und der Ausschluss einer PAVK an den betroffenen Extremitäten wichtig.

Im Rahmen des EUSTAR-Registers und der DeSSciper-Observationsstudie mit mehr als 1.800 Patienten wurde gezeigt, dass als Therapie am häufigsten Kalziumantagonisten (meist als Monotherapie) gefolgt von intravenösem Iloprost, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten sowie Phosphodiesterase-5-Inhibitoren eingesetzt wurden. Bei rekurrenten digitalen Ulzera hatte mehr als die Hälfte der Patienten Bosentan und/oder Sildenafil eingenommen.

Die besten Effekte für die Abheilung und Prävention der digitalen Ulzera hat ein multidisziplinärer Therapieplan gezeigt: Dazu zählen etwa gutes Wundmanagement, Schmerztherapie, Edukation von Patienten, Prävention von Infektionen und eine Therapie bestehend aus vasoaktiven und vasodilatativen Medikamenten (Bosentan und Sildenafil in Kombination).

Raynaud-Phänomen

Raynaud-Beschwerden sind Alarmzeichen für eine mögliche Autoimmunerkrankung. Eine rezente Multicenter-Studie über die sehr frühe Diagnosestellung bei systemischer Sklerodermie zeigte, dass 82 Prozent der Patienten mit Raynaud-Beschwerden, die auch eine spezifische ANA-Positivität und Sklerodermie-typische Veränderungen in der Kapillarmikroskopie aufwiesen, in den nächsten fünf Jahren eine systemische Sklerodermie entwickeln.

Lungenfibrose

Bei 30 bis 70 Prozent der Patienten mit systemischer Sklerodermie tritt eine Lungenfibrose auf; bei bis zu 30 Prozent der Patienten ist sie die Todesursache. Bei Risiko-Patienten entwickelt sich die Lungenfibrose zu einer rasch progredienten und oft irreversiblen Erkrankung. Ein Screening auf Lungenfibrose soll regelmäßig (meist jährlich) auch bei asymptomatischen Patienten mit systemischer Sklerodermie durchgeführt werden.

Bei Erstdiagnose der systemischen Sklerodermie wird eine klinische Untersuchung, eine Lungenfunktionstestung – inklusive FVC (forcierte Vitalkapazität), DLCO (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität) und Sechs-Minuten-Gehtest – sowie eine CT-Thorax-Untersuchung empfohlen. Die Lungenfunktionstestung allein ist für die Diagnose der Lungenfibrose nicht ausreichend und zeigt bei 27 Prozent der SSc-Patienten falsch negative Ergebnisse. Die Auskultation ist hingegen eine sehr zuverlässige Methode, um Lungenfibrose zu erkennen (viel zuverlässiger als FVC% alleine im Lungenfunktionstest); typischerweise ist dabei ein bibasales Knistern zu hören. Im weiteren Verlauf deutet eine Verschlechterung der FVC um zehn Prozent und der DLCO um 15 Prozent innerhalb eines Jahres auf eine frühe Mortalität hin. »

Abb. 1: Frühe SSc: Klinik und Labor

- Geschwollene Finger
- Hautverdickung (insbesondere an Fingern und Handrücken)
- Ulcera und Narben an Fingern
- Raynaud-Beschwerden
- Auskultation der Lunge: bibasales Knistern
- Anti-Topoisomerase-I- oder Anti-Zentromer-Antikörper





» Risikofaktoren für die rasch progrediente Lungenerkrankung bei Patienten sind männliches Geschlecht, höheres Alter, erhöhte CRP-Werte, gastroösophageale Refluxkrankheit, niedrige Ausgangswerte für FVC und DLCO, Anti-Topoisomerase-I-Antikörper, ein hoher mRSS-Score und eine hohe NYHA-Klasse. Ein früher Therapiebeginn der Lungenfibrose, insbesondere in der Risikogruppe, hat sich als essenziell für das Erhalten der Lungenfunktion erwiesen.

Die evidenzbasierte Therapie der Lungenfibrose bei Patienten mit systemischer Sklerodermie umfasst Cyclophosphamid, Mycophenolatmofetil, Stammzelltransplantation (bei rasch progredientem Organschaden) und seit 2020 auch Nintedanib als erste zugelassene antifibrotische Therapie für Lungenfibrose bei SSc-Patienten (SENSCIS-Studie; Tab. 1).

Als weitere Therapieoptionen sind auch Tocilizumab (vor allem bei Patienten mit rasch progredienter Hautsklerose; Tab. 1), Rituximab sowie eine Lungentransplantation anzudenken. Positive Effekte wurden in Fallserien oder als sekundäre Endpunkte in klinischen Studien gezeigt.

Pulmonal-arterielle Hypertonie

Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist eine chronisch-progrediente Erkrankung, die ohne Therapie zu Rechtsherzversagen und Tod führt. Zehn Prozent der Patienten mit systemischer Sklerodermie haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PAH. Ein jährliches Screening auf PAH bei allen (auch asymptomatischen) SSc-Patienten verbessert die Acht-Jahres-Überlebensrate um 47 Prozent im Vergleich zu Beschwerde-orientierten Kontrollen.

Die Echokardiographie ist die wichtigste nicht-invasive Untersuchung für das Screening auf PAH. Außerdem wird der DETECT-Score, ein FVC/DLCO-Verhältnis von mehr als 1,6 (wenn keine Lungenfibrose vorhanden ist) oder ein erhöhtes NT-pro-BNP (um mehr als das Zweifache) für die Risikoeinschätzung verwendet. Wenn sich dabei ein erhöhtes Risiko für PAH zeigt, wird



Abb. 2: Calcinosis cutis

eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung als Goldstandard in der PAH-Diagnostik empfohlen.

Eine Kombinationstherapie aus Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Macitentan, Ambrisentan), Phosphodiesterase-5-Inhibitor (Sildenafil, Tadalafil) und Prostazyklin-Rezeptor-Agonist (Selexipag) ist bei SSc-assoziiierter PAH empfohlen. Dadurch kann die Drei-Jahres-Mortalität um bis zu 45 Prozent reduziert werden.

Systemische Sklerodermie und COVID-19

Im Rahmen des Systemic Sclerosis World Congress 2020 wurden vorläufige Daten betreffend COVID-19-Infektionen bei Patienten mit SSc präsentiert. Die Daten aus England haben gezeigt, dass der Krankheitsverlauf von SSc-Patienten mit COVID-19-Infektion, trotz der schweren Grunderkrankung und laufender Immunsuppression, vergleichbar mit jenem der Generalpopulation war. ☺

Literatur bei den Verfassern

OÄ Dr. Marija Geroldinger-Simić, PhD;
Prim. Univ. Prof. Dr. Norbert Sepp

Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie;
Autoimmunzentrum; Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Sklerodermie-Netzwerk Oberösterreich (gegründet 2006 durch Univ. Doz. Dr. Georg Klein)

Tab. 1: Wichtigste Daten der rezenten Placebo-kontrollierten SSc-Studien

Klinische Studie	Medikament	Dauer (Wochen)	Teilnehmer (N)	mRSS	CRISS	FVC
ASSET	Abatacept	52	88	0.28	0.03	0.11
focuSSced	Tocilizumab	48	212	0.1	0.02	0.002*
RISE-SSc	Riociguat	52	121	0.08	n.sign.	n.sign.
Sanofi IL4/13	Romilkimab	24	97	0.03	n.sign.	0.10
SENSCIS	Nintedanib	52	580	0.58	n.sign.	0.035

mRSS = modifizierter Rodnan Skin Score; FVC = forcierte Vitalkapazität; Fettdruck = statistisch signifikant; n.sign. = statistisch nicht signifikant; * = sekundärer Endpunkt der Studie



Haut und Psyche

Entstehung eines Teufelskreises

Bei vielen dermatologischen Patienten liegen relevante psychische Belastungen vor. Psychosomatische Faktoren in der Behandlung dermatologischer Patienten zu berücksichtigen, hilft, unnötige Untersuchungen zu vermeiden und das Leid der Betroffenen zu verkürzen.

Im ärztlichen Alltag wird man von Patienten immer wieder mit der Frage „Kann das psychosomatisch sein?“ konfrontiert. Von Harth und Gieler wissen wir, dass auf dermatologischen Stationen bei etwa einem Drittel der Patienten relevante psychische Störungen vorliegen. Diese Patienten entwickeln geringere Fähigkeiten zur Krankheitsbewältigung („Coping“) und werden zwei- bis viermal häufiger stationär aufgenommen als solche ohne psychische Störungen. In einer englischen Studie (Beweley et al., 2012) benötigten 17 Prozent der ambulanten und stationären dermatologischen Patienten psychologische Unterstützung und 14 Prozent der Patienten mit psychischen Leiden berichteten eine Verschlechterung ihrer Hautkrankheiten.

Manchmal sind die Zusammenhänge offensichtlich, wie zum Beispiel im Fall einer 13-jährigen Schülerin mit Dermatitis artefacta, die immer dann auftrat, wenn sie ins Internat musste, während sie in den Ferien immer erscheinungsfrei war (Abb. 1). Manchmal sind die Zusammenhänge aber versteckt und schwer zu erkennen. So war etwa eine weitere jugendliche Schülerin jahrelang wegen einer massiven Prurigo nodularis an den Un-

terschenkeln in ambulanter und stationärer Behandlung, ohne dass die Ursache geklärt werden konnte (Abb. 2). Auffällig war lediglich, dass sich das Mädchen auf der Station immer wohl fühlte und die Prurigo-Knoten abheilten, sich aber darüber beklagte, dass sie nach der Schule immer sofort nach Hause kommen musste und nie mit ihren Freundinnen ausgehen durfte. Interventionsversuche beim Vater waren frustriert verlaufen. Jahre später wurde sie von der psychiatrischen Klinik wieder zur Mitbetreuung an die dermatologische Abteilung zugewiesen. Sie war wegen schwerer Depressionen und Verhaltensstörungen in Behandlung, weil sie seit dem 12. Lebensjahr regelmäßig von den Freunden ihres Vaters missbraucht worden war.

Psychosomatische Erkrankungen der Haut können in drei große Gruppen eingeteilt werden:

- Primär psychiatrische Erkrankungen mit sekundären Hautveränderungen: z.B. die seltene Dermatitis artefacta oder die harmlosen, aber häufigen Veränderungen der Akne excoriée oder das „skin picking“ und seine Varianten



Abb. 1: frische Wunde neben Narben unterschiedlichen Alters (Dermatitis artefacta)



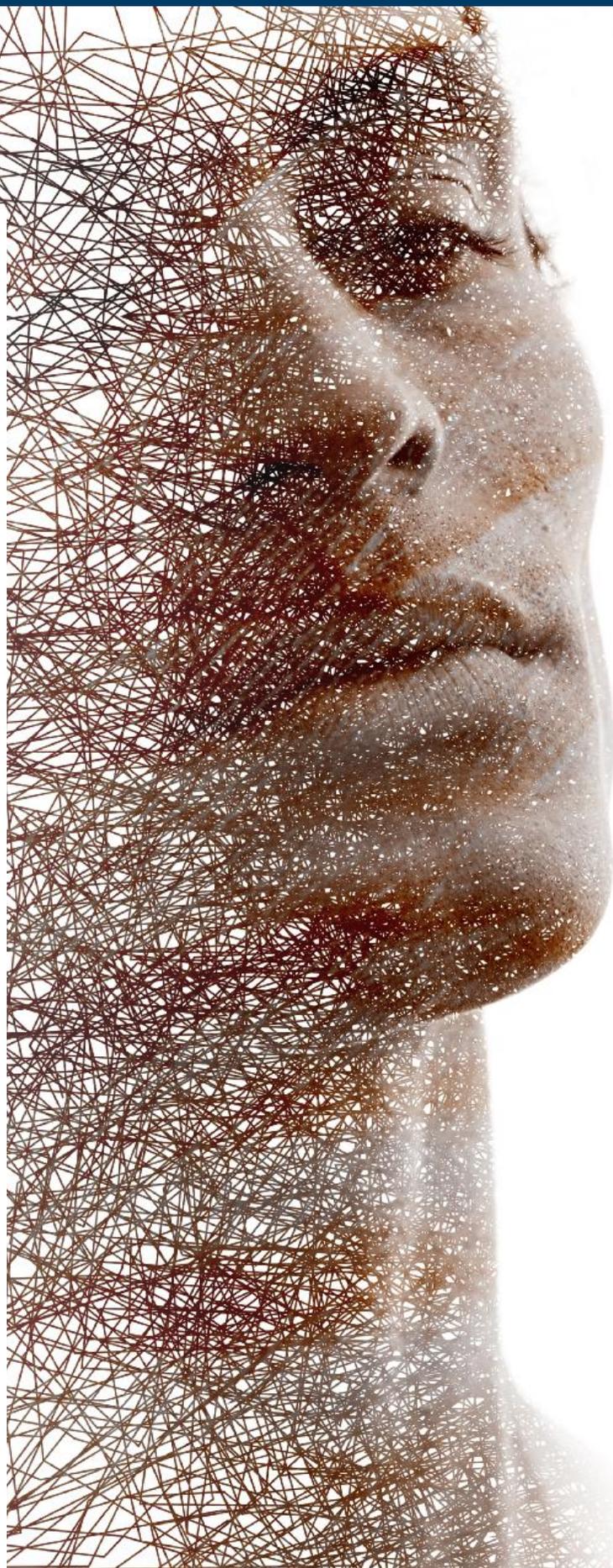
Abb. 2: Prurigo simplex subacuta bei junger Frau mit schweren Missbrauchserfahrungen

- Primär dermatologische Erkrankungen mit psychiatrischen Folgeerkrankungen: Alle schwereren Genodermatosen (Ichthyosen, Epidermolysis bullosa, Neurofibromatose etc.) oder die schwerer verlaufenden Autoimmunkrankheiten (z.B. systemische Sklerodermie), die das „normale“ Leben wesentlich beeinträchtigen, haben mehr oder weniger große Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden, Ängste und Depressionen sind häufig.
- Multifaktorielle Dermatosen: Sie stellen die bei weitem größte Gruppe dar. Bei Psoriasis, chronisch spontaner Urtikaria, Neurodermitis oder Akne ist heute anerkannt, dass psychosoziale Faktoren und psychosomatische Einflüsse den jeweiligen Krankheitsverlauf ganz wesentlich beeinflussen können.

Bei Psoriasis sind Ängste und Depressionen neben der Arthritis die häufigsten Komorbiditäten und beeinflussen häufig auch den Krankheitsverlauf der Psoriasis (siehe Fallvignette). Ängstliche Patienten fürchten die Nebenwirkungen der klassischen, gut wirksamen Behandlungskonzepte und verweigern jede Behandlung oder wenden sich alternativen Behandlungskonzepten zu. „Kortison-Angst“ ist dabei oft nur ein Teilaspekt einer diffusen Angstproblematik, die zu einem Teufelskreis führt: Es ist durchaus verständlich, dass eine ausgedehnte Psoriasis eine psychische Belastung für die Betroffenen darstellt und zu Sorgen und Ängsten über die berufliche Zukunft oder Partnerschaft und häufig auch zur Depression führt. Permanent vorgetragene Sorgen oder gar Depressionen stellen ihrerseits eine Belastung für die Partnerschaft dar und beeinträchtigen die Leistungsfähigkeit im Beruf, was wiederum zur Verschlechterung der Psoriasis führen kann. Besonders bei Kindern und Jugendlichen ist es wichtig, diese Zusammenhänge frühzeitig zu erkennen und zu intervenieren. Depressionen begünstigen außerdem durch Bewegungsmangel und Diätveränderungen das Auftreten von Übergewicht, das wiederum nachweislich den Erfolg der Therapie beeinträchtigt.

Ganz ähnlich verhält es sich bei Neurodermitis: Belastende Situationen können Schübe auslösen, umgekehrt ist eine schwere Neurodermitis natürlich auch Belastung für das psychische Befinden des Patienten und das familiäre Umfeld (z.B. Schlafstörungen durch Juckreiz). Neurodermitis-Schulungen, die auch psychologische Unterstützung einschließen, sind daher bei schwerer Neurodermitis empfohlen, und familienzentrierte, systemische Therapieansätze oftmals sehr hilfreich.

Komplexer ist die Situation bei chronischer spontaner Urtikaria: Auch hier findet man Personen mit erhöhter Ängstlichkeit und negativer Stressbewältigung, immer wieder besteht das »





FALLVIGNETTE

Psoriasis & psychische Belastung

Eine 35-jährige Patientin kommt mit einem massiven Schub einer Psoriasis in die Ordination, die erstmals aufgetreten sei. Die bisher durchgeführten Salbenbehandlungen mit Cortison hätten nicht geholfen, daher habe ihr ein Kollege zur Behandlung mit einem IL-17-Antikörper geraten. Nun möchte die Patientin wissen, ob sie nicht besser durch zielgerichtete Diät oder andere „natürliche“ Maßnahmen eine Abheilung erreichen könne. Den IL-17-Antikörper möchte sie vermeiden, weil dieser ja viele Nebenwirkungen hätte. Auffällig ist, dass sie an einer ungewöhnlich starken Ausprägung der Psoriasis im Gesicht leidet; auch die Extremitäten sind reichlich betroffen, am Stamm bestehen nur einzelne Plaques.

Die Patientin ist in einer Bank beschäftigt, verheiratet, hat zwei Kinder und ein Haus. Ihr Mann und sie waren in derselben Abteilung in der gleichen Position tätig. Etwa sechs Wochen vor Ausbruch der Psoriasis wurde der Ehemann zum Leiter dieser Abteilung ernannt und sie musste in eine andere Abteilung wechseln. Durch diese beruflichen Veränderungen ist sie nun mehrfach zusätzlich belastet: Der Ehemann kann sich aufgrund seiner neuen Position weniger um die Kinder und den Haushalt kümmern; sie selbst hat neben der privaten Mehrbelastung auch noch die berufliche Belastung, sich völlig neu einarbeiten zu müssen. Schließlich konnte ihr vermittelt werden, dass die psychische Belastung durch die neue Situation absolut verständlich ist und ausreicht, um den Ausbruch der Psoriasis zu erklären und dass Nahrungsmittel in der Entstehung keine Rolle spielen. Erst als die Patientin diese Zusammenhänge für sich akzeptieren konnte, war sie bereit, das Biologikum zu spritzen und hat es geschafft, sich Zeit für sich selbst zu nehmen und dadurch zur Genesung beizutragen.

» Bedürfnis sich aus Abhängigkeiten (im Privaten oder Beruflichen) zu befreien. Gerade bei Patienten, die nicht ausreichend auf die Therapie mit hohen Dosen von Antihistaminika und/oder anti-IgE-Antikörper ansprechen, sollte nach Konflikten, die scheinbar aussichtslos sind und Ärger und Wut verursachen, gefragt werden.

Bei chronischer Prurigo findet man meist eine mangelhafte Bewältigung psychosozialer Belastungen wie z.B. die anstrengende Pflege der gebrechlichen Eltern oder Einsamkeit und oft auch manifeste Depressionen.

Wie kann man als Arzt generell ein Gespräch über psychosomatische Zusammenhänge beginnen? Vielfach bewährt haben sich Sätze wie: „Bei einem anderen Patienten hat sich gerade unlängst ergeben, dass so ein Schub nach Problemen an seinem Arbeitsplatz aufgetreten ist“ oder „Meiner Erfahrung nach sind bei dieser Krankheit immer wieder Probleme in der Partnerschaft ein verschlechternder Faktor“. Wenn das nicht ausreicht, um den Patienten aus der Reserve zu locken, können folgende Fragen hilfreich sein: „Hat es Veränderungen gegeben als die Beschwerden begonnen haben? In der Familie, mit den Kindern, bei der Arbeit?“, „Wann treten die Beschwerden stärker auf, wann schwächer?“, „Welche Personen oder Situationen belasten Sie besonders? Warum? Was müsste geschehen damit sich das ändert?“

Jedenfalls ist es lohnend – und nicht immer zeitaufwändig – psychosomatische Faktoren in der Behandlung dermatologischer Patienten zu berücksichtigen. Es hilft, nicht notwendige, oft teure Untersuchungen zu vermeiden, verkürzt das Leid des Patienten und verringert Frust beim behandelnden Arzt. ☺

Literatur beim Verfasser

Univ. Doz. Dr. Georg Klein

Facharzt für Dermatologie und Venerologie, Eisenstadt



Versorgung chronischer Wunden

Basiswissen und Neuigkeiten



Chronische Wunden jeglicher Genese stellen eine interdisziplinäre und interprofessionelle Herausforderung dar. Neben bewährten Methoden der Wundbehandlung gibt es auch neue Ansätze wie die Analyse des Wundexsudats zur Beurteilung von Wundstatus und Heilungsfortschritt.

Die feuchte Wundbehandlung hat heute eine feste Stellung in der Therapie von chronischen Wunden; ausgenommen davon ist die trockene periphere Gangrän. Ein physiologisches, feuchtes Wundmilieu unterstützt die Heilung, indem es ein ideales Mikroklima für die überlappend ablaufenden Wundheilungsphasen ermöglicht. Zusätzlich sorgen atraumatische Verbandswechsel für anhaltende Wundruhe und beschleunigen somit die Heilung.

Die Wundheilungsphasen gliedern sich in: Reinigungs-, Granulations- und Epithelialisierungsphase, wobei die einzelnen Phasen fließend ineinander übergehen. Die Lokalthherapie muss daher diesen Wundstadien immer wieder angepasst werden; das M.O.I.S.T.-Konzept kann bei der Planung und Durchführung unterstützen (Tab. 1).

Vor Beginn der Therapie ist eine Abklärung der möglichen Ursache der Wunde durchzuführen, damit auch eine eventuelle kausale Intervention (z.B. Varizenoperation, Rekanalisierung bei PAVK etc.) bereits anfangs in die Therapieplanung integriert wird; dazu gehören Durchführung eines ABI (arterieller Arm-/Bein-Index) und/oder farbcodierte Duplexsonographie des Venensystems bei Hinweisen auf eine venöse Ursache. Bestimmung der Stoffwechsellage, Medikamenten-, Allergie- und Schmerzanamnese sowie Beurteilung des Allgemein- und Ernährungszustandes runden das Bild ab (ABCDE-Regel) (Tab. 2). Für die Behandlung einer chronischen Wunde stehen derzeit verschiedenste hydroaktive Produkte und Therapieoptionen zur

Verfügung. Die wissenschaftliche Evidenz ist eingeschränkt bezüglich der Effektivität von modernen Wundauflagen, vor allem in Bezug auf die Verkürzung der Wundheilungszeit, aber es besteht ein Konsens unter Experten, dass diese Produkte u.a. die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessern können.

Zu Behandlungsbeginn ist es nötig, nekrotisches Material, Zelldetritus, Biofilm zu entfernen. Die Nekrektomie erfolgt mechanisch mittels Skalpell oder scharfem Löffel; unterstützt im Intervall durch Enzymexterna. Umschläge mit Wundspüllösungen oder neutralen Lösungen wie z.B. Ringerlösung beim regelmäßigen Verbandswechsel führen ebenso zu einer Reinigung des Ulcus. In hartnäckigen, ausgewählten Fällen führt die Madentherapie zu einem guten Erfolg.

Für die Granulations- und Epithelialisierungsphase stehen verschiedene Wundauflagen mit speziellen Wirkungs- und Funktionsmechanismen zur Verfügung. Wichtig ist v.a. ein entsprechendes Exsudatmanagement; eine mäßig bis stark sezernierende Wunde verlangt nach Verbandstoffen, die das überschüssige Sekret in sich aufnehmen, eine Mazeration des Wundrandes verhindern und trotzdem ein feuchtes Wundmilieu aufrechterhalten. Per se trockene Wunden verlangen nach Wundauflagen/Produkten, die Feuchtigkeit zuführen. Zur Aufrechterhaltung dieses feuchten Wundmilieus stehen verschiedene Produktgruppen wie Hydrogele, Alginate, Hydrofaserverbände, Schaumstoffe, Hydrokolloide und auch Superabsorber zur Verfügung.



Produkte) an. Die Nano-Oligosaccharid-Faktor-Verbindung, eingebettet in eine Lipido-Kolloid-Matrix, moduliert die MMP-Aktivität und führt zu einer biochemischen Balance in der Wunde.

Zur Verbesserung der Sauerstoff-Versorgung kann zusätzlich eine hyperbare Sauerstoff-Therapie (HBO) eingeleitet werden. In einer Druckkammer atmet der Patient 100-prozentigen Sauerstoff ein, was durch die Erhöhung von Wachstumsfaktoren und Produktion von Stickoxid zu einer Verbesserung der Wundheilung führen kann. Eine andere Möglichkeit ist die Anwendung eines Hämoglobin-Sprays (Granulox®). Nach Auftragen des Sprays bindet das Hämoglobin Sauerstoff aus der Umgebung und diffundiert zum Wundgrund; atmungsaktiver Sekundärverband ist dafür die Voraussetzung.

Die Infektionskontrolle ist ein wichtiger Faktor bei der Behandlung von chronischen Wunden; eine systemische Antibiotikagabe ist nur bei einer Infektion (Calor, Rubor, Tumor, Dolor) mit Systemzeichen (Fieber) indiziert. Zur Infektionsprophylaxe, die Eradikation multiresistenter Keime oder die Behandlung lokaler Infektionen sollten in der Lokalthherapie antimikrobiell wirksame Lösungen oder Wundverbände zeitlich begrenzt eingesetzt werden (z.B. Polihexanid, Natriumhypochlorit/hypochlorige Säure, silberhaltige Produkte, medizinischer Honig etc.). Eine besondere Technik zur Keim-/Biofilmreduktion stellt die DACC-Technik (Cutimed Sorbact®) dar. Die Wundauflagen sind mit DACC (Dialkylcarbamoylchlorid) beschichtet und binden rein physikalisch durch die hydrophobe Oberfläche die Bakterien im Verband.

Da es bei chronischen Wunden oft zu einem Überschuss von Metalloproteinasen (MMP) und Erniedrigung deren Inhibitoren kommt, setzt ebendort die TLC-NOSF-Technik (Urgo®-

Andererseits gibt es auch einige innovative Ansätze. Zum Beispiel entfernt ein Sacht gefüllt mit biokeramischem Granulat (Cerdak®) Bakterien und Zelldetritus, führt zu einem adäquaten Exsudatmanagement und fördert den Sauerstoffgehalt der Wunde. Des Weiteren wird bei einem innovativen Verband (MedCu®) die starke antimikrobielle und wundheilungsfördernde Wirkung von Kupfer genutzt; dieser ist mit Kupferoxidpartikeln imprägniert; durch Kontakt mit Wundexsudat kommt es zur Freisetzung des Kupfers.

Ein weiterer Therapieansatz ist der Einsatz von Stammzellen, die aus dem Knochenmark, Fettgewebe oder Blut extrahiert werden. Eingebracht in ein Gerüst von Gelen oder Polymeren bewirken sie eine Modulation der Immunantwort, Angiogenese und Wundheilung; derzeit gibt es Fallbeschreibungen und erste Studien zur Anwendung. »

Tab. 1: M.O.I.S.T.-Konzept für die Lokalthherapie chronischer Wunden

M	Moisture balance (Exsudatmanagement)
O	Oxygen balance (Sauerstoffbalance)
I	Infection control (Infektionskontrolle)
S	Support (Unterstützung des Heilungsprozesses)
T	Tissue management (Gewebemanagement)

Tab. 2: ABCDE-Regel der Diagnostik chronischer Wunden

A	Anamnese (Anamnesis)
B	Bakterien (Bacteria)
C	Klinische Untersuchung (Clinical examination)
D	Durchblutung (Defective vascular system)
E	Extras (Extras)



Eine Wunde wird als chronisch definiert, wenn sie trotz kausaler und fachgerechter Therapie innerhalb von acht Wochen keine Heilungstendenz zeigt bzw. nach 12 Wochen nicht spontan abgeheilt ist. Mögliche Ursachen für die Entstehung chronischer Wunden sind u.a. eine chronisch venöse Insuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus oder eine chronische Druckeinwirkung und seltene Ursachen wie Neoplasien, Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Medikamente etc.

» Forschungen werden auch auf dem Gebiet von „Hautersatz“ (Matrizen) durchgeführt. Das Ziel ist, eine Matrix für Zellproliferation und -migration herzustellen; die Matrizen enthalten Zytokine und Wachstumsfaktoren und bewirken eine Reduktion der Inflammation und Regulation der Metalloproteinasen. Hergestellt werden Matrizen aus humanem Amnion und/oder Chorion, humanen kultivierten Keratinozyten, Rinderkollagen oder Schweine-Submukosa und fungieren als vorübergehende Wundabdeckung (Matriderm[®], Integra[®], Epifix[®] u.a.).

Ein äußerst zukunftsorientiertes Projekt ist die Untersuchung, ob die Zusammensetzung des Wundexudates Auskunft über Wundstatus und Wundheilungsfortschritt anhand funktioneller Assays geben kann. Dafür werden folgende Tests durchgeführt: Bestimmung von Proliferation, extrazellulärer Matrixbildung und Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen in Fibroblasten, Keratinozyten, Makrophagen und gegebenenfalls Endothelzellen in Anwesenheit von Wundexsudaten. Die ex vivo-Ergebnisse werden mit dem klinischen Bild korreliert un-

ter Einbeziehung patientenspezifischer Daten. Die ersten Zwischenergebnisse zeigen eine hohe Übereinstimmung von Klinik und Labor. Außerdem werden derzeit ex vivo in Anwesenheit von individuellen Wundexsudaten ausgewählte Arzneisubstanzen auf ihre Wirkung untersucht. Das Ziel ist die individuelle und personalisierte Behandlung von Wundpatienten.

Unabhängig von der Wundaufgabe muss beim Ulcus cruris venosum immer eine Kompressionstherapie zusätzlich durchgeführt werden; eine arterielle Minderdurchblutung ist vorher auszuschließen. Beim diabetischen Fußsyndrom sowie bei Dekubitalgeschwüren ist eine konsequente Druckentlastung unverzichtbar. Bei einer arteriellen Durchblutungsstörung sollte neben der Reperfusion ein regelmäßiges Gehtraining ausgeführt werden.

Zusammenfassend stellen chronische Wunden jeglicher Genese eine interdisziplinäre und interprofessionelle Herausforderung dar. Eine ausführliche primäre Diagnostik, kausale Therapie, phasengerechte Wundbehandlung, entsprechende Schmerztherapie und Ernährungsoptimierung führen zu einer positiven Beeinflussung der Wunde mit dem Ziel der Abheilung. Dies wird mithilfe von zukunftsorientierter Forschung mit verschiedenen Ansätzen unterstützt. ☉

Literatur bei der Verfasserin

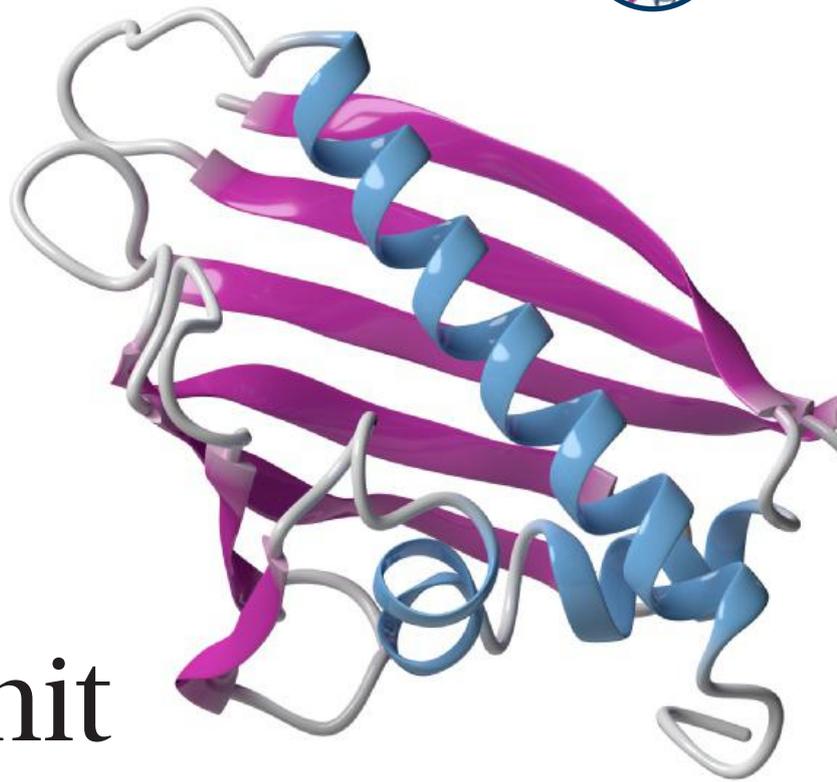
Priv.-Doz. Dr. Barbara Binder

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz

** Es wird kein Anspruch auf Vollständigkeit in der Nennung aller Produkte und Forschungsfelder erhoben.*



Trotz der Fortschritte auf dem Gebiet der in vitro-Diagnostik beruht eine Diagnose von IgE-vermittelten Typ I-Allergien nach wie vor hauptsächlich auf der Allergen-spezifischen Anamnese und dem Hauttest. Ein in vitro-Test ergänzt dies sinnvoll.



Diagnostik mit Allergenkomponenten

Sinnvolle Ergänzung

In der klinischen Praxis werden „einfache“ Allergenquellen mit einer einzigen dominanten Komponente (z.B. Birkenpollen, Katze, Eschenpollen, Alternaria Pilzsporen) – also einem Majorallergen – und solche mit einigen bis vielen Komponenten (z.B. Gräserpollen, Hund, Hausstaubmilbe, Latex, Wespen- und Bienengift, Erdnuss) unterschieden. Spezifisches IgE eines Patienten richtet sich meist nur gegen einen bis wenige Komponenten, was ein patientenspezifisches Muster ergibt.

Per definitionem sind bei einem Majorallergen mehr als 50 Prozent der allergischen Patienten sensibilisiert, bei einem Minorallergen weniger als 50 Prozent. Bei komplexen Allergenen wie Gräserpollen (z.B. Phl p 11) oder Hausstaubmilbe (z.B. Der p 5, 7, 21 etc.) kommen häufig Sensibilisierungen gegen Minorallergene vor (Abb. 2). Bei den relevanten Allergenquellen sind die Majorallergene („Markerallergene“) bekannt. Eine Sensibilisierung gegen diese Majorallergene ist vor allem für die Indikationsstellung zur Allergen-spezifischen Immuntherapie (AIT) relevant (Abb. 3, Tab. 2). Bei wichtigen Allergenquellen wie Gräserpollen oder Hausstaubmilben sind die kommerziell verfügbaren Allergenextrakte auf die Majoraller-

gene (Tab. 2) geeicht. Anders ist das für Minorallergene. Oft stehen nicht einmal ausreichend kommerziell verfügbare, validierte in vitro-Tests zur Verfügung. Dies erklärt die häufig beobachtete Diskrepanz: positive Anamnese und Hauttests mit Extrakt auf Hausstaubmilbe und negative in vitro-Tests auf kommerziell verfügbare Allergenkomponenten wie Der p 1/2/10/23 (Abb. 2).

Panallergene kommen in vielen verschiedenen und weit entfernten Allergenquellen vor und sind oft Ursache komplexer Kreuzreaktionen im Haut- und Bluttest. Bei Pflanzen gibt es zwei bekannte Panallergene: Profilin (z.B. Bet v 2 aus der Birke und Phl p 12 aus dem Gras) und Polcalcin (z.B. Bet v 4 aus der Birke und Phl p 7 aus dem Gras) (Abb. 2). Für inhalative Allergien sind beide klinisch kaum relevant, erklären aber klinisch nicht relevante positive Haut- und IgE-Tests mit Extrakten auf scheinbar alle Extrakte aus Pflanzen.

Selten gibt es Patienten mit ausschließlicher Sensibilisierung gegen Minorallergene oder die Panallergene Profilin oder Polcalcin ohne Sensibilisierung auf das Majorallergen. Diese Patienten »



2S Albumine	Cupine	Lipid-Transfer-Proteine	Gliadin
<i>Ara h 2</i> , Erdnuss	<i>Ara h 1</i> , Erdnuss	<i>Pru p 3</i> , Pfirsich	<i>Tri a 19</i> , Weizen
<i>Ber e 1</i> , Paranuss	<i>Ara h 3</i> , Erdnuss	<i>Jug r 3</i> , Walnuss	
<i>Jug r 1</i> , Walnuss	<i>Jug r 2</i> , Walnuss	<i>Cor a 8</i> , Haselnuss	
<i>Ana o 3</i> , Cashew	<i>Cor a 9</i> , Haselnuss	<i>Ara h 9</i> , Erdnuss	
<i>Ara h 6</i> , Erdnuss		<i>Tri a 14</i> , Weizen	

Tab. 1: Spezifisches IgE gegen diese Komponenten kann Hinweise für schwere Reaktionen auf pflanzliche Nahrungsmittel bedeuten. Die Allergenfamilien sind nach ihrer räumlichen Struktur und nicht nach den biologischen Verwandtschaftsverhältnissen klassifiziert, z.B. Cupine.

» sollten keine AIT erhalten, da sie davon nicht profitieren würden (Abb. 3). Profilin und Polcalcin erklären auch klinisch nicht relevante positive Haut- und in vitro-Tests mit Extrakten auf Risiko-Allergene wie Latex (*Hev b 8*) oder Erdnuss (*Ara h 5*).

Bei Nahrungsmittelallergien können Profiline jedoch klinisch sehr wohl relevant sein. Eine Sensibilisierung gegen Profiline aus Tomaten (*Sola l 1*), Bananen (*Mus a 1*) und Melonen (*Cuc m 2*) kann milde gastrointestinale Beschwerden wie Magenschmerzen und Übelkeit hervorrufen, aber keine anaphylaktischen Reaktionen (Abb. 2 und 4).

Beim Hausstaub/Shrimp-Syndrom ist das Muskeleiweißprotein Tropomyosin *Pen m 1* ein Panallergen und verantwortlich für die Kreuzsensibilisierung auf *Der p 10* aus der Hausstaubmilbe als inhalativem Allergen. Diese Kreuzreaktion kann auch Anaphylaxien nach Genuss von Meeresfrüchten wie Muscheln (*Hal l 1*) und Krebstieren wie Hummer (*Hom a 1*) und Shrimps (*Pen m 1*) bei Hausstaubmilbenallergie hervorrufen (Abb. 2 und 4).

In fast allen Fischen ist das Hauptallergen das Panallergen Parvalbumin (z.B. aus dem Kabeljau *Gad c 1*), das ebenfalls schwere Anaphylaxien hervorrufen kann.

Für in Österreich wichtige inhalative Allergene sind die entscheidenden Majorallergene gut definiert (Tab. 2). Für eine Indikation zur AIT sollten Patienten eine Sensibilisierung gegen diese Majoranteile aufweisen, weil die Hersteller ihre Extrakte auf diese Komponenten eichen und die Gefahr besteht, dass Minoranteile nur ungenügend in Extrakten für eine AIT vorhanden sind (Abb. 3).

Nutzen der molekularen Allergiediagnostik im klinischen Alltag

Trotz der großen Verbesserung durch Allergenkomponenten beruht eine Diagnose von IgE-vermittelten Typ I-Allergien nach wie vor hauptsächlich auf den zwei anderen wichtigen Säulen:

Anamnese und Hauttest. Ein in vitro-Test ergänzt diese sinnvoll. Für spezielle Fragestellungen stehen weitere Methoden zur Verfügung: Lungenfunktion, Provokationstests (nasal, okkular, pulmonal, oral, Insektenstich), und erweiterte (nicht-standardisierte) in vitro-Tests (z.B. ELISA, Basophilen-Aktivierungs-Test BAT, etc.).

Obwohl auf dem Gebiet der in vitro-Diagnostik in letzter Zeit große Fortschritte erzielt wurden, bleibt eine Allergen-spezifische Anamnese das wichtigste diagnostische Werkzeug. Die möglichst große Erfahrung des Experten ist der wichtigste Faktor für eine sensitive und spezifische Allergiediagnostik.

Als zweiter Schritt kann meistens ein Hauttest folgen, mithilfe dessen die Arbeitshypothese rasch überprüft werden kann. Für die Hauttests werden im Optimalfall dieselben Extrakte wie für die AIT eingesetzt. Diese Allergene sind bei den meisten Herstellern auf die Majorallergene standardisiert (Tab. 2).

Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass ein Allergenhersteller auch hochaufgereinigte Allergenkomponenten aus natürlichen Allergenquellen für den Hauttest im Programm hat. Als wesentlicher Vorteil kann das Ergebnis eines Hauttests gleich mit dem Patienten besprochen werden.

Die Bedeutung von in vitro-Tests nahm in den letzten Jahren stark zu. Bis vor zwei Jahrzehnten basierten die in vitro-Diagnostik sowie die Hauttestung ausschließlich auf Gesamtextrakten. Insofern brachten diese in vitro-Tests nicht wesentlich mehr Informationen als die in vivo-Hauttests mit Extrakten.

Vorteile

Die in vitro-Komponentendiagnostik („Component resolved diagnosis“, CRD) verwendet statt Gesamtextrakten definierte Einzelmoleküle. Diese werden entweder durch aufwändige Aufschlussverfahren aus der natürlichen Allergenquelle aufgereinigt oder als rekombinante Proteine hergestellt.

In der Praxis kann die Komponentendiagnostik entweder mit Einzelmessungen (viele Hersteller) oder mit Allergen Micro-Arrays (ISAC[®], ThermoFisher, Uppsala; oder vom neuen Hersteller MAD-X[®], Macro Array Diagnostics, Wien) durchgeführt werden. Man spricht hier auch von „Singleplex“ mit vom Untersucher einzeln anzufordernden Einzelkomponenten oder „Multiplex“-Verfahren mit einer vom Hersteller fix definierten Auswahl von vielen Einzelkomponenten. Beide sind technisch gesehen fast gleichwertig. Der Beratungsaufwand kann nach der Anwendung von Multiplex-Verfahren beträchtlich sein und erfordert zur Interpretation erhebliches Expertenwissen.

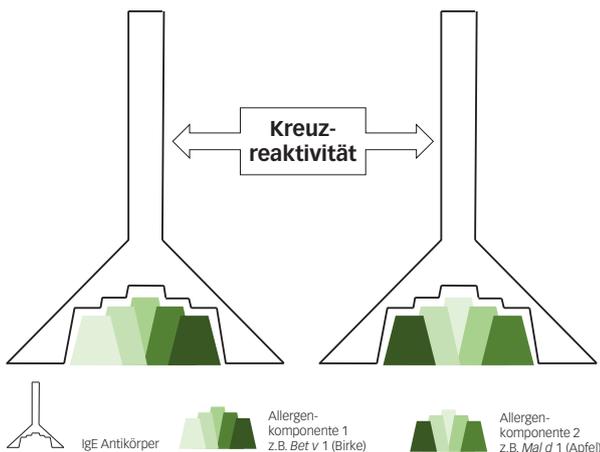
Die CRD brachte bei der Abklärung von Pollenallergien, Latexallergie und Insektengiftallergien erhebliche Verbesserungen. Besonders wertvoll ist sie aber bei der Analyse von Nahrungsmittelallergien auf Nüsse und Speicherfrüchte (Tab. 1). Viele pflanzliche Nahrungsmittel sind komplexe Allergenquellen mit vielen Komponenten. Als beeindruckendes Beispiel war bisher die klinische Relevanz eines positiven Erdnuss-Pricktests bei gleichzeitiger Birkenpollenallergie unklar, denn beide Pflanzen enthalten PR10-Proteine (Bet v 1 und Ara h 8). Es konnte gezeigt werden, dass in nördlichen Ländern, in denen es Birken

gibt, etwa die Hälfte der positiven Hauttests auf Erdnuss auf eine Ara h 8-Sensibilisierung zurückzuführen sind (Abb. 4). Erdnuss enthält auch ein Profilin: Ara h 5. Auch dieses kann klinisch nicht relevante positive Hauttests bei Pollenallergikern hervorrufen. In diesen Fällen ist also ein Notfallset mit Adrenalin-Pen nicht erforderlich.

Die Erdnuss enthält aber auch mehrere stabile Speicherproteine (Ara h 1-3 & 6), die schwere anaphylaktische Reaktionen auslösen und mit anderen Nüssen, Soja und anderen Hülsenfrüchten wie Erbsen und Linsen kreuzreagieren können. Außerdem ist Ara h 9 ein Lipid-Transfer-Protein und kann mit zahlreichen Obst- und Gemüsesorten kreuzreagieren und mittelstarke Reaktionen auslösen. Durch die Verwendung von CRD kann also ein individuelles Risikoprofil für den Patienten erstellt werden (Abb. 4).

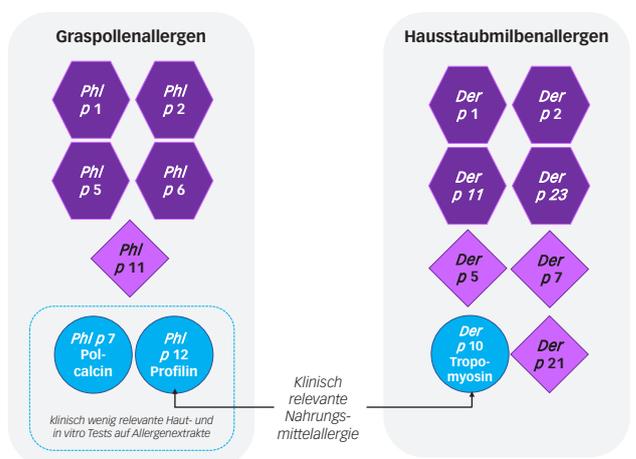
Auch für die Baumnüsse wie Haselnuss sind etliche relevante Komponenten identifiziert (Tab. 1). Bei einer Sensibilisierung gegen Hochrisikokomponenten ist stets die Verordnung eines Notfallsets mit Adrenalin-Pen zu erwägen. »

Abb. 1: Kreuzreaktivität



Kreuzreaktive IgE-Antikörper erkennen Oberflächenstrukturen und nicht die genaue Abfolge von Aminosäuren. Deshalb können diese auch an ähnlich aussehende Strukturen binden, die aus unterschiedlichen Aminosäuresequenzen bestehen. Dieses Phänomen wird als „molecular mimicry“ bezeichnet. In der Abbildung wird z.B. das „Orale Allergiesyndrom“ bei primärer, inhalativer Birkenpollenallergie (Auslöser das PR-10 Protein Bet v 1) und sekundärer Nahrungsmittelallergie (Kreuzreaktivität auf das PR-10 Protein aus Apfel Mal d 1, Soja Gly m 4 etc.) dargestellt.

Abb 2: Konzept von Major-, Minor- und Panallergenkomponenten*



Majorallergenkomponente (von >50% der Allergiker erkannt) Minorallergenkomponente (von <50% der Allergiker erkannt) Arten-überschreitendes Panallergen

*anhand der zwei wichtigen inhalativen Allergene Gräserpollen und Hausstaub



Tab. 2: Allergenkomponenten in Aeroallergenen und Insektengiften und Indikation zur allergenspezifischen Immuntherapie (AIT)

Gruppe	Arten	Major- und Markerallergen als Indikation zur AIT
Buchenartige Bäume (Fagales)	Birke, Erle, Hasel, Buche, Hainbuche, Eiche, Walnuss	Bet v 1, Betula verrucosa
Ölbaumgewächse (Oleaceae)	Esche, Olive, Flieder, Forsythie, Liguster	Ole e 1, Olea europea
Kräuter (Asteraceae)	Beifuß	Art v 1, Artemisia vulgaris
	Ragweed	Amb a 1, Ambrosia artemisifolia
	Spitzwegerich	Pla l 1, Plantago lanceolata
	Nesselgewächse z.B. Glaskraut	Par j 2, Parietaria judaica
Süßgräser (Poaceae)	Wiesenschneggras, Rispengras, Roggenpollen, Weizenpollen, Hundszahngas etc. aber nicht Mais	Phl p 1 & 5, Phleum pratense
Schimmelpilze	Alternaria	Alt a 1, Alternaria alternata
Insektengifte (Hymenopteren)	Honigbiene	Api m 1, 2, 3, 5, 10 Apis mellifera
	Kurzkopfwespen	Ves v 1 & 5 Vesputa vulgaris

» Für Latexsensibilisierungen besteht eine ähnlich komplexe Situation. Die meisten Patienten mit Reaktionen auf den Latexextrakt im Bluttest reagieren nur auf das harmlose Profilin Hev b 8. Hier besteht keine Schockgefahr bei Operationen. Das ist nur bei den seltenen, echten Latexallergien auf Hev b 1/3/5/6 der Fall. Nur diese Patienten müssen unter Latex-freien Bedingungen operiert werden.

Grenzen

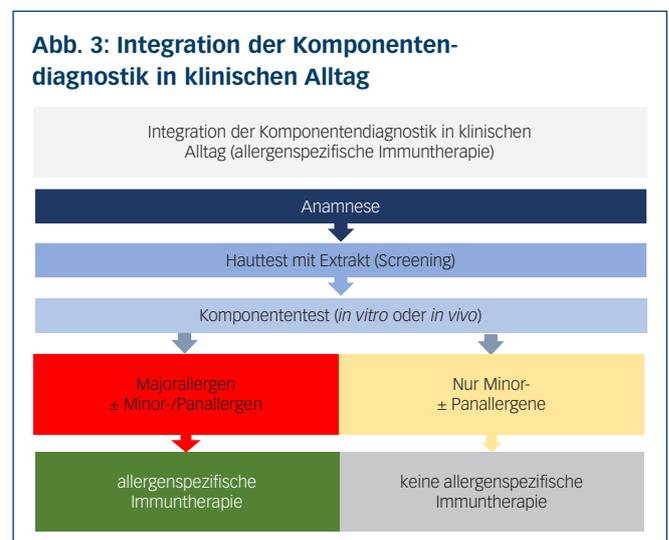
Bei aller Euphorie über die CRD muss erwähnt werden, dass noch nicht alle notwendigen Allergenkomponenten kommerziell verfügbar sind. Viele Allergenquellen sind noch lückenhaft mit validierten, kommerziellen Testsystemen diagnostizierbar (z.B. Weizenallergie, Hausstaubmilbenallergie, Schimmelpilzallergien abseits von Alternaria). In anderen Bereichen, wie bei den für Kinder wichtigen Nahrungsmitteln Milch und Ei, hat die CRD derzeit nur begrenzte klinische Konsequenzen, weshalb sie bei diesen Allergenen zurzeit den Allergiespezialisten vorbehalten bleiben sollte.

Wie bei allen *in vitro*-Tests ist die Qualität der Ausgangsmaterialien entscheidend für die Sensitivität und Spezifität. Diese Qualitätsunterschiede und -schwankungen sind abhängig von der Charge, für den Anwender nicht erkennbar und machen sich besonders bei Multiplex-Testsystemen bemerkbar. Anforderer sollten sich bei ihrem Labor erkundigen, welche Testsysteme im Einsatz sind und berücksichtigen, dass unterschiedliche Werte auch durch unterschiedliche Hersteller der Diagnosesysteme und unterschiedliche Chargen erklärbar sein können.

Generell sind bei Personen mit sehr niedrigem Gesamt-IgE-Spiegel die Empfindlichkeit aller Komponenten-basierten Testsysteme unzureichend und die Empfindlichkeit von *in vitro*-Extrakten besser. Daher ist ein Allergiescreening mittels Komponentendiagnostik unzureichend und deshalb wird auch die *in vitro*-Diagnostik mit Allergenextrakten wahrscheinlich im klinischen Alltag noch länger ihren Stellenwert behalten. Andere Beschränkungen sind höhere Kosten und höheres Expertenwissen für die richtige Anwendung dieser wertvollen Technologie.

Auch im Bereich der IgE-vermittelten Reaktionen auf Medikamente hilft die Komponentendiagnostik zurzeit nicht weiter.

Abb. 3: Integration der Komponentendiagnostik in klinischen Alltag





Ungeeignet ist eine CRD auch für die differentialdiagnostische Analyse von Krankheitsbildern ohne IgE-vermittelten Hintergrund (z.B. Laktoseintoleranz, ein Enzymmangel; Kontaktallergie, eine T-Zell-vermittelte Reaktion; Gluten-sensitive Enteropathie, eine vor allem durch Antigen-spezifisches IgA diagnostizierbare Krankheit).

Bindung von spezifischem IgE an ein Antigen in einem Test bedeutet nicht automatisch, dass diese Bindung in vivo zu einer Aktivierung der Mastzellen und basophilen Granulozyten führt. So haben Patienten z.B. nach einer erfolgreichen AIT gegen Wespengift zwar nach wie vor positive in vitro-Testergebnisse auf die Major Komponenten Ves v1 und/oder 5; sie reagieren bei einem Wespenstich aber nicht mehr anaphylaktisch. Einer der Mechanismen um dies zu erklären, ist ein durch die AIT induzierter, hoher, allergenspezifischer IgG-Spiegel, der die Aktivierung der Mastzellen in vivo blockieren kann. Deshalb kann jede noch so perfektionierte in vitro-Diagnostik den wichtigsten klinischen Schritt nicht ersetzen: Ob die gefundene IgE-Reaktivität im Serum

des Patienten eine klinisch manifeste Allergie oder eine klinisch irrelevante Sensibilisierung bedeutet, muss immer der klinisch tätige Arzt nach dem Vorliegen aller Testergebnisse beurteilen.

Fazit

Die Komponentendiagnostik gibt uns sehr gute Werkzeuge für die detaillierte Analyse komplizierter allergologischer Situationen in die Hand. Die jahrzehntelange, eher einfache Allergiediagnostik wurde dadurch aber deutlich komplizierter. Allergenkomponenten sind also ein wertvolles diagnostisches Mittel in den Händen eines Fachkundigen. ☺

Tipp: Die Klassifikation aller bisher beschriebenen Allergenkomponenten kann in frei zugänglichen Datenbanken nachgeschlagen werden, z.B. den durch die Pathophysiologie der Medizinischen Universität Wien betriebenen „Allfam“-Server: <http://www.meduniwien.ac.at/allfam/>

Literatur bei den Verfassern

Priv. Doz. Mag. Dr. Stefan Wöhrl

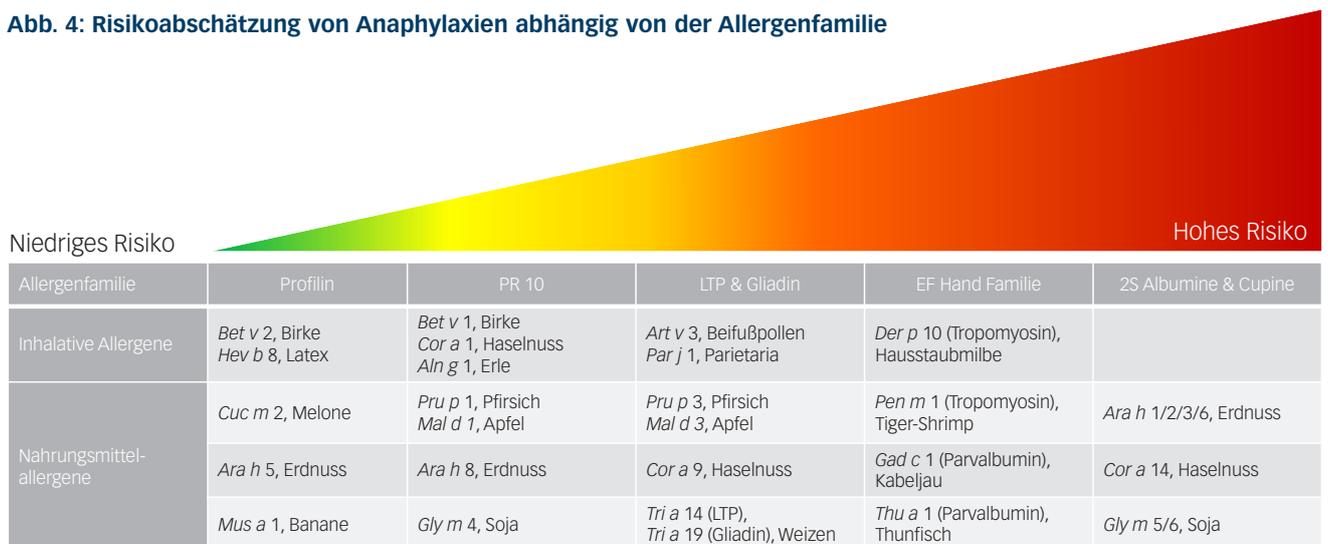
Floridsdorfer Allergiezentrum (FAZ), Wien

Dr. Katharina Moritz

Floridsdorfer Allergiezentrum (FAZ),

2. Medizinische Abteilung mit Pneumologie, Klinik Ottakring, Wien

Abb. 4: Risikoabschätzung von Anaphylaxien abhängig von der Allergenfamilie



Achtung! Es gibt immer Abweichungen von dieser Regel. Das Gly m 4 aus Soja ist ein starkes Nahrungsmittelallergen, obwohl es ein PR10-Protein ist. Bei den Lipid-Transfer-Proteinen (LTP) sind Kreuzreaktionen ausgeprägt. Es ist ein typisches Allergen, bei dem Co-Faktoren wie gleichzeitige Anstrengung, Infektion, Alkoholgenuß eine wichtige Rolle spielen. Die Beratung von Patienten mit LTP-Sensibilisierung ist im klinischen Alltag oft sehr herausfordernd.



Toxisch-epidermale Nekrolyse

Bockshornklee als Auslöser

Eine 32-jährige Frau stellte sich in einem peripheren Krankenhaus mit Fieber, Kopfschmerzen und einem neu aufgetretenen Hautausschlag vor. Einen Monat zuvor hatte sie komplikationslos ihr zweites Kind zur Welt gebracht. Anamnestisch berichtete die Patientin über die unregelmäßige postpartale Einnahme von Metamizol, Paracetamol und Ibuprofen. Zudem wurde ein pflanzliches Präparat, bestehend aus reinen Bockshornklee Samen, zur Verbesserung der Laktation eingenommen. Alle Medikamente, mit Ausnahme von Bockshornklee, wurden bereits zuvor komplikationslos in der Schwangerschaft eingenommen. Initial wurde die Patientin unter der Verdachtsdiagnose einer Erkältung nach Hause entlassen. Bei zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Ausbreitung des Exanthems im Gesichts- und oberen Rumpfbereich erfolgte die Verlegung in das Universitätsklinikum zur weiteren Behandlung einer schweren kutanen Arzneimittelreaktion.

Bei Aufnahme zeigten sich im Hautstatus zahlreiche Bullae und Erosionen mit positivem Nikolski-Zeichen sowie eine Hautablösung, die circa 30 bis 40 Prozent der Körperoberfläche betraf (Abb. 1). Auch die Lippen, Zunge und Mundschleimhaut waren betroffen. Die Schleimhäute im Anogenitalbereich und die Augen waren unauffällig. In weiterer Folge wurden zwei Probiopsien entnommen, hierbei bestätigte sich die Diagnose einer toxisch epidermalen Nekrolyse (TEN) in Form einer kompletten Nekrose der Epidermis in der histologischen Aufarbeitung. Der SCOR-

TEN („Score of toxic epidermal necrolysis“) betrug zwei Punkte, was einem Letalitätsrisiko von drei Prozent entspricht.

Es wurde eine intravenöse Therapie mit hochdosierten Immunglobulinen (IVIg) in einer Dosierung von 3g/kg Körpergewicht über drei Tage initiiert. Begleitend erfolgte eine supportive Behandlung auf der Intensivstation. Bereits wenige Tage später konnte eine deutliche Besserung des Gesamtzustandes der Frau beobachtet werden; nach zwei Wochen wurde die Patientin aus der stationären Betreuung entlassen.

Nach vollständiger Genesung wurde vier Monate später eine allergologische Abklärung durchgeführt. Im Lymphozytentransformationstest (LTT) zeigte sich eine signifikante Sensibilisierung auf Bockshornklee, aber keine induzierte Proliferation von Immunzellen in der Gegenwart von Metamizol, Paracetamol und Ibuprofen (Tab. 1). Es muss darauf hingewiesen werden, dass der LTT kein standardisiertes Verfahren ist und lediglich eine Proliferation von Lymphozyten bei Kontakt mit unterschiedlichen Antigenen anzeigt. Auf die Durchführung einer Epikutantestung wurde verzichtet, da die Rate der positiven Testreaktionen bei SJS/TEN mit 24 Prozent gering ist. Auch sollte eine orale Provokationstestung aufgrund des Risikos schwerer kutaner Nebenwirkungen unterbleiben. Basierend auf dem LTT wurde Bockshornklee als wahrscheinlichster Auslöser der Arzneimittelreaktion identifiziert, obwohl letztendlich Infektionserreger

**Tab. 1: Lymphozytentransformationstest (LTT)
ist positiv für Bockshornklee**

Wirkstoff	Konzentration (µg)	SI (autologous plasma)	SI (AB plasma)
Paracetamol	0,1	1,3	1
	1	1,2	1
	10	1	0,9
	100	0,9	0,8
	500	0,8	1,3
Ibuprofen	0,1	0,8	1,3
	1	1	1,3
	10	1,1	1,6
	100	0,8	0,8
Metamizol	0,1	0,6	0,8
	1	1	0,9
	10	1,5	1
	100	0,9	0,5
Bockshornklee	100	86,9	1,3
	1000	17,5	3,2
Tetanus (pos, control)	1	125,9	108,9

SI (stimulation index), AB plasma (human, antibody-free, plasma blood type AB)

(z.B. Viren) als Trigger oder Kofaktoren einer toxisch epidermalen Nekrolyse nicht gänzlich ausgeschlossen werden konnten. Da ohne Provokationstestung eine Intoleranzreaktion auf Metamizol, Paracetamol und Ibuprofen nicht widerlegt werden kann, sollte die Patientin in Zukunft sowohl auf Bockshornklee als auch auf die genannten Schmerzmittel konsequent verzichten.

Diskussion

Heutzutage werden das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die toxisch epidermale Nekrolyse als eine Krankheitsentität von unterschiedlich schwerer Ausprägung angesehen und gelten als Notfälle in der Dermatologie. Insgesamt treten schwere kutane Arzneimittelreaktionen mit einer Inzidenz von 1,5 bis 1,8 pro 1 Million Einwohner pro Jahr selten auf, gehen aber mit einer hohen Letalität einher. Die Mortalität einer toxisch epidermalen Nekrolyse liegt bei etwa 30 Prozent. In den meisten Fällen kann ein SJS/TEN auf eine vorherige Medikamenteneinnahme zurückgeführt werden. Weitere seltene Auslöser sind Infektionen und Impfungen. Bis heute wurden mehr als 100 Medikamente mit der Entwicklung von TEN in Verbindung gebracht; die häufigsten sind Allopurinol, Antibiotika, nichtsteroidale Antiphlogistika und Antikonvulsiva. Im Fall der beschriebenen Patientin konnte erstmals eine TEN nach der Einnahme von Bockshornklee nachgewiesen werden.

Eine toxisch epidermale Nekrolyse ist das Resultat einer flächenhaften Apoptose von Keratinozyten (Nekrose der gesamten Epidermis), ausgelöst durch eine veränderte Immunantwort

auf einen antigenen Wirkstoff-Gewebe-Komplex, die zu einer Spaltbildung im Bereich der dermoepidermalen Junktionszone führt und die charakteristische sichtbare Epidermolysen auslöst. Als diagnostisches Korrelat findet sich das direkte Nikolski-Zeichen. Die detaillierten pathophysiologischen Mechanismen des SJS/TEN sind komplex und bislang nicht ausreichend erforscht.

Therapie

Aufgrund der geringen Fallzahlen von schweren kutanen Arzneimittelreaktionen besteht ein Mangel an qualitativen Therapiestudien; Empfehlungen basieren auf Fallberichten und systematischen Reviews. Eine deutschsprachige Leitlinie steht nicht zur Verfügung. Bis dato konnte in keinen prospektiven randomisierten klinischen Studien eine Wirksamkeit von spezifischen Therapieformen gezeigt werden. In einer rezenten Metaanalyse von Zimmermann et. al wurde in den untersuchten Studien aus dem Zeitraum 1990 bis 2012 ein Überlebensvorteil für Patienten mit einer Therapie mit systemischen Glukokortikoiden und Cyclosporin A gefunden. Gemäß der aktuellen europäischen Leitlinie für die Verwendung von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen in der Dermatologie kann auch eine frühe Verabreichung von Immunglobulinen erwogen werden, wenn therapeutische Alternativen mit höherer Evidenz fehlen. Als Dosierung wird eine Gesamtdosis von mindestens 3g/kg Körpergewicht empfohlen, die Gabe sollte fraktioniert über drei bis fünf Tage erfolgen.

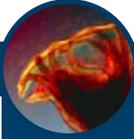
Zusammenfassend ist es wichtig, Phytopharmaka als potenzielle Auslöser einer schweren kutanen Arzneimittelreaktion in Betracht zu ziehen, da pflanzliche Arzneimittel in Industrieländern immer populärer werden und leicht verfügbar sind. ☉

Literatur bei den Verfassern

Ass. Dr. Klaus Enzelsberger,
Prim. Univ. Prof. DDr. Wolfram Hötzenecker, MBA
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie,
Kepler Universitätsklinikum Linz



Abb. 1: Epidermale Nekrolyse



Larva migrans cutanea

Häufig bei Reiserückkehrern aus (Sub-)Tropen

Ein 30-jähriger Kitesurf-Lehrer vom Neusiedler See stellt sich im März dieses Jahres mit einer zentral leicht hypopigmentierten, randständig erythematösen, juckenden Läsion am linken Oberschenkel vor. Er lebt und arbeitet seit zwei Jahren im Burgenland und ist mit einer Burgenländerin, ebenfalls Kitesurferin, verheiratet, stammt aber aus Sri Lanka. Er berichtet, dass er bereits im Februar wegen der tollen Starkwinde als Surflehrer am Neusiedler See Kitesurfen war. Gemeinsam mit seiner Frau hat er die Eigendiagnose „Hautpilz“ gestellt und eine Pilzsalbe verwendet, dennoch hat die Läsion immer stärker gejuckt, hat sich durch Kratzen weiter vergrößert und ist gewandert.

Aufgrund des typischen klinischen Bildes eines erythematösen bizarr gewundenen Ganges und des starken Juckreizes war die Diagnose Larva migrans cutanea (Abb. 1) rasch klar. Laboruntersuchungen inklusive Differentialblutbild und Gesamt-IgE waren völlig unauffällig. Auch sonst war der Patient gesund und beschwerdefrei.

Der Patient erhielt 12mg Ivermectin (200 µg/kg KG) als Einmaldosis oral. Die Inflammation und der Juckreiz heilten innerhalb einer Woche ab, die postinflammatorische Hypopigmentierung erst nach zwei Monaten.

Wo hat der Patient die Krankheit erworben, am Neusiedler See?

Die Larva migrans cutanea ist eine eindrucksvolle, aber harmlose, durch Kontakt mit kontaminierter Erde erworbene Wurmerkrankung der Haut. Sie kommt weltweit in den Tropen und Subtropen vor. Larven von Hundehakenwürmern wie *Ancylostoma brasiliense* oder *Uncinaria stenocephala* treten aus fäkal kontaminierten Böden an Fußsohlen, Gesäß oder Beinen in die Haut ein und verursachen bizarre, juckende Gänge in der Haut. Die erwachsenen Würmer leben im Darm von Hunden und Katzen. Der Mensch ist ein Fehlwirt; daher sterben die Larven schon in der Haut spontan nach einigen Monaten ab.

Diagnose

Die Diagnose wird durch die typische Klinik gestellt: stark juckende irregulär gewundene Gänge, die sich täglich um einige Zentimeter ausbreiten können. Durch Kratzen kann es zur bakteriellen Superinfektion kommen.

Eine wichtige Differentialdiagnose stellt die Larva currens, eine systemische Wurminfektion mit *Strongyloides stercoralis* dar. Larva currens kommt ebenfalls weltweit in den Tropen und Subtropen vor, verursacht sehr ähnliche, aber flüchtige Gänge und kann bei Immunsupprimierten zum Tod führen. Zur differentialdiagnostischen Abklärung ist es sinnvoll, die Abheilung der Larva migrans klinisch zu kontrollieren, das Differentialblutbild und das Gesamt-IgE zu untersuchen und bei Hinweisen auf eine Helmin-

theninfektion (Eosinophilie, erhöhtes Gesamt-IgE) auch den Stuhl auf Wurmeier und Parasiten zu untersuchen.

Weitere Differentialdiagnosen sind Epidermomykosen, Erythema chronicum migrans, migratorische Myiasis, Phytophotodermatitis oder auch Erntemilbenbefall mit begleitender Lymphangitis (Abb. 3).

Therapie

Therapie der Wahl ist die einmalige Verabreichung von Ivermectin (Scabioral, Stromectol®), 200 µg/kg KG als Einmalgabe per os. Auch eine Therapie mit Albendazol 400 mg zweimal täglich über drei Tage ist wirksam. Obwohl die Larven spontan nach Wochen/Monaten absterben, machen der starke Juckreiz und die meist rasche Ausdehnung eine Therapie nötig. Die früher oft geübte Praxis, die Larven mit Kryotherapie abzutöten, ist selten zielführend, da man nicht wissen kann, in welche Richtung die Larven in der Haut wandern und man damit oft mehr Schaden als Nutzen für die Patienten verursacht.

Diskussion

Die Larva migrans cutanea gehört im mitteleuropäischen Raum – gemeinsam mit der Tungiasis, der Myiasis und der kutanen Leishmaniose – zu den häufigsten Tropendermatosen bei Reisrückkehrern aus Tropen und Subtropen. Unser Patient hat nach ausführlicher Reiseanamnese die Erkrankung nicht am Neusiedler See, sondern während eines Besuchs bei seiner Familie in Sri Lanka am Strand beim Kyten am Indischen Ozean bereits Anfang Februar erworben.

In der Literatur gibt es aber auch für unsere Breiten einen Bericht einer Infestation von einem Baggersee im Ruhrgebiet. Der Klimawandel mit Erderwärmung und somit idealeren Lebensbedingungen für die Würmer (Larven entwickeln sich in warmer Erde besser), kann aber auch in Österreich das Auftreten autochthoner Fälle begünstigen. ☺

Dr. Rosemarie Moser

Fachärztin für Dermatologie und Venerologie, Eisenstadt



Abb. 1a und 1b: Oberschenkel aktive Larva migrans cutanea am oberen Rand, mit postinflammatorischer Hypopigmentierung, 18. März 2020, fast abgeheilt 18. Juni 2020



Abb. 1: Larva migrans cutanea



Abb. 2: ausgedehnte Larva migrans bei einem vierjährigen Kind aus Malawi

Abb. 3: DD ausgedehnter Erntemilbenbefall am Stamm mit begleitenden Lymphangitiden