

S

Spezial

Österreichische
Ärztezeitung



DERMATOLOGIE



ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT
FÜR DERMATOLOGIE UND VENEROLOGIE

AUSTRIAN SOCIETY OF
DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

www.oegdv.at

www.oegdv-jahrestagung.at

JAHRES TAGUNG 2021

25.–27. November
Salzburg Congress

Wissenschaftliche Organisation:
Univ.-Prof. Dr. Johann Bauer, MBA
a. o. Univ.-Prof. Martin Laimer, MSc

Neutrophile Dermatosen

Neutrophile Dermatosen werden den autoinflammatorischen Erkrankungen zugeschrieben. Zahlreiche Differentialdiagnosen und überlappende klinische wie histopathologische Charakteristika können die Einordnung erschweren und die Behandlung verzögern. *Seite 54*



Psoriasis vulgaris

Patienten mit Psoriasis benötigen oft eine lebenslange Behandlung. Wichtig sind die stadiengerechte Auswahl und rechtzeitige Anpassung der Therapien, sowie die Kontrolle von Komorbiditäten und Ko-Medikationen. *Seite 6*

Atopische Dermatitis

Atopische Dermatitis ist die häufigste entzündliche Hauterkrankung, der Juckreiz und die Ekzeme stehen im Fokus der Behandlung. Neue Therapien sind bereits im Einsatz, für die Zukunft werden weitere topische und systemische Medikamente erwartet. *Seite 48*



Inhalt

Editorial Prim. Univ. Prof. Dr. Johann Bauer	5	Biologika bei Ichthyosen	
		Erste Evidenz	32
Psoriasis vulgaris		Fortgeschrittenes Melanom	
Nicht nur eine Hautkrankheit	6	Neue Therapiemöglichkeiten	35
Interview Prim. Univ. Prof. Dr. Franz Trautinger		Interview Priv. Doz. Dr. Sabine Altrichter	
Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom	12	Chronische spontane Urtikaria	40
Mikrobielle Hauterkrankungen		Fakten: Hereditäres Angioödem	42
Neue Entwicklungen	15	Mykologie 2021	
Lupus erythematoses		Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft	44
Update und Überblick	18	Atopische Dermatitis	
Fakten: Mykosis fungoides	22	Neue Therapien	48
Interview Prim. Univ. Prof. Dr. Norbert Sepp		Neutrophile Dermatosen	
Vaskulitiden	25	Autoinflammation in der Dermatologie	54
Versorgung chronischer Wunden			
Breites Spektrum an Therapiemöglichkeiten	28		

Impressum: Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel.: +43 1 512 44 86-0 // **Auflage:** 23.000 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe // Wissenschaftliche Leitung:** Prof. Dr. Johann Bauer // **Projektorganisation:** Dr. Sophie Fessl // **Anzeigenleitung Österreichische Ärztezeitung:** Bernhard Mitterhauser // **Senior Key Account:** Michaela Thenius // **Disposition:** Anna Hisch // **Grafik & Layout:** Irene Danter, Nicole Neiger // **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 / picturedesk.com; Foto Editorial: feelimage/Matern // **Mit freundlicher Unterstützung von:** AbbVie, ALK, Eli Lilly, Janssen, Kyowa Kirin, Leo Pharma, Lohmann & Rauscher, Novartis, Sanofi, Schülke & Mayr, Stada, Takeda, Viatrix. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf den Seiten 57 bis 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.

EDITORIAL

Antikörper- und mRNA-Therapien: Dermatologie als Vorreiter

Die Dermatologie und Venerologie ist ein breites medizinisches Fach: Wir decken fast alle Gebiete der Medizin ab, ob das jetzt Operationen sind – Dermatochirurgie –, über die eher internistisch gelagerte Behandlung von Autoimmunerkrankungen, entzündlichen Erkrankungen, allergologischen und onkologischen Erkrankungen, über die Therapie infektiöser Hauterkrankungen bis hin zu Spezialthemen wie genetischen Hauterkrankungen. Auf letzteren liegt ein starker Fokus der österreichischen, dermatologischen Forschung, mit Expertisezentren an den Universitätskliniken in Innsbruck und Salzburg.

Diese Breite des Faches hat in der jüngsten Vergangenheit zur Verbreitung von neuen Wirkprinzipien in der Medizin beigetragen. So hat die Identifikation von Botenstoffen in entzündlichen Erkrankungen zur Entwicklung von Antikörper-Therapien beigetragen. Hier waren es vor allem die Studien zur Psoriasis, jetzt auch zur Neurodermitis, welche die Effektivität und Sicherheit von Antikörpertherapien gezeigt haben. Diese Therapien sind nun auch Standard bei unterschiedlichen entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, entzündlichen Darmerkrankungen sowie Autoimmunerkrankungen.

Dasselbe gilt für das Melanom, von wo die nun fest etablierte Immuntherapie in der Onkologie ihren Ausgang genommen hat. Besonders spannend ist daher auch, dass die mRNA-Therapien, die jetzt als COVID Impfungen verabreicht werden, initial für die Behandlung des Melanoms entwickelt wurden. Die RNA-Therapie in der Melanom-Behandlung wird jetzt durch die globale epidemiologische Studie zu Wirkung und vor allem zur Sicherheit von mRNA Behandlung mit weltweit schon vielen Millionen geimpfter Menschen befeuert werden.

Zu den Schattenseiten der COVID-Pandemie zählt die verringerte Früherkennung von Hautkrebs. Zum Melanom gibt es rezente, weltweit erhobene Daten, die zeigen, dass um 30 Prozent weniger Me-



lanome in frühen Stadien erkannt wurden. Dies bestätigte sich auch für das Bundesland Salzburg, wo wir in einer rezenten Studie einen Rückgang der Primärdiagnosen von 44 Prozent und 58 Prozent gegenüber 2018 und 2019 verzeichnen mussten. Es bleibt zu hoffen, dass sich dieser Rückgang nicht ungebremst auf das Gesamtüberleben dieser Patienten auswirkt.

Umso wichtiger ist es daher, dass in den nächsten Jahren in der Onkologie an neuen Technologien, vorwiegend in Richtung Diagnostik und Prognoseerstellung, aber auch in Richtung therapeutischer Targets geforscht wird. Beispiele sind die Analyse der mikro-RNA bei Tumoren, ebenso die Analyse des Energiestoffwechsels. Das sind Themen, bei denen mit verschiedenen Interventionen versucht wird die Biologie des Melanoms zu beeinflussen.

So dient diese Spezialausgabe der ÖÄZ sowohl dazu die aktuellen, klinischen Aspekte des Faches für den interessierten Allgemeinmediziner zu umreißen, als auch mögliche, perspektivische Wege in der Dermatologie und Venerologie anzudeuten.

Prim. Univ. Prof. Dr. Johann Bauer
*Universitätsklinik für Dermatologie und
Allergologie, Uniklinikum Salzburg*



Psoriasis vulgaris

NICHT NUR EINE HAUTKRANKHEIT

Die Psoriasis, auch Schuppenflechte genannt, ist eine chronisch rezidivierende Erkrankung, die oft der lebenslangen Betreuung der Patienten bedarf. Wichtig sind die stadiengerechte Auswahl der Behandlung und rechtzeitige Therapieanpassungen, sowie die Kontrolle von Komorbiditäten und Ko-Medikationen.

In Österreich sind zirka 250.000 Menschen von Psoriasis betroffen. Sie ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen, der eine systemische Entzündung zugrundeliegt. Eine langfristige Betreuung der Hauterscheinungen, der Komorbiditäten und des psychischen Befindens ist erforderlich. Mit den neuesten Generationen von Biologika kann eine Symptomfreiheit der Patienten und eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität auch bei schweren Psoriasis-Fällen erreicht werden.

Man unterscheidet einen Typ 1 mit einem Inzidenz Gipfel um das 20. Lebensjahr und einen Typ 2 mit einem Inzidenz Gipfel nach dem 40. Lebensjahr. Die Psoriasis ist eine genetisch determinierte Erkrankung, wobei das molekulargenetische Profil sehr eng mit dem Typ 1 und weniger mit dem Typ 2 verbunden ist. Bei über 60 Prozent der Erkrankten findet sich das Psoriasis-assoziierte Gen HLA-Cw6. Zahlreiche Triggerfaktoren können einen Schub auslösen. Beispiele hierfür sind Streptokokkeninfekte, vor allem im Kindesalter bzw. Reizungen der Haut, das sogenannte Köbner-Phänomen.

Die Schuppenflechte ist eine immunmedierte Erkrankung. Das Verständnis der Ätiopathogenese entwickelt sich ständig weiter, was sich direkt in den modernen Therapieansätzen der Biologika widerspiegelt. Früher ging man davon aus, dass es sich um eine fast ausschließlich Th1-zellvermittelte Erkrankung handelt. In den letzten Jahrzehnten wurden jedoch weitere Immunmechanismen erforscht, die zunehmend das Verständnis der Erkrankung verbesserten. Wichtige proinflammatorische Zytokine der Psoriasis sind unter anderem TNF-alpha, Interleukin-17 und Interleukin-23.

Komorbiditäten

Die Psoriasis vulgaris gilt heute als systemische Erkrankung, die mit dem metabolischen Syndrom und anderen entzündlichen Autoimmunerkrankungen assoziiert ist. So bringt die Psoriasis eine erhöhte Prävalenz von arterieller Hypertonie, kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall, Fettstoffwechselstörung, Adipositas und Diabetes mit sich. Bei Patienten ab mittelschwerer

Psoriasis sind entsprechende Kontrollen vorzunehmen, das heißt Blutdruck, Blutzucker, Blutfette und Gewicht. Auch die Psoriasisarthritis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen treten häufiger auf. Es zeichnet sich zunehmend in der vorhandenen Datenlage ab, dass ein frühzeitiger Einsatz systemischer antiinflammatorischer Therapien sich nicht nur auf die Hauterkrankung, sondern auch für die Begleiterkrankungen positiv auswirkt.

In bis zu 30 Prozent der Fälle tritt Psoriasisarthritis auf, eine Gelenkentzündung, die häufig zu erosiven Veränderungen führen kann. Bei Beginn der Psoriasis auf der Kopfhaut, an den Nägeln oder im Anogenitalbereich ist das Risiko dafür erhöht. Wichtig ist, bei Patienten mit Psoriasis regelmäßig nach Schmerzen und Schwellungen der Gelenke und nach Morgensteifigkeit zu fragen. Zusammen mit einem Rheumatologen muss die Psoriasisarthritis von anderen Gelenkerkrankungen abgegrenzt und behandelt werden. Viele moderne Psoriasis-Therapien sind gleichzeitig für die Behandlung der Psoriasis der Haut und der Gelenke zugelassen.

Auch psychische Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen und Schlafstörungen werden vermehrt bei Psoriatikern gefunden. Es besteht weiters ein erhöhtes Risiko für Suchterkrankungen wie Alkohol und Nikotinabusus. Die verschiedenen Begleiterkrankungen erfordern nicht nur eine entsprechende Anamnese und Screeninguntersuchungen, sondern auch entsprechende Ko-Medikationen.

Diagnose und Schweregrad

Die Diagnose einer Psoriasis kann meistens durch eine Blickdiagnose anhand der charakteristischen schuppigen und entzündlichen Läsionen gestellt werden. Hilfreich kann das sogenannte Auspitz-Phänomen sein. Hierbei kommt es zu punktförmigen Blutungen, wenn die obersten Hornschuppen entfernt werden. Bei Unsicherheit sollte immer ein Dermatologe hinzugezogen werden.

Der Schweregrad der Erkrankung wird durch verschiedene Scores erfasst, wie zum Beispiel dem BSA (Body Surface Area), welcher die betroffene Körperoberfläche beurteilt. Ein häufig verwendeter Score ist auch der sogenannte PASI-Score (Psoriasis Area and Severity Index), der die Ausprägung der Symptome und die betroffene Fläche für verschiedene Körperregionen berücksichtigt. Zur Beurteilung der Krankheitsschwere dient auch der DLQI (Dermatologischer Lebensqualitätsindex).

Bei einem BSA, PASI, DLQI ≤ 10 spricht man von einer leichten Psoriasis, ab einem BSA, PASI oder DLQI > 10 von einer mittelschweren bis schweren Psoriasis. Unabhängig von diesen Scores werden auch schwierig zu behandelnde Regionen wie eine Beteiligung der Kopfhaut, der Nägel oder

des Anogenitalbereiches bewertet. Sind diese Regionen befallen, kann die Erkrankung auch dann als schwere Psoriasis eingestuft werden, wenn die vorhin erwähnten Scores nur einen geringen Wert aufweisen.

Klinisches Bild

Der häufigste Typ der Psoriasis vulgaris ist der sogenannte Plaque-Typ. Mehr als 80 Prozent der Erkrankten zeigen diese Variante. Es finden sich hier meist rötlich gefärbte, kreisrunde, deutlich abgegrenzte erythrosquamöse Plaques, die in der Regel erhaben sind und häufig mit silbrig-weißen Schuppen bedeckt sind. Prädilektionsstellen sind die Streckseiten der Extremitäten (Knie, Ellbogen), die Kopfhaut und der Sakralbereich. Die Läsionen sind häufig mit Juckreiz verbunden. Ein Nagelbefall ist häufig, wobei die Fingernägel häufiger als die Fußnägel betroffen sind.

Eine seltene Variante ist die Psoriasis inversa. Hierbei kommt es zu Entzündungen in den intertriginösen Arealen wie Achseln, submammär, Analfalte sowie im Genitalbereich. Aufgrund der Hautmazeration fehlt die charakteristische Schuppung.

Eine weitere Form ist die eruptive Psoriasis, welche häufig im jungen Lebensalter auftritt. Die Läsionen treten häufig akut und exanthematisch auf. Finden sich dabei stecknadelkopfgroße punktförmige Läsionen, spricht man von einer Psoriasis punctata. Die Herde können bis münzgroß werden und werden dann als guttata bezeichnet. Häufige Triggerfaktoren hierbei sind Streptokokkeninfekte, vor allem des oberen Respirationstraktes.

Als Maximalvariante der Erkrankung kann es zu einer psoriatischen Erythrodermie kommen, welche sowohl aus einer stabilen Plaque-Psoriasis als auch de novo entstehen kann. Aufgrund der massiven Entzündung kann es gelegentlich zu einem lebensbedrohlichen Zustandsbild kommen.

Eine weitere Variante der Psoriasis ist die sogenannte pustulöse Psoriasis, wobei lokalisierte Formen von generalisierten unterschieden werden. Bei der generalisierten Psoriasis pustulosa vom Typ Zumbusch treten exanthematische Pusteln auf. Lokalisierte Formen der pustulösen Psoriasis sind zum Beispiel die palmoplantare Pustulose und die seltene Akrodermatitis suppurativa Hallopeau, welche lokalisiert an den Endphalangen der Finger auftritt.

Therapie

Die Wahl der Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Als Basistherapie jeglichen Schweregrades werden wirkstofffreie Salben, Cremes oder Lotionen zur Hautpflege sowie topische Zubereitungen von Keratolytica (Harnstoff oder Salicylsäure) eingesetzt. Bei Befall der Kopf- →

Psoriasis vulgaris

→ haut können spezielle Gels, Shampoos oder Lösungen Verwendung finden.

Die leichte Psoriasis kann meist mit topischer Therapie, vor allem durch Corticosteroide und Vitamin D3 Präparate, gut kontrolliert werden. Bei mittelschwerer oder schwerer Psoriasis ist eine Systemtherapie indiziert, wie auch bei einer assoziierten psoriatischen Arthritis. 25 Prozent der Betroffenen haben eine mittelschwere bis schwere Psoriasis und bedürfen daher einer Systemtherapie.

Ziel jeglicher Therapie ist eine gute Wirksamkeit mit möglichst wenigen Nebenwirkungen, einem dauerhaften Therapieerfolg und einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Aufgrund der uns heute zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ist es möglich, dies bei den meisten unserer Patienten zu erreichen. Wichtig ist, den Therapieerfolg zu kontrollieren und, wenn nötig, rechtzeitig anzupassen, zum Beispiel durch Dosisänderungen, Kombination von topischen und systemischen Therapien, sowie einem Wechsel der Präparate.

Topische Therapien

Corticosteroide stellen noch immer den Goldstandard der Lokalthherapie dar. Sie stehen uns in unterschiedlichen Galenika zur Verfügung, Kombinationspräparate mit Salicylsäure und Vitamin D3-Derivaten verbessern noch die Wirksamkeit.

Vitamin D3-Derivate (Calcipotriol und Tacalcitol) hemmen die Hyperproliferation der psoriatischen Keratinozyten und wirken entzündungshemmend. Vor allem die Kombination von Vitamin D3-Derivaten mit Corticosteroiden zeigt ein sehr gutes Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil. Calcineurininhibitoren (Pimecrolimus und Tacrolimus) können off-label in corticoidsensiblen Arealen wie Gesicht, Intertrigines und Genitoanalbereich eingesetzt werden.

Bei den Phototherapien stehen uns die Schmalband 311 nm UVB Lichttherapie sowie die sogenannte PUVA-Therapie zur Verfügung, also UVA-Bestrahlung mit einem Photosensibilisator entweder als orale Photochemotherapie bzw. als

Creme oder Bade-PUVA-Therapie. Die Phototherapie zeigt eine exzellente Wirksamkeit mit dem Nachteil eines hohen Zeitaufwandes für die Patienten.

Systemische Therapien

Als systemische Therapien stehen uns Methotrexat, Fumarsäure, Acitretin, Cyclosporin (welches in Österreich kaum mehr eine Rolle spielt) und Apremilast zur Verfügung.

Methotrexat (MTX) wird seit Jahrzehnten bei der Psoriasis und Psoriasisarthritis verwendet. Es kann oral oder subkutan mit einer Dosierung zwischen 15 und 25 mg einmal wöchentlich eingesetzt werden. Es zeigt eine gute Wirksamkeit bei geringen Kosten und wird kombiniert mit Folsäure angewendet. Wichtig ist eine regelmäßige klinische Kontrolle sowie Laborkontrolle.

Fumarsäuren wirken immunmodulatorisch, haben in Deutschland einen hohen Stellenwert, sind jedoch in Österreich wenig im Einsatz. Aufgrund des Wirkungs-/Nebenwirkungsspektrums und zahlreicher, sehr gut wirksamer Therapieoptionen haben sie an Stellenwert verloren. Retinoide sind synthetische Vitamin A-Präparate und greifen regulierend in die Differenzierung der Epidermis ein. Sie werden gerne bei pustulierenden und hyperkeratotischen Varianten in Kombination mit einer Phototherapie eingesetzt. Apremilast, ein sogenanntes Small-Molekül, ist ein Phosphodiesterase 4-Inhibitor, welcher immunmodulierend wirkt und einen Einsatz bei moderaten Fällen findet.

Biologika sind gentechnisch hergestellte, humanisierte Immunglobulinmoleküle. Sie binden Zytokine bzw. deren Rezeptoren und unterbinden somit weitere proinflammatorische Aktivitäten. Die Biologika stellen eine Revolution in der Behandlung der Psoriasis dar, bei einer sehr hohen Wirksamkeit mit einer ausgezeichneten Verträglichkeit. Die letzten Generationen der Biologika haben unsere Therapieziele verändert, eine fast vollständige Erscheinungsfreiheit der meisten Patienten ist hiermit möglich geworden.

Vor Therapieeinleitung sollen chronische Infektionen wie zum Beispiel eine latente Tuberkulose ausgeschlossen werden. Zusätzlich muss der Impfstatus erhoben werden. Vor allem Lebendimpfstoffe wie zum Beispiel Masern, Mumps, Röteln sollten vor Therapieeinleitung komplementiert werden, da sie während einer Biologika-Therapie kontraindiziert sind.

Unter den Biologika stehen uns nun folgende Ansatzpunkte zur Verfügung:

TNF alpha-Blocker, die älteste Generation der Biologika mit einem breiten Wirkungsspektrum auch in Rheumatologie und Gastroenterologie. Für die Plaque-Psoriasis zugelassen sind Adalimumab, Etanercept, Infliximab und Certolizumab. Für Adalimumab, Etanercept und Infliximab stehen uns mitt-

NEUES

Ein weiteres Biologikum namens Bimekizumab wurde im August 2021 von der EMA zur Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassen. Es handelt sich hierbei um einen Interleukin-17A und 17F Antikörper. Es wird uns hiermit in Kürze eine weitere Therapieoption für unsere Psoriasispatienten zur Verfügung stehen.

lerweile auch sogenannte Biosimilars zur Verfügung. Mit den TNF alpha-Blockern steht uns somit eine mittlerweile preisgünstige Biologika-Therapie zur Verfügung mit einem langen Erfahrungszeitraum von bis zu über 20 Jahren. Nachteilig ist bei einigen Patienten ein über Jahre auftretender Wirkverlust.

Der **Interleukin-12/23-Inhibitor** Ustekinumab ist seit 2009 in Österreich zugelassen. Er kann sowohl für die Haut als auch für die Gelenke eingesetzt werden, mit ausgezeichneten Langzeitdaten und einem guten Nebenwirkungsspektrum.

Interleukin-17-Inhibitoren: Die Interleukin-17-Antikörper Secukinumab und Ixekizumab neutralisieren Interleukin-17 als wichtigstes Zytokin der TH17-Zellen. Sie sind für Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zugelassen. Ein weiterer monoklonaler Antikörper, Brodalumab, ist gegen den Rezeptor für Interleukin-17 gerichtet und wurde 2018 für die Psoriasis vom Plaque-Typ zugelassen. Bei den Interleukin-17-Inhibitoren kann es in seltenen Fällen zu einer Verschlechterung oder einem Neuauftreten einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung kommen; daher ist vor Therapieeinleitung eine entsprechende ausführliche Anamnese unumgänglich.

Interleukin-23-Inhibitoren: Die neueste Generation der Psoriasisbiologika sind die Interleukin-23 p19-Inhibitoren. Es stehen uns hier mittlerweile drei Präparate zur Verfügung: Guselkumab, Risankizumab und Tildrakizumab. Guselkumab hat mittlerweile auch die Zulassung für die Psoriasis-Arthritis erlangt. Der Wirkungseintritt dieser Substanzklasse ist oft nicht so schnell wie bei den Interleukin-17-Blockern, es zeigen sich jedoch beeindruckende Effizienzen mit einer sehr lang anhaltenden Wirksamkeit. Auch das Nebenwirkungsprofil dieser Substanzgruppe ist sehr gut.

Zusammenfassung

Die Psoriasis vulgaris ist nicht eine reine Haut-, sondern eine Systemerkrankung mit zahlreichen Komorbiditäten. Wichtig sind die stadiengerechte Auswahl der Behandlung und rechtzeitige Therapieanpassung, die Kontrolle von Komorbiditäten und Ko-Medikationen. Biologika haben die Therapie der Psoriasis revolutioniert. Mit ihnen kann nicht nur eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden, sondern auch eine Symptombefreiung vieler unserer Patienten. ←

*Univ. Prof. Dr. Paul Sator, MSc
Dermatologische Abteilung, Klinik Hietzing*

Aktinische Keratose

UND PLATTENEPITHELKARZINOM

Über die Wichtigkeit der Früherkennung und Prävention des Plattenepithelkarzinoms sowie seiner Vorstufe, der aktinischen Keratose, berichtet Prim. Univ. Prof. Dr. Franz Trautinger von der Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten am Universitätsklinikum St. Pölten im Gespräch mit Sophie Fessl.

Wie häufig sind die aktinische Keratose und das Plattenepithelkarzinom? Grundsätzlich sind sowohl die aktinische Keratose als auch das Plattenepithelkarzinom, dessen Vorstufe die aktinische Keratose ist, häufige Krankheiten. Aus epidemiologischen Daten wissen wir, dass beide Krankheiten meist zu Beginn des höheren Erwachsenenalters erstmals auftreten – je nachdem, wie viel Sonnenbelastung eine Person ausgesetzt war. Die Inzidenz und die Belastung des Gesundheitssystems durch das Plattenepithelkarzinom sind hoch, die Behandlungsmöglichkeiten sind sehr gut, aber Früherkennung, Primär- und Sekundärprophylaxe vermutlich zu wenig etabliert.

Was sind Risikofaktoren und welche Risikogruppen gibt es? Risikofaktoren sind eine chronische Lichtexposition in Freizeit oder Berufsleben, heller Hauttyp, männliches Geschlecht und Glatze. Prädispositionsstellen sind chronisch lichtexponierte Körperstellen, die sogenannten „Lichtterrassen“, wie unbehaarte Kopfhaut, Stirn, Nasenrücken, Wangen, Unterlippe, aber auch Unterarme und Handrücken. Ein besonderes Risikokollektiv sind immunsupprimierte Patienten, insbesondere Patienten nach Transplantation von soliden Organen. Wenn sie



Die Inzidenz und die Belastung des Gesundheitssystems durch das Plattenepithelkarzinom sind hoch.

vor der Operation bereits einen Lichtschaden, also UV-geschädigte Haut, aufwiesen, ist ihr Risiko, ein Plattenepithelkarzinom zu entwickeln, im Vergleich zur Normalbevölkerung mehrere 100-fach erhöht. Bei diesen Patienten ist Sonnenschutz, regelmäßige Kontrolle und frühzeitige Behandlung der aktinischen Keratosen besonders wichtig.

Weshalb sind die Früherkennung und frühe Behandlung der aktinischen

Keratose bzw. des Plattenepithelkarzinoms wichtig? Aufgrund seiner Vorläuferläsion, der aktinischen Keratose, ist das Plattenepithelkarzinom eine Erkrankung, die für die Früherkennung hervorragend geeignet ist. Man kann nämlich davon ausgehen, dass mit einer Behandlung der aktinischen Keratosen das Auftreten invasiver Plattenepithelkarzinome verhindert werden kann. Diese Vorstufe ist auch klinisch eindeutig und auch für wenig geschulte Augen ohne weitere Hilfsmittel erkennbar: eine festhaftende Hyperkeratose an chronisch lichtgeschädigter Haut entspricht nahezu immer der Diagnose aktinische Keratose. Patienten mit aktinischen Keratosen sollen wir aber nicht nur gut behandeln, wir müssen ihnen unbedingt gleichzeitig auch Empfehlungen für eine wirksame vorbeugende Maßnahme mitgeben, nämlich Sonnenschutz, der als primäre und sekundäre Prophylaxe das Risiko für aktinische Keratosen, und damit auch für Plattenepithelkarzinome reduziert. Nachdem wir die Risikopopulation, also alle Personen mit chronischer Lichtexposition, und die Risikolokalisationen kennen, sowie eine gut behandelbare Vorstufe und prophylaktische Maßnahmen haben, erfüllt das Plattenepithelkarzinom eigentlich alle Voraussetzungen für ein erfolgreiches Screeningprogramm →

→ zur Früherkennung. Damit könnte die Belastung für das Gesundheitssystem durch die hohen Operationszahlen verringert werden.

Sie erwähnen die gute Behandelbarkeit der aktinischen Keratose – welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es? Aktinische Keratosen sind hervorragend behandelbar, wir haben ein breites therapeutisches Spektrum. Chirurgisch kann eine aktinische Keratose durch Abtragung sowie andere zerstörende Verfahren, wie Kryo- und Lasertherapie, behandelt werden. Pharmakologische Methoden sind Diclofenac kombiniert mit Hyaluronsäure, Imiquimod, 5-Fluorouracil und die photodynamische Therapie. Bei der aktinischen Keratose ist das Thema der Feldkanzerisierung zu beachten. Wenn jemand zum Beispiel eine aktinische Keratose an der unbehaarten Kopfhaut aufweist, muss man davon ausgehen, dass das gesamte Areal der Glatze – als sogenanntes Krebsfeld – von chronischer Lichtschädigung und dem damit verbundenen Krebsrisiko betroffen ist. Daher ist die Feldtherapie wichtig, bei der nicht nur die einzelne Keratose, sondern das gesamte betroffene Krebsfeld behandelt wird. Die genannten topischen Verfahren sind dafür geeignet und man kann so subklinische Vorstufen mitbehandeln. Aufgrund von Verschreibungsbarrieren wird allerdings oft in erster Linie lokal zerstörend z.B. mit Kryotherapie behandelt und nur bei ausgedehntem Befall oder in der Zweitlinie eine Feldtherapie eingesetzt.

Mit welcher Häufigkeit entwickelt sich eine aktinische Keratose weiter zu einem Plattenepithelkarzinom? Wird eine aktinische Keratose nicht behandelt, so liegt das Risiko, dass sich daraus ein invasives Plattenepithelkarzinom entwickelt, bei ungefähr zehn Prozent. Aus meiner Sicht ist es nicht möglich, aufgrund des Erscheinungsbildes einer Keratose sicher

vorherzusagen, mit welcher Wahrscheinlichkeit sie progredient werden wird. Alle aktinischen Keratosen sollten daher, wenn möglich, behandelt werden. Zu beachten ist allerdings, dass die betroffenen Patienten nicht selten gegen Ende ihres Lebens angeht sind und um Übertherapie zu vermeiden, das Karzinomrisiko der eingeschränkten Lebenserwartung gegenübergestellt werden muss.

Wie wird das kutane Plattenepithelkarzinom behandelt? Das kutane Plattenepithelkarzinom wird in erster Linie chirurgisch behandelt. In manchen Situationen ist das nicht möglich, etwa aufgrund der Tumorgroße oder weil eine Operation aufgrund der Lokalisation verstümmelnd wäre. Auch bei sehr alten Patienten kann eine grundsätzlich technisch machbare Operation manchmal zu große allgemeine Risiken mit sich bringen.

Welche Behandlungsmöglichkeiten bestehen beim nicht-operablen Plattenepithelkarzinom oder wenn eine Kontraindikation zur Operation besteht? Strahlentherapie kann als alternative Option in Betracht gezogen werden. Wenn eine Strahlentherapie nicht in Frage kommt, etwa aufgrund der Lokalisation oder weil bereits vorbestrahlt wurde, besteht die Möglichkeit einer medikamentösen Therapie. In erster Linie ist das eine Immuntherapie mit PD-1-Antikörpern, von denen Cemiplimab für die Behandlung des inoperablen Plattenepithelkarzinoms zugelassen ist.

Bei welchen Patienten ist eine Immuntherapie indiziert? Eine Behandlung mit Cemiplimab ist indiziert bei metastasiertem oder lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom, wenn eine kurative chirurgische Therapie oder Strahlentherapie nicht in Frage kommen. Je nach Differenzierungsgrad des Tumors und der Immunkompetenz des Patienten hat das Plattenepithelkarzinom ein unter-

schiedliches Metastasierungsrisiko, wobei die Metastasen hauptsächlich in lokoregionären Lymphknoten auftreten. Auch im metastasierten Stadium können Patienten mit Immuntherapie behandelt werden, allerdings auch nur, wenn eine radikale Operation oder eine Strahlentherapie nicht möglich oder nicht zumutbar sind. Behandlung mit dem PD-1-Antikörper ist dagegen aufgrund ihres günstigen Nebenwirkungsspektrums auch für geriatrische Patienten geeignet.

Wie gut sprechen Patienten mit Plattenepithelkarzinom auf die Immuntherapie an? In der Regel sind ungefähr 50 Prozent der Patienten Responder, auch Vollremissionen können erzielt werden. Wenn Patienten ansprechen, sind sie meist Langzeit-Responder mit niedriger Toxizität und meist ohne wesentliche therapiebedingte Einschränkung der Lebensqualität.

Welche neuen Entwicklungen erwarten Sie im Bereich des Plattenepithelkarzinoms? Im Bereich der Therapie haben wir derzeit bereits sehr gute Behandlungsmöglichkeiten. Epidemiologisch erwarte und hoffe ich, dass die derzeitige Inzidenzsteigerung abflachen wird – in den letzten Jahren und Jahrzehnten stieg die Inzidenz, da die betreffende Generation sich relativ wenig vor Lichtexposition schützte. Da durch Aufklärung über Sonnenschutz der Wissensstand der Bevölkerung besser ist als vor 30 oder 40 Jahren, sollte die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms in Zukunft zumindest nicht weiter steigen. Wünschenswert wäre die Einführung von Früherkennungs- und Screeningprogrammen: Wir kennen die Risikopopulationen, wir kennen die Vorläuferläsionen, die leicht erkennbar und gut behandelbar sind. Alle Voraussetzungen wären also gegeben, um durch gezielte Maßnahmen die mit dem Plattenepithelkarzinom verbundene Morbidität zu verringern. ←



Mikrobielle Hauterkrankungen

NEUE ENTWICKLUNGEN

Infektionen der Haut gehören zu den weltweit häufigsten Erkrankungen. Sowohl das Mikrobiom der Haut als auch die Resistenzentwicklung bei Pathogenen haben Auswirkungen auf die dermatologische Behandlung.

Infektionen und Infestationen der Haut umfassen heterogene Symptome und haben die Geschichte der Dermatologie und ihre Entwicklung als eigenständiges Fachgebiet maßgeblich geprägt. Hier wird auf einige neuere Entwicklungen im Bereich der dermatologischen Mikrobiologie sowie bei mikrobiellen Erkrankungen der Dermatovenerologie eingegangen.

Das Mikrobiom der Haut

In den vergangenen Jahren hat sich gezeigt, dass zusätzlich zu klassischen Infektionen der Haut und Schleimhäute eine Reihe an entzündlichen Erkrankungen durch Bakterien der Haut maßgeblich beeinflusst werden. Das sogenannte Mikrobiom bezeichnet die Gesamtzahl an Mikroorganismen (z.B. Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten), die einen Makroorganismus (Mensch, Tier, Pflanze) oder Teile davon besiedeln. Nachdem eine Vielzahl von Effekten dem Darmmikrobiom zugeschrieben wurde und beispielsweise das Ansprechen von Melanompatienten auf eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren mit der Diversität des Darmmikrobioms korreliert, zeigte sich, dass auch das Mikrobiom der Haut einen wesentlichen Beitrag zu verschiedenen Prozessen liefert. So spielt das Mikrobiom eine entscheidende Rolle für immunologische Mechanismen und den Stoffwechsel und kann Erkrankungen wesentlich beeinflussen. Die Diversität des Mikrobioms und Dysbalance wirken auf den klinischen Verlauf von chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen ein. Die Wiederherstellung des physiologischen Mikrobioms kann damit auch zur Entwicklung von therapeutischen und prophylaktischen Maßnahmen genutzt werden. Beispiele für die Bedeutung des Hautmi- →

→ krobioms bei kutanen Entzündungsprozessen sind die atopische Dermatitis (Abb. 1) und Rosacea. Bei der atopischen Dermatitis ist lange bekannt, dass eine Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* zu einem Entzündungsschub führen kann und andere Staphylokokken-Spezies, die vorwiegend auf gesunder Haut vorkommen, einen positiven Effekt auf den klinischen Verlauf haben. Eine rezente Phase-1-Studie bei Patienten mit atopischer Dermatitis konnte dieses Konzept mittels „Bacteriotherapie“, bei der *Staphylococcus hominis* von gesunder Haut als topische Therapie bei Ekzempatienten getestet wurde, bereits in die Klinik umsetzen. Außerdem spielt *Staphylococcus aureus* bei bakteriellen Infektionen der Haut und des Weichgewebes gemeinsam mit beta-hämolysierenden Streptokokken eine wichtige Rolle.

Resistenzentwicklung bei dermatovenerologischen Pathogenen

Haut- und Weichgewebeanfektionen gehören weltweit zu den häufigsten Infektionen und umfassen die Impedigo contagiosa als Infektion der Epidermis (Abb. 2a) sowie das klassische Erysipel als nicht-eitrige Infektion der Dermis, welches meist durch beta-hämolysierende Streptokokken hervorgerufen ist. Außerdem können *Staphylococcus aureus* tiefe, teils nekrotische Phlegmonen hervorrufen (Abb. 2b), die einer sofortigen, teils auch chirurgischen Intervention bedürfen und als komplizierte Weichgewebeanfektionen bezeichnet werden. Die häufigsten Erreger von „Haut- und Weichgewebeanfektionen“ sind *Staphylococcus aureus*, welche für ein breites Spektrum von oberflächlichen (epidermalen über tiefer in die Subkutis reichenden bis hin zu Toxinvermittelten lebensbedrohlichen Infektionen verantwortlich sind und chronisch-entzündliche Hauterkrankungen beeinflussen können.

Nachdem Penizillin seit 1941 einen verbreiteten klinischen Einsatz findet, wurde bereits 1945 der erste Penizillin-resistente Stamm von *Staphylococcus aureus* isoliert, der eine β -Laktamase als Resistenzmechanismus aufwies. In weiterer Folge wurden Laktamase-stabile Antibiotika wie Methicillin entwickelt, wogegen bereits drei Jahre nach deren klinischer Einführung ebenfalls Resistenzen auftraten (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)). In Österreich umfassen laut Resistenzbericht 2018 vom Bundesministerium Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz zwischen sechs und acht Prozent der Staphylokokken-Isolate MRSA. Während Glycopeptid-Antibiotika, wie beispielsweise Vancomycin, als Reserveantibiotika bei einer klinisch-relevanten Infektion mit MRSA eingesetzt werden, sind seit Anfang der 2000er Jahre Vancomycin-resistente Stämme von



Staphylococcus aureus beschrieben, welche derzeit in Österreich noch nicht nachgewiesen wurden. Neben Patienten mit atopischer Dermatitis, Staphylococcal scalded skin syndrome, oberflächlichen oder tiefen Haut- und Weichgewebeanfektionen, sind in der Dermatologie besonders Patienten mit chronischen Wunden von MRSA betroffen, mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen. Aufgrund der höheren Mortalität bei Bakteriämien durch MRSA verglichen mit MSSA ist auch bei dermatologischen Patienten eine möglichst rasche Eradikation des Bakteriums durchzuführen. Vor unkritischem Einsatz von topischen Antibiotika sei dennoch gewarnt, da mehrere Studien zeigen, dass eine Verbrauch-Resistenz-Korrelation zwischen topischen Antibiotika (insbesondere Mupirocin, Fusidinsäure) und auf diese Substanzen resistenten Stämmen von *Staphylococcus aureus* besteht. Insgesamt sollten prophylaktische Einsatzgebiete möglichst reduziert und, wenn eine Behandlung indiziert ist, diese relativ kurzgehalten werden.

*Die aktuelle Situation
des raschen Anstiegs
von Azithromycin-
Resistenzen in
Europa ist
besorgniserregend.*

Die aufgrund der genomischen Plastizität relativ rasch stattfindende Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen bei *Neisseria gonorrhoeae* ist eine besondere Herausforderung. Aus diesem Grund ist eine kontinuierliche Überwachung der antimikrobiellen Resistenz des Pathogens von besonderer Bedeutung. Nach bekannt hohen Raten an Resistenzen gegen Penizillin, Tetracycline, Azithromycin und Ciprofloxacin wurde in den letzten Jahren weltweit



die Ausbreitung von Stämmen mit verminderter Empfindlichkeit und Resistenzen gegen Cephalosporine berichtet. Aufgrund dieser Dynamik wurde in einigen Ländern, insbesondere wenn in Surveillance Programmen eine verminderte Empfindlichkeit gegen Ceftriaxon nachweisbar war, eine Dualtherapie bestehend aus Ceftriaxon und Azithromycin im Sinne einer Diversifikation der Therapie jeweils einmalig empfohlen. Diese Form der Therapie soll allerdings mit Bedacht durchgeführt werden, da Resistenzen gegen Azithromycin nicht nur bei *Neisseria gonorrhoeae* vorkommen, sondern auch ein zunehmendes Problem für die Behandlung von *Mycoplasma genitalium* darstellen. Die aktuelle Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für STD und dermatologische Mikrobiologie sieht zur Behandlung der Gonorrhoe eine Einzeltherapie mit Ceftriaxon oder eine Dualtherapie aus Azithromycin und Ceftriaxon vor. Da in Österreich noch keine Ceftriaxon Resistenzen beobachtet wurden, allerdings Resistenzen auf Azithromycin im Ansteigen sind, sollte derzeit von einer Dualtherapie abgesehen werden. Gleichzeitig ist es wichtig, die Resistenzlage in Österreich weiterhin genau zu beobachten und mittels Gonokokkenkultur ein Antibiotogramm zu erstellen.

Mycoplasma genitalium ist nach *Chlamydia trachomatis* die zweithäufigste Ursache einer Urethritis. Obwohl gemäß der aktuellen Leitlinie die empfohlene Erstlinientherapie mit Azithromycin angegeben wird und mit einer hohen Heilungsrate verbunden ist, ist die aktuelle Situation des raschen Anstiegs von Azithromycin-Resistenzen in Europa besorgniserregend. Als eine der Ursachen kommt die Kombinationstherapie mit der Einmalgabe von Azithromycin bei Gonokokkeninfektionen in Betracht. Azithromycin-Re-

sistenzen von *Mycoplasma genitalium* machen den Einsatz von Zweit- oder Drittlinientherapien notwendig, die bei der Therapie von *Mycoplasma genitalium* den Makroliden deutlich unterlegen sind. Eine molekular-basierte Resistenztestung für Makrolide ist möglich und kann für die Therapieentscheidung von großem Vorteil sein.

Fazit

Wir beginnen erst zu verstehen, welche Auswirkungen das kutane Mikrobiom auf infektiöse und nicht-infektiöse Hauterkrankungen hat und wie das Mikrobiom mit Immunzellen der Haut in Kontakt tritt und interagiert. Durch dieses Wissen werden wir in Zukunft auch entzündliche Erkrankungen mit maßgeschneiderten Therapien behandeln können, die auf eine Verschiebung des Mikrobioms abzielen. Antibiotikaresistenzen sind ein globales Problem für die Behandlung verschiedener Bakterien, die auch im dermatovenerologischen Fachgebiet eine Rolle spielen. Vorausschauende Strategien und Leitlinien, diagnostische Umsicht mit der Erstellung von Antibiotogrammen und neue Medikamente sind notwendig, um multiresistente Keime auch in Zukunft in Schach zu halten. Molekulare Resistenztestungen könnten insbesondere bei schwer kultivierbaren Bakterien einen entscheidenden Vorteil für die Behandlungsentscheidung bringen. <

Literatur beim Verfasser

Assoz. Prof. Dr. Georg Stary

Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien

Abb. 1



Typische Lokalisation einer superinfizierten atopischen Dermatitis.

Abb. 2a



Abb. 2b



Oberflächliche und tiefe Staphylokokken Infektionen. a) Impetigo contagiosa als oberflächliche Infektion, die auch bullös verlaufen kann. b) Phlegmone im Bereich der Zehe mit Ausbreitung auf den Vorfuß.

Lupus erythematoses

Der Lupus erythematoses ist eine Autoimmunerkrankung mit einem variablen klinischen Erscheinungsbild, in Rahmen dessen viele Organe befallen sein können.



Lupus erythematoses

UPDATE UND ÜBERBLICK

Bei der Pathogenese des Lupus erythematoses (LE) spielen zahlreiche Faktoren eine wichtige Rolle. Grundsätzlich bedarf es einer genetischen Neigung, eine Autoimmunerkrankung, so auch einen LE, zu entwickeln. Darüber hinaus wird der Immundysregulation des angeborenen sowie adaptiven Immunsystems eine zentrale Rolle bei der Krankheitsentstehung zugeschrieben. Bei entsprechendem genetischem Risiko spielen Umweltfaktoren, wie zum Beispiel virale Infektionen (zum Beispiel Epstein-Barr-Viren), UV-Sonnenlicht, Nikotinabusus, Medikamente sowie körpereigene Hormone (Östrogen, Prolaktin) eine maßgebliche Rolle bei der Entstehung der Erkrankung.

Pathogenese

UV-Bestrahlung (UVA und UVB) ist ein wichtiger Faktor für die Exazerbation einiger spezifischer Hautmanifestationen

des LE (akut kutaner LE, subakut kutaner LE, tumider LE). Jedoch besteht nicht bei allen LE Patienten eine erhöhte Photosensibilität, vor allem beim chilblain LE bzw. diskoiden LE. Nikotinabusus ist ebenso ein pathogenetischer Faktor, da neben der Erhöhung des kardiovaskulären Risikos auch Hautmanifestationen getriggert werden können und das therapeutische Ansprechen reduziert ist. Auch Medikamente können bei der Induktion eines LE eine Rolle spielen. Oftmalig zeigt sich beim medikamentös ausgelösten LE ein Ro/SS-A Antikörper-positiver subakut kutaner LE.

Als mögliche Auslöser gelten Terbinafin, Diuretika, ACE-Hemmer, TNF-Alpha-Blocker, Interferon-Alpha sowie neuerdings auch in seltenen Fällen PD1-Inhibitoren. Bei Erstdiagnose eines subakut kutanen LE ist deshalb immer an die Möglichkeit eines medikamentös hervorgerufenen LE zu denken. Nach Absetzen der Medikamente kommt es zur Abheilung der Hautveränderungen.



Diagnose

Die Verdachtsdiagnose des LE wird klinisch gestellt (Abb. 1). Frühsymptome dieser Erkrankung sind neben Myoarthralgien vor allem Hautmanifestationen. Daher kommt dem Dermatologen eine wichtige Rolle bei der frühzeitigen Diagnostik des LE zu. Darüber hinaus ist es wichtig zu wissen, dass zu Beginn dieser Erkrankung Patienten meist nicht die EULAR/ACR 2019 Kriterien für einen systemischen Lupus erythematosus (SLE) erfüllen. Diese dienen insbesondere dem Einschluss von LE Patienten in Studien, jedoch nicht zur frühen Diagnostik eines LE. Die Klassifikation der vielfältigen Hautveränderungen des LE basiert ursprünglich auf der Einteilung nach James N. Gilliam, der anhand von histologischen Kriterien LE-spezifische und LE-unspezifische Hautmanifestationen definierte. Wichtig ist die Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose durch eine Biopsie und dermatohistopathologische Korrelation. Die spezifischen Hautveränderungen, die nur im Rahmen eines LE festgestellt werden, sind in vier verschiedene Typen entsprechend der Düsseldorf Klassifikation 2004 eingeteilt (Tab. 1). Die häufigste Variante des kutanen LE ist der diskoide LE.

Daneben gibt es auch unspezifische Hautmanifestationen im Rahmen eines LE, die auch bei anderen Erkrankungen vorkommen können. Zahlreiche unspezifische Hautmanifestationen sind bisher in der Literatur beschrieben worden. Im Wesentlichen kann man diese in vier Gruppen einordnen, als nicht vernarbende Alopezie, Vaskulitis, Vaskulopathie sowie Sklerodermie-assoziierte

Hautveränderungen (Tab. 1). Diese Hautveränderungen sprechen meist für einen schwereren Krankheitsverlauf bzw. eine weitere Autoimmunerkrankung (Sjögren-, Sharp- oder Antiphospholipid Syndrom bzw. Morbus Hashimoto), die sich bei LE Patienten zusätzlich entwickelt hat.

Neben der histologischen Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose kann eine weitere Biopsie – bei Verdacht auf LE spezifische Hautmanifestation – aus nicht belichteter Haut für die Immunfluoreszenz entnommen werden. Mittels direkter Immunfluoreszenz kann ein Lupusband (Komplement und Immunglobuline, die sich an der Basalmembranzzone ablagern) nachgewiesen werden. Diese Untersuchung ist aufgrund ihrer geringen Sensitivität und Spezifität in den letzten Jahren immer mehr in den Hintergrund getreten.

Demgegenüber ist der Goldstandard der Autoantikörper Detektion (ANA) die indirekte Immunfluoreszenz auf Hep-2 Zellen. Damit werden die zirkulierenden Autoantikörper im Serum der LE Patienten nachgewiesen. Beim LE wird entweder ein homogenes (AC-1) oder partikuläres (AC 2, 4,5,29) Muster detektiert. Allerdings können bei rund einem Drittel der LE Patienten mit spezifischen Hautmanifestation keine ANA nachgewiesen werden. Einerseits kann dies daran liegen, dass tatsächlich keine ANA nachweisbar →

Tab. 1: Spezifische und unspezifische LE Hautmanifestationen

Spezifische LE Hautmanifestationen

- Akut kutaner Lupus erythematosus (ACLE)
- Subakut kutaner Lupus erythematosus (SCLE)
- Lupus erythematosus tumidus (LET)
- Chronisch kutaner Lupus erythematosus (CCLE)
 - Diskoide Lupus erythematosus (DLE)
 - Mukosaler Lupus erythematosus (MLE)
 - Chilblain Lupus erythematosus (CHLE)
 - Lupus erythematosus profundus/panniculitis (LEP)

Unspezifische LE Hautmanifestationen

- Nicht vernarbende Alopezie
 - Telogeneffluvium
 - Alopecia areata
- Vaskulitis
 - Leukozytoklastische Vaskulitis
 - Typ palpable Purpura,
 - Typ urtikarielle Vaskulitis
 - Panarteriitis nodosa
- Vaskulopathie
 - Morbus Raynaud
 - Nagelfalzteleangiektasien
 - Livedo racemosa
 - Thrombophlebitis
- Sklerodermie assoziierte Hautmanifestationen
 - Sklerodaktylie
 - Calcinosis cutis

Lupus erythematoses

→ sind, andererseits daran, dass die Patienten Ro/SS-A Antikörper positiv sind. Letztere werden durch die konventionelle ANA Screening Methode mit Hep-2 Zellen oft nicht erfasst und müssen zum Beispiel mittels ELISA nachgewiesen werden. In der Praxis relevant sind neben Ro (SS-A) Antikörper (Hautmanifestation), La (SS-B) Antikörper (Sjögren Syndrom), ds-DNA-Antikörper (Aktivitätsmarker bei LE), Sm-Antikörper (Nierenbeteiligung), U1RNP-Antikörper (Sharp Syndrom), Antikardiolipin-Antikörper, Beta-2-Glykoprotein-1 Antikörper und Lupusantikoagulans (Antiphospholipid-Syndrom). Diese können auch den Übergang zu einer weiteren Autoimmunerkrankung anzeigen.

Als Differentialdiagnosen zu den Hautmanifestationen des LE kommen einerseits Rosacea, seborrhoisches Ekzem, nummuläre Ekzeme, Arzneimittelexantheme, Tinea corporis, Erythema exsudativum multiforme, Psoriasis vulgaris, aktinische Keratosen, Pannikulitis, Perniones oder eine leukozytoklastische Vaskulitis anderer Genese in Betracht.

Therapie

Als Basisempfehlungen für die Therapie des LE gelten Vitamin-D-Substitution, Schutz vor Sonnenlicht (Kleidung, Hüte, Lichtschutzpräparate) und Nikotinkarenz. Für die Hautmanifestationen im Rahmen des LE gibt es keine zugelassenen Therapien. Als Erstlinientherapie werden bei umschriebenem Befall topische Kortikosteroide bzw. vor allem im Gesichtsbereich topische Calcineurininhibitoren rezeptiert.

Alle Systemtherapeutika werden „off-label“ angewendet, weshalb eine ausführliche Patientenaufklärung wichtig ist. Therapie der ersten Wahl bei ausgeprägtem Befund und Bedarf einer systemischen Therapie sind Antimalariamedikamente. Dabei wird Hydroxychloroquin als Erstlinientherapie eingesetzt. Erst nach rund acht bis zwölf Wochen kann das Therapieansprechen auf Hydroxychloroquin bewertet werden. Dieses Medikament hat eine lange Halbwertszeit. Direkte krankheitsspezifische Effekte von Hydroxychloroquin sind beschrieben worden (kortikosteroidsparender Effekt, Prävention von Schüben bei LE und Wirksamkeit in Bezug auf die Hautmanifestationen). Zudem werden Hydroxychloroquin auch indirekte Effekte hinsichtlich des bei LE Patienten erhöhten kardiovaskulären Risikos zugeschrieben, indem es die Thrombozytenaggregation sowie die Bindung von Antiphospholipid-Antikörpern an Endothelzellen hemmt und metabolisch (Blutzucker und Lipid senkend) vorteilhaft ist.

Die häufigste Nebenwirkung zu Beginn der Therapie mit Hydroxychloroquin sind gastrointestinale Beschwerden. Diese bessern sich jedoch im Verlauf der Therapie und können durch ein langsames Einschleichen der Medikation gemildert werden. Eine gefürchtete Nebenwirkung ist die irreversible Retinopathie. Das Risiko für die Entwicklung

einer Retinopathie steigt mit der Dosis (> 5mg/kg KG), der langfristigen Verwendung (10-25 Jahre), hoher kumulativen Dosis (>600g-1000g), Niereninsuffizienz und gleichzeitiger Tamoxifen Einnahme an. Deswegen sind Kontrollen und Aufklärung über die maximale Tagesdosis (5 mg pro kg Körpergewicht) sehr wichtig. Jährliche Kontrollen beim Augenfacharzt werden empfohlen. Selten sind auch neurologische und kardiale Nebenwirkungen beschrieben worden. Bezüglich letzterem empfiehlt sich zumindest das jährliche Durchführen eines EKGs.

Bei unzureichender Therapiewirkung durch Hydroxychloroquin besteht die Möglichkeit, zusätzlich mit einem systemischen Kortikosteroid in einer mittleren Dosierung zu therapieren bzw. ein anderes Antimalariamedikament (Mepacrin) additiv zu verwenden.

Als Therapie der zweiten Wahl werden Methotrexat, Dapsone (bullöser LE, Vaskulitis) und Retinoide (hyperkeratotischer LE) als Kombinationstherapien zu Hydroxychloroquin empfohlen. Diesbezüglich ist aber anzumerken, dass die Therapie vor allem durch die weitere Symptomatik der Patienten wie Arthralgien und Nierenbeteiligung, aber auch Schwangerschaftswunsch beeinflusst wird.

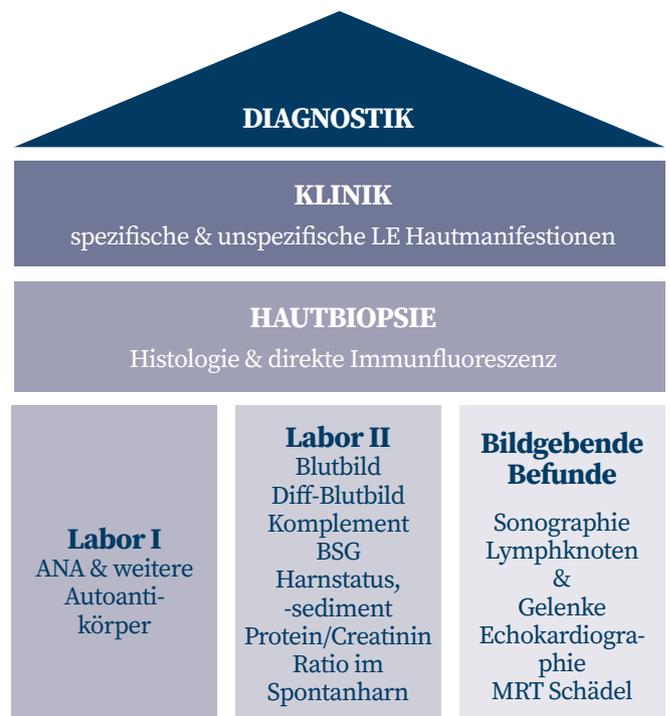
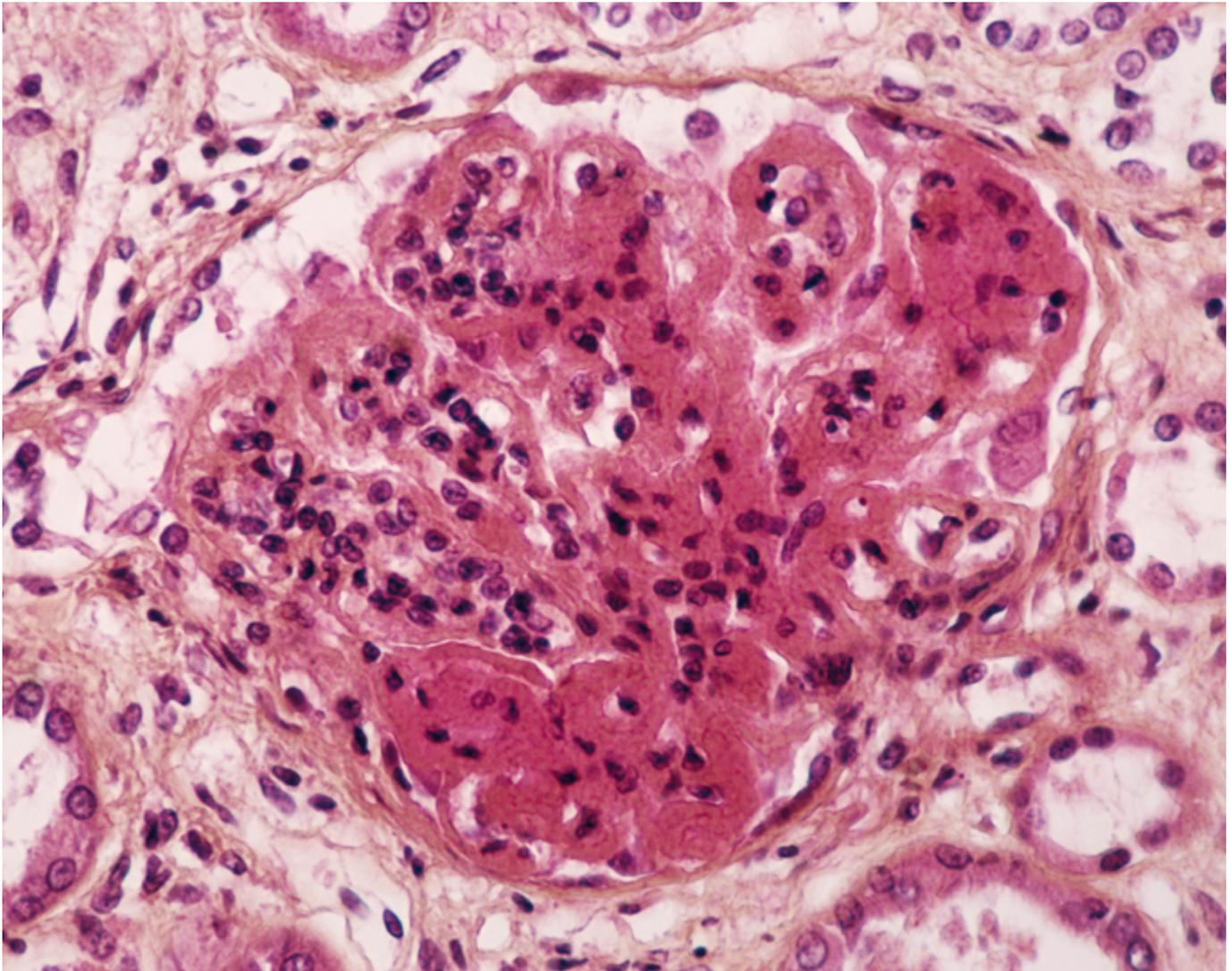


Abb. 1: Diagnostik des Lupus erythematoses. Die Diagnose des LE basiert auf mehreren Bausteinen. Die klinischen Hautmanifestationen müssen mittels Biopsie histologisch und immunfluoreszenzoptisch bestätigt werden. Antinukleäre Antikörper (ANA), weitere Autoantikörper (Ro/SS-A, La-SS/B, Sm, ds-DNA, U1-RNP Antikörper) sowie zusätzliche Laborparameter (Blutbild, BSG, Komplement und Harnstatus,-sediment, Protein/Creatinin Ratio) dienen neben der bildgebenden Abklärung zur Beurteilung der Ausdehnung dieser Autoimmunerkrankung. © Priv. Doz. Dr. Barbara Böckle



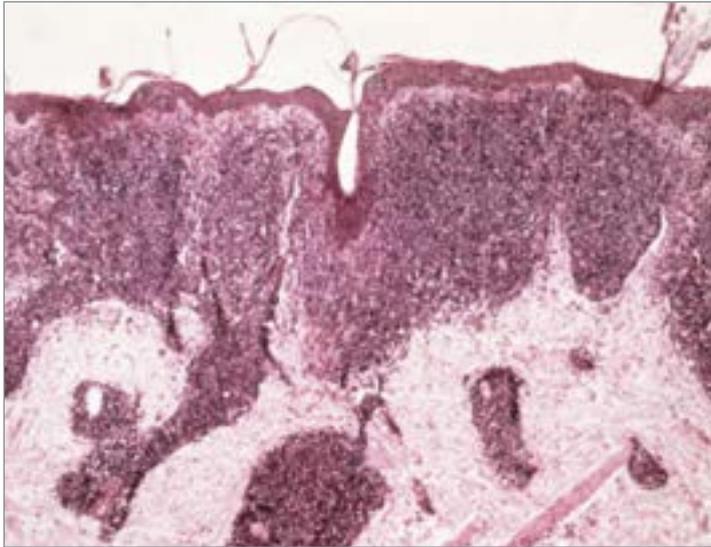
Verlauf und Kontrollen

Patienten mit LE können über die Jahre mehrere LE spezifische Hautmanifestationen entwickeln. Die LE spezifischen Hautmanifestationen sind auch mit unterschiedlichen Risiken hinsichtlich weiterer Organbeteiligungen assoziiert. So ist ein akut kutaner LE mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine innere Organbeteiligung (zum Beispiel Glomerulonephritis, Serositis, ZNS Vasculitis) behaftet, wohingegen eine weitere Organbeteiligung beim tumiden LE eher unwahrscheinlich ist. Häufig bestimmen neben den Hautmanifestationen auch Arthralgien und Blutbildveränderungen, vor allem Leukopenie sowie Lymphopenie, das klinische Bild. Deswegen ist bei der Diagnosestellung sowie danach mindestens zweimal jährlich eine klinische und laborchemische Evaluierung sowie einmal jährlich eine bildgebende Abklärung (Sonographie der Gelenke, Echokardiographie, MRT Schädel) zu

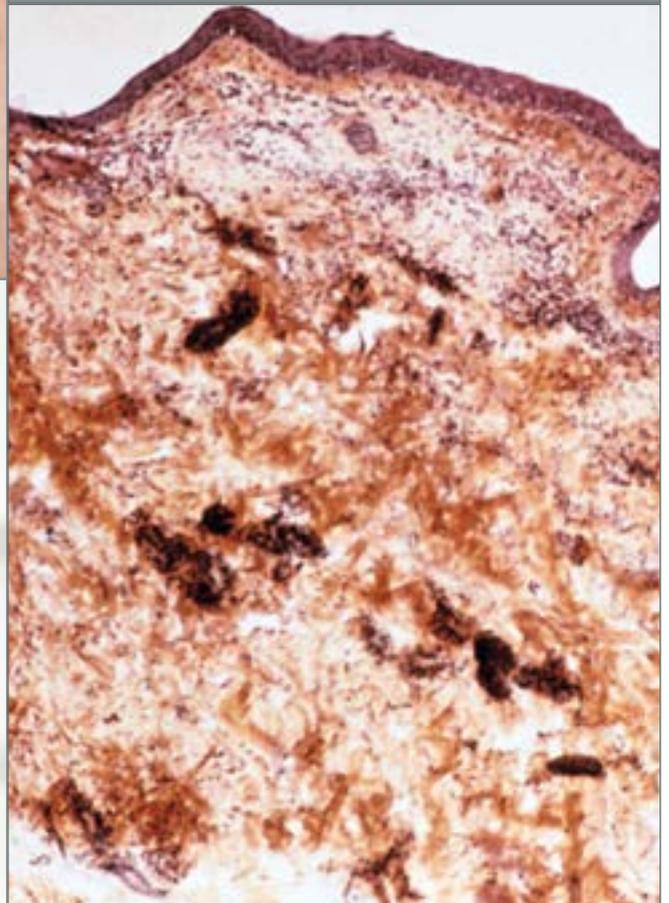
empfehlen und gegebenenfalls nach Symptomatik auch zu adaptieren.

Zusammenfassend besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sowie eine erhöhte Neigung für Infekte bei LE Patienten, zudem besteht ein erhöhtes Risiko für maligne Neoplasien. Die empfohlenen altersentsprechenden Krebsvorsorgeuntersuchungen sind zu veranlassen. Davon unabhängig sollte eine gezielte Tumorsuche bei folgenden LE Patienten durchgeführt werden: Erstmanifestation eines subakut kutanen LE ab dem 50. Lebensjahr, therapieresistentem LE sowie männlichen LE Patienten. ←

*Priv. Doz. Dr. Mag. Barbara Böckle
Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und
Allergologie, Medizinische Universität Innsbruck*



Fakten



© istockphoto, Science Photo Library/PR. R. ABELANET - CNRI, DR P. MARAZZI, DR.Á. J. P.Á. CESARINI - CNRI

FAKTEN

Mykosis fungoides

Mykosis fungoides ist ein indolentes T-Zell Lymphom der Haut und der häufigste Vertreter der primär kutanen T-Zell Lymphome (CTCL). Die Prognose ist abhängig von Typ und Ausdehnung der Hautläsionen. Durch die Ähnlichkeit mit entzündlichen Hauterkrankungen ist die Diagnose von Frühformen erschwert, neue Therapien verbessern die Behandlungsmöglichkeiten.

Klinik und Histologie

An Mykosis fungoides erkranken typischerweise Menschen zwischen 55 und 60 Jahren, Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Mykosis fungoides ist gekennzeichnet durch

- Patches, Plaques und Tumore,
- vor allem an nicht sonnenexponierten Arealen,
- typischerweise gluteal.

Das Patch-Stadium zeigt ekzematöse Hautveränderungen, die oft jahrelang unverändert bestehen bleiben. Im Plaque-Stadium kommt es zu einer plattenartigen Infiltration der Herde mit langsamer Wachstumstendenz. Tumore treten oft erst nach langer Krankheitsdauer auf, mit oder ohne Ulzeration. Auftreten von Erythrodermie und eine Beteiligung von Lymphknoten, inneren Organen und Knochenmark ist in fortgeschrittenen Stadien möglich. Histologisch finden sich lymphozytäre Infiltrate bestehend aus atypischen CD4+ T-Lymphozyten mit gekerbten Kernen in Dermis und Epidermis.

Diagnose

Das klinische und histologische Erscheinungsbild der Mykosis fungoides überlappt mit benignen inflammatorischen Hauterkrankungen sowie mit anderen CTCL, daher ist die Diagnose oft erschwert.

Entscheidend für korrekte Diagnose und adäquates Staging mittels TNM-Klassifikation sind:

- Anamnese
- Klinik
- Histologie (inklusive Immunphänotypisierung)
- Molekularbiologie (Klonalitätsnachweis der rearrangierten T-Zell-Rezeptor-Gene mittels PCR)
- radiologische Untersuchungen

Die Prognose von Patienten mit Patch-/Plaque-Stadium gleicht jener der Normalbevölkerung, zur Progression in das Tumorstadium kommt es bei 25 Prozent der Patienten. Im fortgeschrittenen Stadium beträgt das Gesamtüberleben unter fünf Jahre.

Therapie

Die Mykosis fungoides zeigt einen chronisch rezidivierenden Verlauf, es werden viele aufeinanderfolgende Therapien benötigt. Das Therapieziel ist derzeit palliativ, die Therapieauswahl erfolgt entsprechend dem Tumorstadium.

Frühe Stadien:

- „skin-directed therapies“: Klasse-III- und IV-Glukokortikoide, Bestrahlung mit Ultraviolett-B, Photochemotherapie, topische Chemotherapie mit Chlormethin
- lokale Radiotherapie für einzelne Läsionen; Ganzhautbestrahlung mit schnellen Elektronen bei ausgewählten Patienten.

Ab Tumorstadium (IIB) systemische Therapie mit:

- Retinoiden und Interferon-alpha alleine, in Kombination miteinander oder mit PUVA,
- Monochemotherapie mit Gemcitabin oder liposomalem Doxorubicin für refraktäre oder fortgeschrittene Erkrankung.
- Mit dem Immunkonjugat Brentuximab-Vedotin (CD30-Antikörper in Verbindung mit Monomethylauristatin) können gute Erfolge erzielt werden.
- Alemtuzumab oder Mogamulizumab kommen bei Beteiligung des peripheren Blutes zum Einsatz.
- Allogene Stammzelltransplantation ist der einzige kurative Ansatz.

Priv. Doz. Dr. Johanna Latzka, Prim. Univ. Prof. Dr. Franz Trautinger Klinische Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Universitätsklinikum St. Pölten

Vaskulitiden

EINE DIAGNOSTISCHE HERAUSFORDERUNG

Was ist harmlos, was ist gefährlich im heterogenen Spektrum der Vaskulitiden?

Diese Frage erläutert Prim. Univ. Prof. Dr. Norbert Sepp, Vorstand der Abteilung für Dermatologie am Ordensklinikum Linz, im Gespräch mit Sophie Fessel.

Wie wird die Vaskulitis definiert? Wie der Name schon sagt, ist die Vaskulitis eine Entzündung der Gefäße, die mit einer Schädigung oder Zerstörung der Gefäßwand einhergeht. Sie ist ein komplexes Krankheitsbild, neben vielen anderen Organsystemen kann die Vaskulitis auch die Haut betreffen. Daher bezeichnet der Begriff „Vaskulitis“ verschiedene Krankheitssymptome in verschiedenen Organen. Ihnen allen aber ist gemein, dass es zu einer entzündlichen Alteration der Gefäßwand kommt mit begleitenden Fibrinthromben, Kollagendegeneration, Endothelnekrosen und Leukozytoklasie. In weiterer Folge kann Blut in Kontakt mit Bindegewebe treten, wodurch es zu thrombotischen Schädigungen kommen kann.

Wie entsteht eine Vaskulitis? Bei Vaskulitiden greift das Immunsystem die Gefäßwand an, was zu entzündlichen Veränderungen der Gefäßwand führt. Daher können Vaskulitiden auch sekundär bei Autoimmunerkrankungen auftreten oder die Vaskulitis kann selbst eine Autoimmunerkrankung sein. Jeder kann an einer Vaskulitis erkranken, in Österreich erkranken pro Jahr geschätzt 40 bis 50 Menschen pro einer Million Einwohner an einer Vaskulitis.

Welche Vaskulitiden sind am häufigsten? Die häufigste Form ist die leukozytoklastische Vaskulitis, die sich



© Ordensklinikum Linz

durch eine palpable Purpura an den Extremitäten auszeichnet. Bei der leukozytoklastischen Vaskulitis bilden sich Immunkomplexe, diese binden an der Gefäßwand, was zu einer Aktivierung des Komplements und in Folge zur entzündlichen Veränderung der Gefäßwand führt. Typischerweise ist die Vaskulitis erhaben, entzündlich und reicht von den Unterschenkeln bis hinauf zu den Oberschenkeln. Die Gefäßschädigung ist meistens assoziiert mit Infekten, Medikamenten oder Neoplasien. Durch eine fibrinoide Nekrose der Gefäßwand in den postkapillären Venolen wird diese zerstört, es kommt zur Purpura. Im Kindesalter ist die häufigste Vaskulitis die Purpura Schönlein-Henoch, eine leukozytoklastische Vaskulitis ebenfalls mit einer palpablen Purpura. Die kindliche Purpura Schönlein-Henoch geht oft mit Bauchschmerzen einher, in der Biopsie werden typischerweise peri-

vaskuläre IgA-Ablagerungen gesehen. Im Erwachsenenalter kann die Purpura Schönlein-Henoch mit einer Beteiligung der Nieren und des Darms mit einem akuten Abdomen einhergehen, diese Patienten sollten unbedingt im Spital behandelt werden.

Welche weiteren, selteneren Vaskulitiden sollten bekannt sein? Das klinische Bild einer Vaskulitis hängt davon ab, welches Gefäß betroffen ist, daher sind die Vaskulitiden sehr heterogen. Die klinische Manifestation ist komplex, mit unterschiedlichen Merkmalen wie Schmerzen, Knoten, Ulcera oder Livedo-Zeichnung. Viele Vaskulitiden treten ohne Purpura auf, da sie die großen Arterien wie Aorta oder Koronargefäße betreffen – diese sind meist gefährlicher als die Vaskulitiden mit Purpura. Die Vaskulitiden werden gemäß der Chapel Hill Klassifikation 2012 eingeteilt (Tab. 1). Bei der Vaskulitis der kleinen Gefäße unterscheiden wir die Immunkomplexvaskulitis und ANCA-assoziierte Vaskulitiden, wie die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis oder die Granulomatose mit Polyangiitis. Die ANCA-assoziierten Vaskulitiden sind die zweit häufigsten Vaskulitiden bei Erwachsenen, sie können mit Lungenveränderungen, Nierenbeteiligung, Nervenstörung oder Sinusitis einhergehen. Wichtig zu erkennen ist auch der Morbus Behçet, eine Gefäßentzündung, die hauptsächlich bei Menschen mit ethnischer Herkunft entlang der Seidenstraße auftritt und aufgrund von Lungenblutungen →

Vaskulitiden

→ oder Ausweitung der Aorta tödlich sein kann. Auch die Riesenzellerarteritis sollte bekannt sein. Diese Vaskulitis der großen Gefäße tritt hauptsächlich bei älteren Menschen auf, ohne Purpura. Die Entzündung befallt vor allem die Arteria temporalis. Erhöhte Blutsenkung, starke Kopfschmerzen und visuelle Symptome bis hin zum Visusverlust sind typische Symptome dieser Vaskulitis.

Welche weiteren Vaskulitiden betreffen Kinder? Bei Kindern tritt das Kawasaki-Syndrom auf, ein besonderes Krankheitsbild, das bei Verdacht auf Scharlach als Differenzialdiagnose in Betracht gezogen werden muss. Viele Symptome, etwa die Himbeerzunge, treten sowohl bei Scharlach als auch beim Kawasaki-Syndrom auf. Aber die beidseitige Konjunktivitis, die beim Kawasaki-Syndrom auftritt, ist ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal. Da es zu einer Entzündung der koro-

naren Arterien kommen kann, ist eine rasche Behandlung wichtig.

Wann sind Vaskulitiden harmlos, wann gefährlich? Eine reine infektassoziierte leukozytoklastische Vaskulitis ohne Systembeteiligung ist harmlos. Aber es ist wichtig festzustellen, dass es sich wirklich um eine infektassoziierte Form handelt – und nicht einer der Fälle übersehen wird, bei denen eine andere Ursache als ein Infekt vorliegt. Daher sollte unbedingt eine mögliche Organbeteiligung ausgeschlossen werden. Wichtig ist außerdem, den Gesamtzustand des Patienten im Blick zu haben. Geht es dem Patienten gut, hat er außer der Purpura keine Symptome, sind Blutwerte und Blutsenkung normal, ebenso Harnstatus – dann ist die Chance groß, dass die Vaskulitis ungefährlich ist. Bei Bauchbeschwerden, Blut im Stuhl, dunklem Harn, Müdigkeit oder schlechtem Allgemeinzustand muss man an eine

schwere Organbeteiligung denken. Bei einer palpablen Purpura mit Organbeteiligung, Nekrosen oder starken Entzündungsprozessen gehört der Patient aus der Hand des Allgemeinmediziners und ins Spital. Die kindliche Purpura Schönlein-Henoch ist, wenn der Arzt damit Erfahrung hat, nicht dramatisch. Bei Erwachsenen aber kann es eine gefährliche Erkrankung sein.

Was sind Alarmsymptome, die bei Vaskulitiden im Blick gehalten werden müssen? Bei Verdacht auf eine Systembeteiligung muss der Patient im Krankenhaus überwacht werden, die Systemzeichen sind also immens wichtig. Vaskulitiden können auch mit bekannten Ätiologien assoziiert sein, etwa mit Hepatitis, Kollagenosen, Syphilis oder Neoplasien, darauf sollte unbedingt geachtet werden. Patienten mit chronischen Vaskulitiden, also wiederkehrenden Beschwerden, ge-

hören nicht mehr in die Hand des Allgemeinmediziners. Hier steckt etwas dahinter, am häufigsten Hepatitis oder Kollagenosen, vor allem Lupus. Bei akuten Vaskulitiden muss bei akraler Betonung an eine septische Vaskulitis gedacht werden. Durch die Entzündung kleiner Gefäße im Rahmen einer Sepsis kommt es zu einzelnen Petechien bis flächigen Hautblutungen, hämorrhagischen Bläschen, Krusten und Ulzera. Bei einer septischen Vaskulitis gehört der Patient auch jedenfalls sofort in Spitalsbehandlung! Ein weiteres Alarmzeichen sind subunguale Hämorrhagien vor allem bei jüngeren Patienten, hier besteht die Gefahr einer Endokarditis.

Wie wird bei der Diagnose von Vaskulitiden vorgegangen? Die Diagnose einer Vaskulitis fußt auf Anamnese, klinischem Bild, Blutwerten, Harnwerten, Biopsien und bildgebenden Verfahren. Hat ein Patient nur eine Purpura, sonst aber einen guten Allgemeinzustand, sollte man CRP-Wert, Harnstatus, Blutbild und Blutsenkung kontrollieren, das gibt bereits einen guten Hinweis darauf, ob es sich um eine

leukozytoklastische Vaskulitis handelt. Neben den einfachen Laborparametern sollten erweitert erhoben werden: ANCA, Gerinnung, Antiphospholipid-Antikörper, ANA, Immunkomplexe, Hepatitisserologie, Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel, Rheumafaktoren, Elektrophorese, Kryoglobuline. Bei Verdacht auf Erkrankungen der großen Gefäße sollte in der Klinik ein PET-CT durchgeführt werden.

Welche Fragen sind im Anamnesegespräch wichtig? Die Anamnese kann wichtige Hinweise geben, folgende Fragen sollten gestellt werden: Fühlen Sie sich abgeschlagen? Haben Sie ungewollt Gewicht verloren? Schwitzen Sie in der Nacht? Haben Sie erhöhte Temperatur? Haben Sie Schmerzen? Hatten Sie vor kurzem einen Infekt? Leiden Sie an einer Grunderkrankung, etwa einer rheumatischen Erkrankung? Nehmen Sie neue Medikamente ein? Auch der Zustand der Zähne, etwa das Vorliegen von Zahnwurzelgranulomen, ist wichtig.

Wie werden die häufigsten Vaskulitiden therapiert? Wenn die Ursache ei-

ner palpablen Purpura ein Infekt ist, sollte primär der Infekt bekämpft werden. Ist eine Endokarditis ausgeschlossen, kann eine systemische Cortisontherapie zur Bekämpfung der Entzündung eingesetzt werden. Bei großer Gewebsalteration, wenn sich etwa nekrotisches Gewebe am Unterschenkel zeigt, sollte rasch ein Glukokortikoid verabreicht werden, um den Entzündungsprozess zu stoppen. Zur Therapie von ANCA-assoziierten Vaskulitiden ist eine Reihe von Medikamenten zugelassen. Früher wurden sie primär mit Glukokortikoiden therapiert, weiters mit immunmodulierenden Medikamenten bis hin zu Cyclophosphamid. Bei schweren Verläufen findet Rituximab Anwendung. Beim Kawasaki-Syndrom ist eine schnelle Behandlung mit Immunglobulinen und Acetylsalicylsäure wichtig, bei Purpura Schönlein-Henoch werden als erste Therapie Glukokortikoide eingesetzt. Die Granulomatose mit Polyangiitis verlangt nach einer längerfristigen Behandlung, vor allem bei Nierenbeteiligung, hier werden immunsupprimierende Medikamente eingesetzt. ←

Tab. 1: Einteilung der Vaskulitiden der Chapel Hill Consensus Conference 2012

Einteilung der Vaskulitiden	Krankheitsbilder
Vaskulitis der großen Gefäße	Takayasu-Arteriitis, Riesenzellarteriitis
Vaskulitis der mittleren Gefäße	Polyarteriitis nodosa, Kawasaki-Syndrom
Vaskulitis der kleinen Gefäße	ANCA-assoziierte Vaskulitis Mikroskopische Polyangiitis, Granulomatose mit Polyangiitis, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
	Immunkomplexvaskulitis antiglomeruläre Basalmembranvaskulitis, kryoglobulinämische Vaskulitis, IgA-Vaskulitis hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis
Vaskulitiden von Gefäßen variabler Größe	Morbus Behçet
Variable vessel vasculitis	Cogan-Syndrom
Vaskulitis einzelner Organe	kutane leukozytoklastische Angiitis, kutane Arteriitis, isolierte Aortitis, ZNS-Vaskulitis, weitere
Vaskulitis mit Systemerkrankung	Lupusvaskulitis, rheumatoide Vaskulitis, sarkoidale Vaskulitis, weitere
mit bekannter Ätiologie assoziierte Vaskulitiden	Hepatitis-C-assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis, Hepatitis-B-assoziierte Vaskulitis, Syphilis-assoziierte Aortitis, medikamentenassoziierte Immunkomplexvaskulitis, medikamentenassoziierte ANCA-Vaskulitis, mit Tumoren assoziierte Vaskulitis, weitere



Versorgung chronischer Wunden

BREITES SPEKTRUM AN THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Die feuchte Wundbehandlung ist in der Therapie chronischer Wunden etabliert, eine Palette an Produkten steht für die individualisierte Behandlung je nach Wundheilungsphase, Exsudatmanagement und Infektion zur Verfügung.

Die Versorgung chronischer Wunden kann eine therapeutische Herausforderung darstellen. Eine Wunde wird als chronisch bezeichnet, wenn sie trotz kausaler und fachgerechter Therapie innerhalb von acht Wochen keine Heilungstendenz zeigt bzw. nach zwölf Wochen nicht abgeheilt ist. Ursachen für die Entstehung chronischer Wunden sind unter anderem eine chronisch venöse Insuffizienz (bis zu 70 Prozent der Fälle), periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus oder eine chronische Druckeinwirkung, sowie in seltenen Fällen Neoplasien, Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder Medikamente. Ein Durchbruch in der Wundbehandlung erfolgte Anfang der 1960er Jahre mit der Einführung der feuchten Wundbehandlung durch George D. Winter, die heute in der Therapie von chronischen Wunden etabliert

ist; 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, Reduktion der Schmerzen beim Verbandswechsel und beschleunigen somit die Heilung.

Angepasste Lokalthherapie

Heute steht allen Wundbehandlern eine große Produktpalette für die verschiedenen Wundheilungsphasen, Exsudatmanagement und Infektionsbehandlung/-vermeidung zur Verfügung. Die Wundheilungsphasen gliedern sich in Reinigungs-, Granulations- und Epithelialisierungsphase,

Vor Beginn der Therapie ist eine Abklärung der möglichen Ursache durchzuführen, damit eine eventuelle kausale Intervention bereits anfangs in die Therapieplanung integriert wird.

wobei die einzelnen Phasen fließend ineinander übergehen. Die Lokalthherapie muss daher immer wieder an diese Wundstadien angepasst werden; Unterstützung findet man mit der Verwendung des M.O.I.S.T.-Konzeptes bei der Planung und Durchführung der Lokalthherapie (Tab. 1).

Vor Beginn der Therapie ist eine Abklärung der möglichen Ursache durchzuführen, damit eine eventuelle kausale Intervention, wie zum Beispiel eine Varizenoperation oder eine Rekanalisierung bei PAVK, bereits anfangs in die Therapieplanung integriert wird. Zur Abklärung gehört die Durchführung eines ABI (arterieller Arm-/ Bein-Index) und/oder einer farbcodierten 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).

Zu Behandlungsbeginn ist es notwendig, nekrotisches Material, Zelldetritus und Biofilm zu entfernen. Die Nekrektomie erfolgt mechanisch mittels Skalpell oder scharfem Löffel; unterstützt im Intervall durch Enzymexterna. Umschläge mit Wundspüllösungen oder neutralen Lösungen wie zum Beispiel Ringerlösung beim regelmäßigen Verbandwechsel führen ebenso zu einer Reinigung des Ulcus. Bei schmerzhaften Wunden ist die Zuhilfenahme einer Monofilamentkomresse eine schmerzarme Therapieoption. In hartnäckigen, ausgewählten Fällen führt die Madentherapie zu einem guten Erfolg.

Die Infektionskontrolle ist ein wichtiger Faktor bei der Behandlung von chronischen Wunden. Es werden abhängig von der Virulenz bzw. Anzahl der Bakterien folgende Stadien unterschieden: Kontamination, Kolonisation, kritische Kolonisation, lokale Infektion und systemische Infektion. Eine systemische Antibiotikagabe ist nur bei einer Infektion (Calor, Rubor, Tumor, Dolor) mit Systemzeichen (Fieber) indiziert; ansonsten wird eine topische antimikrobielle Therapie angewendet. Antimikrobiell wirksame Lösungen oder Wundverbände werden zur Infektionsprophylaxe, Eradikation multiresistenter Keime oder Behandlung lokaler Infektionen zeitlich begrenzt eingesetzt (zum Beispiel Polihexanid, Natriumhypochlorit/hypochlorige Säure, Silber- oder kupferhaltige Produkte, medizinischer Honig oder Aktiv-Kohleverbände). Eine besondere Technik zur Keim-/ Biofilmreduktion ist die DACC-Technik: Die Wundauflagen sind mit DACC (Dialkylcarbamoylchlorid) beschichtet und

binden rein physikalisch durch die hydrophobe Oberfläche die Bakterien im Verband.

Für die Granulations- und Epithelialisierungsphase stehen Wundauflagen mit speziellen Wirkungs- und Funktionsmechanismen zur Aufrechterhaltung eines feuchten Wundmilieus zur Verfügung. Wichtig ist vor allem 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 die Wunde feucht halten; dafür eignen sich Verbände mit einem Superabsorber oder Schaumstoff. Per se trockene Wunden verlangen nach Wundauflagen oder Produkten, die Feuchtigkeit zuführen, wie zum Beispiel Hydrogele. Zur Aufrechterhaltung dieses feuchten Wundmilieus stehen Produktgruppen wie Alginate, Hydrofaserverbände, Schaumstoffe oder auch Hydrokolloide zur Verfügung.

Eine heterogene Gruppe sind die sogenannten aktiven Wundtherapeutika. Durch Beeinflussung von Metalloproteinasen, pH-Wert, Sauerstoff, Zytokinen, Makrophagen und Wachstumsfaktoren wird das Wundmilieu moduliert, dadurch verbessert sich die Heilung. Zu den aktiven Wundtherapeutika gehören unter anderem Hyaluronsäure, Amelogenin und Wachstumsfaktoren wie PDGF oder EGF. Für die Modulation der Metalloproteinasen stehen Kollagene und die sogenannte NOSF-Technologie (Nano-Oligo-Saccharid-Faktor) zur Verfügung. Ein anderer Ansatz besteht in der lokalen Applikation von thrombozytenreichem Plasma (PRP). Aus Eigenblut des Patienten wird ein plättchenreiches Plasma hergestellt, welches auf die Wunde unter anderem aufgesprüht wird. Die von den Thrombozyten freigesetzten Wachstumsfaktoren (vor allem PDGF) fördern die Wundheilung. Ein Merkmal chronischer Wunden ist auch der chronische Sauerstoffmangel. Durch Zufuhr von Sauerstoff – systemisch durch hyperbare Sauerstofftherapie oder lokal durch Verbände, Gele, Hämoglobinspray oder Sauerstoffkammern – kann dieses Defizit verbessert werden.

Für größere Weichteildefekte, akute oder chronische Wunden, mit oder ohne Infektion, hat sich seit den frühen 1990er Jahren die Vakuumtherapie, auch Unterdrucktherapie genannt, im klinischen Alltag etabliert. Durch die umschriebene Sogwirkung kommt es zu einer Ableitung von überschüssigem Exsudat, einer Wundretraktion, Anregung der Bildung von Granulationsgewebe und Wund- →

Chronische Wunden

→ bettkonditionierung. Die Mikrozirkulation wird durch die Reduktion des interstitiellen Ödems verbessert und damit auch die Wundheilung. Als Wundfüller werden offeneporige Schwämme oder spezielle Gazeverbände verwendet. Durch zusätzliche Flüssigkeitsapplikation (sogenannte Instillationstherapie) mit zum Beispiel Ringerlösung wird die Spülfunktion erhöht bzw. bei Kontaminationen/Infektionen durch Verwendung von Antiseptika die Bakterienlast deutlich reduziert.

Neue Therapieansätze

Bei den sogenannten Smart-Wounddressings detektieren in den Verband eingebettete Sensoren die aktuelle Wundsituation, abhängig vom Ergebnis werden Wirkstoffe aus dem Verband an die Wunde abgegeben. Zusätzlich können diese Informationen zum Beispiel via Smart-Phone transferiert und eine weitere telemedizinische Behandlung durchgeführt werden. Diese telemedizinische Betreuung von Patienten mit chronischen Wunden ist mittlerweile durchaus möglich. Voraussetzung ist, dass die klinischen, apparativ-diagnostischen und anamnestischen Daten zur Diagnosestellung und Weiterbetreuung vorliegen.

Eine vielversprechende Therapieoption ist die Stammzelltherapie. Durch lokales Aufbringen von Stammzellen – stammend von Knochenmark, Fettgewebe oder pluripotenten Stammzellen aus dem Blut – kommt es zu einer Reduktion der Inflammation, Steigerung der Angiogenese und einer schnelleren Epithelialisierung. Mittels verschiedener Hautersatzverfahren (Matrizen) wird das Wundmilieu durch die Reduktion von Inflammation und Regulation der Metalloproteinasen verbessert.

Innovative Ansätze werden derzeit im Labor und im Tierversuch erforscht. Dazu gehören Produkte mit Zellenbindenden oder -stimulierenden Peptiden mittels rekombinanter DNA-Technologie oder bereits vaskularisierten Skin-grafts. Zusätzlich wird an Wundverbänden mit integrierten Inhaltsstoffen (zum Beispiel antimikrobielle Moleküle, immunmodulierende Zytokine oder Wachstumsfaktoren) geforscht. Erste Versuche zur Herstellung von Haut mittels 3-D-Drucker werden bereits durchgeführt.

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)

Bei der Behandlung von chronischen Wunden sollte auch immer die Umgebungshaut entsprechend mitbehandelt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei bis zu 80 Prozent der Patienten mit chronischen Wunden Kontaktsensibilisierungen gefunden werden. Diese betreffen sowohl Hautpflegemittel als auch Inhaltsstoffe von Produkten, die direkt auf die Wunde appliziert werden. Dazu gehören unter anderem Kolophonium, Propylenglykol, Wollwachsalkohole, Cetylstearylalkohol, Gentamycin und Neomycin; wobei lokale Antibiotikagabe keine Indikation in der Behandlung von chronischen Wunden hat.

Zusätzliche Maßnahmen beinhalten beim diabetischen Fußsyndrom, sowie bei Decubitalgeschwüren die konsequente Druckentlastung. Bei einer arteriellen Durchblutungsstörung sollte neben der Reperfusion ein regelmäßiges Gehtraining ausgeführt werden. Unabhängig von der Wundauflage muss beim Ulcus cruris venosum immer eine Kompressionstherapie durchgeführt werden (eine arterielle Minderdurchblutung ist vorher auszuschließen). Diese erfolgt anfangs mit Kurzzugbandagen bis zur vollständigen Ödemreduktion und anschließend mit Kompressionsstrümpfen, den sogenannten Ulkusstrumpfsystemen, welche meist aus zwei Komponenten bestehen.

Insgesamt erfordert die Versorgung chronischer Wunden jeglicher Genese eine interdisziplinäre und interprofessionelle Zusammenarbeit. Eine ausführliche primäre Diagnostik, kausale Therapie, phasengerechte Wundbehandlung, entsprechende Schmerztherapie und Ernährungsoptimierung sind Komponenten, die zur Abheilung beitragen. Zukunftsorientierte Forschung mit verschiedenen Ansätzen wird noch weitere positive Aspekte für die Versorgung chronischer Wunden bringen. ←

Literatur bei der Verfasserin, von der Verfasserin wird kein Anspruch auf Vollständigkeit in der Nennung aller Produkte und Forschungsfelder erhoben.

Priv. Doz. Dr. Barbara Binder
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie,
Medizinische Universität, Graz

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)

Während Lokalthérapien bei milden Ichthyosen oft ausreichen, bedürfen Ichthyosen mit stärkeren Hautsymptomen einer systemischen Behandlung. Die Evidenz für den Einsatz von Biologika ist vielversprechend, doch größere klinische Studien sind zur besseren Einschätzung notwendig.

Ichthyosen sind hereditäre Hautkrankheiten mit nachweisbaren Mutationen in mehr als 50 Genen. Klinisch sind die Ichthyosen charakterisiert durch Hyperkeratose, eine zumeist generalisierte Desquamation, sowie eine variabel auftretende Erythrodermie. Ichthyosen können in häufige und seltene sowie syndromale und nicht-syndromale Subtypen unterteilt werden.

Zu den nicht-syndromalen Ichthyosen, die nur die Haut betreffen, zählen häufige Ichthyosen (Ichthyosis vulgaris, X-chromosomale Ichthyose), autosomal rezessive kongenitale Ichthyosen (zum Beispiel Harlekin Ichthyose, lamelläre Ichthyose/kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie), keratopathische Ichthyosen (zum Beispiel epidermolytische Ichthyose), und andere. Zu den syndromalen Ichthyosen (Hautmanifestation mit Beteiligung anderer Organsysteme), zählen Netherton Syndrom, Chanarin-Dorfman Syndrom (neutrale Lipidspeichererkrankung mit Ichthyose), Keratitis ichthyosis deafness (KID) Syndrom, Refsum Syndrom, Sjögren-Larsson Syndrom (SLS), Trichothiodystrophie und weitere.

Biologika bei Ichthyosen

ERSTE EVIDENZ

Pathogenese

Trotz der dicken Hornschicht weisen Patienten mit Ichthyosen eine gestörte Hautbarriere mit erhöhtem transepidermalem Wasserverlust auf. Das kann typischerweise auf Gendefekte der Hauptkompartimente der Hornschicht, nämlich die Hornzellen und die interzellulären Lipidlagen, aber auch der epidermalen Zell-Zell-Kontakte und DNA-Reparaturmechanismen zurückgeführt werden.

Die nicht-epidermolytischen Formen weisen Störungen der terminalen epidermalen Differenzierung auf und betreffen vor allem das Stratum granulosum und das Stratum corneum (zum Beispiel Ichthyosis vulgaris mit Funktionsverlustmutationen im Filaggrin-Gen). Bei den epidermolytischen Ichthyosen liegen Störungen im Zytoskelett vor; sie betreffen das Stratum spinosum und führen somit zu Hautfragilität bei Neugeborenen (zum Beispiel epidermolytische Ichthyose mit Mutationen in den Keratinen 1 oder 10). Entzündliche Ichthyosen sind oft auf Defekte von Zelladhäsionsproteinen, wie bei Connexinopathien oder Corneodesmosin-Mangel (zum Beispiel KID Syndrom), oder auf Störungen des epidermalen Protease-Gleichgewichtes (zum Beispiel Netherton Syndrom) zurückzuführen. Bei einigen Formen sind die Pathomechanismen noch unbekannt (zum Beispiel im Fall von DNA-Reparatur-Gendefekten).

Therapie

Bei den milden bis moderaten Formen wie Ichthyosis vulgaris und X-chromosomale Ichthyose sind rückfettende und keratolytische Lokalthérapien oft ausreichend. Es gibt jedoch viele Ichthyosen, die mit stärkeren Hautsymptomen einhergehen und einer intensiven medizinischen Behandlung bedürfen. So stellen zum Beispiel Kollodiummembran, Blasenbildung, Erythrodermie und Ektropium unmittelbar nach der Geburt, aber auch starke plattenartige Schuppung, Erytheme, Blasenbildung, Exfoliation, Juckreiz, reduzierte Schwitzfähigkeit mit Hyperthermie-Neigung sowie Haar- und Nagelanomalien therapeutische Herausforderungen dar.

Obwohl in den letzten zwei Jahrzehnten durch die neuen molekulargenetischen Methoden nahezu alle zugrundeliegenden Genmutationen identifiziert werden konnten, sind Therapieoptionen zur Korrektur von Gendefekten oder zum Ersatz fehlender Genprodukte für den klinischen Alltag noch nicht verfügbar. Vitamin-A-Präparate (Retinoide), die einzigen zugelassenen systemischen Therapeutika von Ichthyosen, fördern die Differenzierung und Abschuppung von

Keratinocyten und reduzieren somit die Schuppung und Verdickung der Haut. Sie haben jedoch kaum Einfluss auf die oft assoziierte Hautentzündung. Zudem limitieren Nebenwirkungen wie Teratogenese, Erhöhung von Transaminasen und Serumlipiden, Schleimhauttrockenheit, Haarausfall, Müdigkeit, Depressionen, Kalzifikationen, Hyperostosen und vorzeitiger Epiphysenschluss den Einsatz.

Biologika (monoklonale Antikörper) haben die Behandlung von häufigen chronisch entzündlichen Hauterkrankungen, zunächst der Psoriasis vulgaris und später der atopischen Dermatitis, durch ihre ausgezeichnete Wirksamkeit revolutioniert. So wurde vor zehn Jahren erstmals auch damit begonnen, Biologika insbesondere bei erythrodermatischen Ichthyosen wie dem Netherton Syndrom off-label einzusetzen.

Vor zehn Jahren wurde erstmals auch damit begonnen, Biologika insbesondere bei erythrodermatischen Ichthyosen off-label einzusetzen.

Der TNF (Tumornekrosefaktor)- α -Inhibitor Infliximab wurde in drei Fallberichten zur Behandlung von Patienten mit Netherton Syndrom verwendet. Sowohl bei einem sechs Monate alten Knaben als auch bei zwei erwachsenen Patientinnen konnte Infliximab die Hautentzündung mildern und bei einer 25-jährigen Patientin die Expression der proinflammato-

rischen Zytokine TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin), IL (Interleukin)-6 und IL-17A reduzieren. Beim Netherton Syndrom konnte eine erhöhte TNF- α -Produktion als Folge einer uneingeschränkten Proteaseaktivität (Kallikrein 5) und Aktivierung des PAR-2-Rezeptor- und NF κ B-Signalweges nachgewiesen werden. Allerdings erhöhen TNF- α -Inhibitoren das Risiko für ohnehin beim Netherton Syndrom gehäuft auftretende Infektionen und Non-Melanoma Skin Cancer (Basalzell- und Plattenepithelkarzinome), sodass eine breite Anwendung von TNF- α -Inhibitoren bei Netherton Syndrom nicht empfohlen wird.

Omalizumab als monoklonaler IgE-Antikörper führte in einem Fallbericht bei einem 20-jährigen Patienten mit Netherton Syndrom zu einer klinischen Besserung und Senkung von Entzündungsparametern und Zytokinen im Serum. Patienten mit Netherton Syndrom weisen als extrakutane Manifestationen oft zusätzlich Asthma, allergische Rhinitis, Nahrungsmittelallergien und stark erhöhte Serum IgE-Spiegel auf. Aktuell wird diskutiert, ob eine Kombination von Omalizumab mit Th2-/Th17-Inhibitoren zu einem kompletten therapeutischen Ansprechen von kutanen und extrakutanen Symptomen beim Netherton Syndrom führen könnte.

Vor wenigen Jahren konnte in einer systematischen Expressionsanalyse von Genen, die beim Aufbau der Hautbarriere →

→ und Differenzierung von T-Zellen eine Rolle spielen, eine vorherrschende Th17-Antwort in der Haut von Patienten mit lamelläre Ichthyose, kongenitaler ichthyosiformer Erythrodermie, epidermolytischer Ichthyose und Netherton Syndrom nachgewiesen werden. Die Expression von IL-17A korrelierte vor allem auch mit dem Schweregrad der Erkrankung, dem Ausmaß des Erythems und dem transepidermalen Wasserverlust, was eine systemische Immunaktivierung bei den einzelnen Ichthyosepatienten vermuten lässt.

In der bisher größten publizierten Fallserie zum Einsatz von Biologika bei Ichthyosen wurden zwei neunjährige Knaben, eine 27-jährige Patientin und ein 21-jähriger Patient mit Netherton Syndrom mit dem IL-17A-Inhibitor Secukinumab behandelt, nachdem vermehrt IL-17A-positive Zellen und das Th-17-Chemokin CCL20 im Serum nachweisbar waren. Unter der Th-17-Blockade besserten sich Krankheitsschweregrad (IASI Score), Juckreiz (5-D-itch Score) und Lebensqualität (DLQI Score) sowie das Wachstum der beiden Kinder. Das Ansprechen der beiden Kinder mit generalisierter Erythrodermie war wesentlich eindrücklicher als das der beiden erwachsenen Patienten mit Ichthyosis linearis circumflexa, was vermuten lässt, dass mildere Krankheitsverläufe, Chronizität und späterer Therapiebeginn das Ansprechen auf eine Th-17-suppressive Therapie reduzieren könnten. Ein ähnlich gutes Ansprechen wurde im Falle eines 16-jährigen Patienten mit Netherton Syndrom beobachtet. Ein weiterer Bericht zeigte bei einem 20-jährigen Mann mit kongenitaler ichthyosiformer Erythrodermie, chronischer Lebererkrankung und Arthritis eine signifikante Besserung von Erythem, Schuppung und Gelenksbeschwerden unter der Therapie mit dem monoklonalen IL-17A-Antikörper Secukinumab, nachdem vermehrt IL-17A-positive Lymphozyten in der Haut nachweisbar waren.

Interessanterweise präsentierte eine Fallserie mit drei erwachsenen Patienten mit Netherton Syndrom ein herausragenderes Ansprechen auf den humanisierten IL-17A/F-Inhibitor Ixekizumab bei den beiden Patientinnen mit Ichthyosis linearis circumflexa im Vergleich zum erythrodermatischen Patienten.

Der IL-12p40/IL-23p40-Inhibitor Ustekinumab führte bei einem 15-jährigen Mädchen mit Netherton Syndrom innerhalb von vier Wochen zu einer signifikanten klinischen Besserung und wies auch nach einem Jahr Behandlung kein Therapieversagen auf. Passend dazu konnte gezeigt werden, dass vor allem im Netherton Syndrom Th-17/IL-23-assoziierte Gene induziert werden. In einem anderen Fallbericht konnte Ustekinumab Erythrodermie, Schuppung und Juckreiz bei einem zehnjährigen Mädchen und einem neunjährigen Knaben mit Mutationen im für das desmosomale Protein Desmoplakin kodierende Gen DSP deutlich reduzieren. Bei einem Knaben mit autosomal rezessiver kongenitaler Ichthyose mit Mutation im NIPAL4-Gen kam es unter Ustekinumab zu einer Bes-

serung des Hautphänotyps und der assoziierten Gelenksbeschwerden. Auch unter Ustekinumab gibt es Berichte über ein erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome, sodass der Einsatz von Ustekinumab bei Ichthyosen nicht priorisiert werden sollte.

In einem Fallbericht konnte die Behandlung mit Dupilumab, einem gegen die α -Subunit des IL-4-Rezeptors gerichteten Antikörper, Schweregrad und Juckreiz bei einer 32-jährigen Patientin mit Netherton Syndrom deutlich verbessern. Juckreiz und Allergien als häufige Symptome des Netherton Syndroms entstehen durch eine Th2-gewichtete Immunantwort, sodass die Blockade einer Th2-medierten Entzündung vornehmlich bei Netherton Syndrom von Vorteil sein könnte. Dies zeigen auch weitere Fallberichte, wo zum einen ein 43-jähriger Mann und zum anderen ein 12-jähriges Mädchen und ein achtjähriger Knabe mit Netherton Syndrom erfolgreich mit Dupilumab behandelt wurden. Gegensätzliches berichtet ein weiterer Fallbericht, in dem eine 40-jährige Netherton-Syndrom-Patientin mit Ichthyosis linearis circumflexa nur ein transientes Ansprechen über sechs Wochen zeigte. Mittlerweile wurde Dupilumab auch bei einer anderen syndromalen Ichthyose mit unter anderem ichthyosiformer Erythrodermie und Ekzemen, nämlich der Trichothiodystrophie, erfolgreich angewendet.

Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse sind Studien mit größeren Patientenzahlen für die bessere Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit der einzelnen Biologika bei Ichthyosen erforderlich. Das stellt allerdings aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen eine große Herausforderung dar und erfordert die Zusammenarbeit vieler Zentren.

Zukunft

Es gibt viele andere neue Ideen, die Therapie von Ichthyosen zu optimieren, zum Beispiel die Translation der mutierten mRNA zu blockieren oder die zugrundeliegende Mutation (mit TALEN Technologie oder CRISPR/Cas9 Geneditorierung) zu korrigieren. Es wird auch versucht, fehlende Komponenten der Epidermis durch die topische Applikation von zum Beispiel synthetisierten Ceramiden (Lipiden) oder Enzymen (ERT (enzyme replacement therapy) zu ersetzen oder die Expression von ARCI-Genen durch PPAR (Peroxisome Proliferator Activating Receptor) Agonisten zu stimulieren. Im Allgemeinen sollten sich die neuen Therapieansätze zum einen auf den Wiederaufbau der gestörten Hautbarriere und zum anderen auf die Hemmung von überschießenden sekundären Entzündungsreaktionen richten. ←

Literatur bei der Verfasserin

Dr. Verena Moosbrugger-Martinz, PhD
Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Medizinische Universität Innsbruck



Fortgeschrittenes Melanom

NEUE THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Immuntherapie und zielgerichtete Therapie sind die aktuellen klinischen Standards beim inoperabel metastasierten Melanom. Neue Therapieansätze und Behandlungsstrategien werden erforscht, um weitere verbesserte Therapien anbieten zu können.

Die Therapie des metastasierten Melanoms stellte jahrelang eine große Herausforderung dar. Mit der Entwicklung von zielgerichteten Substanzen, die auf der Entdeckung von Treibermutationen in Schlüsselmolekülen von Signalwegen beruhen, die für das Wachstum und Überleben der Tumorzellen wichtig sind, sowie von Checkpoint-Inhibitoren (CPI), die durch Verabreichung von Antikörpern eine Reaktivierung der körpereigenen gehemmten Immunzellen induzieren, kam es innerhalb des letzten Jahrzehnts zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie fortgeschrittener Melanome. Die überwiegend wirkungslosen Chemotherapien konnten dadurch ersetzt werden.

Das metastasierte Melanom diente dabei als Modelltumor für die Entwicklung der CPI, die nun auch bei anderen Maligno-

men erfolgreich eingesetzt werden. Ein wesentlicher Grund dafür ist die UV-bedingt sehr hohe Mutationsrate in kutanen Melanomen, die als Neoantigene vom Immunsystem erkannt werden. Der erste zugelassene CPI war Ipilimumab, ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der den CTLA-4 (zytotoxisches-T-Lymphozyten-Antigen-4) Rezeptor auf der Oberfläche von T-Zellen blockiert. Der CTLA-4 Rezeptor spielt vor allem in der frühen Phase einer Immunantwort eine hemmende Rolle in der T-Zellaktivierung.

Mit Ipilimumab konnte erstmals ein Überlebensvorteil einer Therapie bei Melanompatienten demonstriert werden. Sowohl gegenüber dem Peptidvakzin gp100 als auch gegenüber Dacarbazin führte Ipilimumab zu einer signifikanten Verlängerung des mittleren Gesamtüberleben (OS) von 6,4 auf 10,1 Monate bzw. von 9,1 auf 11,2 Monate. Ungefähr 20 →

→ Prozent der mit Ipilimumab behandelten Patienten erreichen ein bis zur maximalen Nachbeobachtungszeit von zehn Jahren hinreichendes Langzeitüberleben. Antikörper gegen den CTLA-4-Rezeptor werden heute überwiegend in Kombination mit PD-1 Antikörpern bzw. als Monotherapie nur noch in der zweiten Therapielinie nach Versagen einer PD-1 Therapie eingesetzt. Mittlerweile wurden sie durch die besser wirksamen und auch besser verträglichen PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab als Erstlinientherapie abgelöst.

Nivolumab und Pembrolizumab sind CPI der zweiten Generation und blockieren den PD-1 (Programmed cell death-1)-Rezeptor, der vor allem in der Effektor-Phase seine hemmende Wirkung ausübt. Neben Immunzellen exprimieren auch Tumorzellen seine Liganden PD-L1 und PD-L2. Durch die Bindung an PD-1 können Tumorzellen die angreifenden T-Zellen direkt inaktivieren und dadurch im Tumorfeld eine effektive Immunantwort verhindern.

In einer randomisierten Phase-3-Studie konnte gezeigt werden, dass Nivolumab der Vergleichssubstanz Dacarbazin in Bezug auf die Ansprechrate und das OS deutlich überlegen war. Die Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und OS konnte in einer dreiarmligen Studie belegt werden. Die objektiven Ansprechraten der PD-1 Antikörper liegen beim Melanom in der Erstlinientherapie zwischen 40 Prozent und 44 Prozent. In einer Langzeitanalyse waren nach fünf Jahren noch 38,7 Prozent aller Patienten, die Pembrolizumab erhalten hatten, am Leben, in der Ipilimumab-Gruppe 31,0 Prozent der Patienten. In einem Update der Studie CheckMate 067, in der eine Therapie mit Ipilimumab, mit Nivolumab sowie mit der Kombination aus Nivolumab plus Ipilimumab verglichen wurde, waren nach 6,5 Jahren in der mit Nivolumab behandelten Gruppe 42 Prozent der Patienten am Leben, verglichen mit 23 Prozent in der mit Ipilimumab behandelten Gruppe.

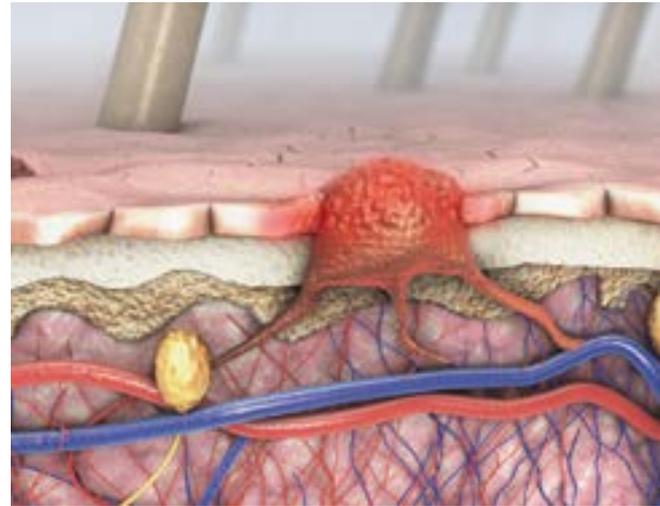
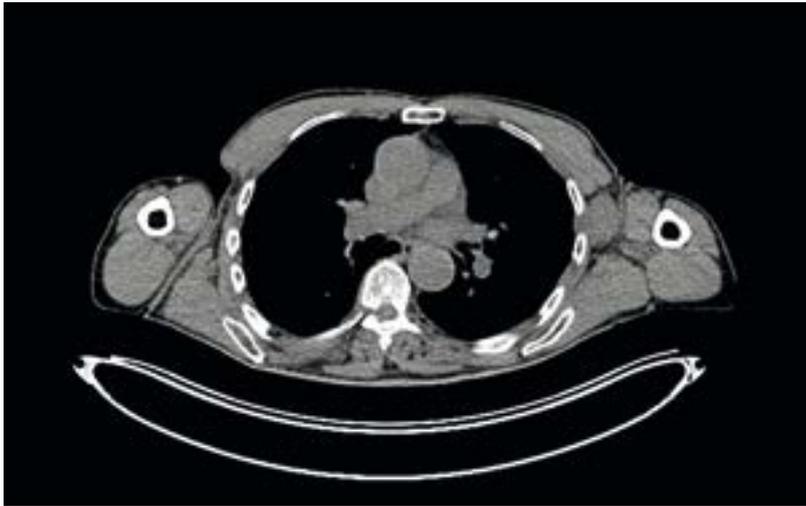
Eine wesentliche Bedeutung hat die CTLA-4-Blockade in der Kombinationstherapie mit PD-1 Antikörpern. Es konnte gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab bezüglich des Therapieansprechens (objektive Ansprechrate von 58 Prozent, davon 22 Prozent mit kompletter Rückbildung), der Dauer des Ansprechens, des PFS sowie auch des OS der Monotherapie mit Ipilimumab deutlich überlegen ist. Die CheckMate 067-Studie war bezüglich der Patientenzahl nicht dafür ausgelegt, einen signifikanten Unterschied zwischen der Monotherapie mit Nivolumab und dem Kombinationsarm zu zeigen. Gegenüber der Therapie mit Nivolumab wurde mit der Kombinationstherapie numerisch eine anhaltende Verbesserung von fünf bis sechs Prozent beobachtet. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren lag das mediane OS in der Gruppe der Kombinationstherapie Nivolumab plus Ipilimumab bei 72,1 Monaten und das mediane PFS bei 11,5 Monaten und waren der Monotherapie mit Nivolumab (36,9 bzw. 6,9 Monate) überlegen. Unter

der Kombination von Nivolumab plus Ipilimumab waren nach 6,5 Jahren 49 Prozent der Patienten am Leben. Zum Vergleich betrug die 5-Jahres-Überlebensrate in Studien zur Chemotherapie beim metastasierten Melanom zirka fünf Prozent.

Die doppelte Checkpoint-Blockade bewirkte ein verlängertes behandlungsfreies Intervall im Vergleich zur Monotherapie (27,6 versus 2,3 Monate). Zudem hatten mit 81 Prozent deutlich mehr der überlebenden Patienten im Kombinationsarm keine weitere Therapie erhalten als im Nivolumab- (74 Prozent) bzw. im Ipilimumab-Behandlungsarm (43 Prozent), was zusätzlich auf die höhere Aktivität der Kombinationstherapie hinweist. Der wesentliche Nachteil der Kombinationstherapie ist allerdings die deutlich höhere Rate an schwerwiegenden immunvermittelten Nebenwirkungen, die nicht alle reversibel sind.

Die Kombinationstherapie zeigt insbesondere bei Vorliegen schlechter prognostischer Faktoren wie zum Beispiel einem erhöhten LDH, einer hohen Tumorlast, bei metastasiertem Schleimhautmelanom oder bei Patienten mit zerebralen Metastasen einen stärkeren Vorteil gegenüber einer PD-1-Antikörper-Monotherapie. In der CheckMate 204-Studie wurden Patienten mit asymptomatischen zerebralen Metastasen mit Nivolumab plus Ipilimumab behandelt. Hierbei zeigte sich bei 58,4 Prozent ein Ansprechen der zerebralen Metastasen, bei 29 Prozent sogar eine komplette Rückbildung. Die intrakranielle Ansprechrate betrug in der australischen ABC-Studie für Patienten ohne vorhergegangene BRAF/MEK-Behandlung unter Nivolumab plus Ipilimumab 51 Prozent und war damit mehr als doppelt so hoch wie unter alleiniger Nivolumab-Therapie mit 20 Prozent. Das Ansprechen war bei vielen Patienten anhaltend. Die 5-Jahres-OS-Rate war mit 51 Prozent unter der Kombinationstherapie versus 34 Prozent deutlich höher. Damit ist die Kombination aus Nivolumab plus Ipilimumab zu einem neuen Standard für Melanopatienten mit Hirnmetastasen geworden.

Ein weiterer Durchbruch in der Behandlung des metastasierten Melanoms gelang durch die zielgerichtete Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren. Das häufigste mutierte Onkogen im für die Tumorproliferation entscheidenden MAP-Kinase-Signalweg ist BRAF. Etwa 40 Prozent aller Melanome weisen eine BRAF-Mutation auf, in 90 Prozent der Fälle sind diese Mutationen im Codon 600 lokalisiert. Basierend auf dem Wissen, dass eine Resistenzbildung unter einer Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren meist zu einer neuerlichen Aktivierung des MAP-Kinase-Signalwegs führt, wurde die Kombination aus einem BRAF-Inhibitor mit einem MEK-Inhibitor etabliert. Diese doppelte Signalweghemmung erhöht nicht nur die klinische Effektivität, sondern vermindert auch die Nebenwirkungen der BRAF-Monotherapie. Für die drei zugelassenen Kombinationen – Vemurafenib plus Cobimetinib, Dabrafenib plus Trametinib und Encorafenib plus Binimetinib – konnte jeweils gegenüber einer BRAF-Inhibitor-



Monotherapie eine Verbesserung der Ansprechraten auf bis zu 70 Prozent, ein medianes PFS von bis zu 14 Monaten und ein deutlich verbessertes OS von bis zu 33 Monaten gezeigt werden.

Derzeit existieren keine direkten Vergleichsstudien zwischen den unterschiedlichen BRAF- und MEK-Inhibitor-Kombinationen. Langzeitdaten aus diesen Studien zeigen, dass nach fünf Jahren das OS unter einer Erstlinientherapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren bei 30-35 Prozent lag und somit niedriger war als mit CPI. Bei bestimmten Subgruppen wird eine Annäherung der 5-Jahres-Überlebensraten gesehen, z.B. bei Patienten mit LDH-Normwert und weniger als drei befallenen Organen.

Aufgrund der deutlich besseren Langzeitdaten mit CPI, die die Chance auf ein Langzeitüberleben eröffnen, empfehlen die aktuellen EADO/EORTC/EDF- sowie ESMO-Guidelines eine PD-1-Antikörper-basierte Immuntherapie als Erstlinientherapie beim metastasierten Melanom. Die Anwendung von BRAF- und MEK-Inhibitoren sollte bei vorhandener BRAF-Mutation als mögliche Folgetherapie reserviert werden bzw. als erste Therapielinie nur noch bei ausgeprägt symptomatischer Erkrankung oder Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie erfolgen. Allerdings muss festgehalten werden, dass bislang keine klinische Studie die Immuntherapie und zielgerichtete Therapie direkt miteinander vergleicht. Zudem muss heute eine vorangegangene adjuvante Therapie in die Entscheidung für eine Erstlinientherapie im inoperabel metastasierten Stadium miteinbezogen werden.

Neue Behandlungsstrategien

Ein völlig neues Wirkprinzip bietet das onkolytische Virus Talimogen laherparepvec (T-VEC), das bei Patienten mit inoperablem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IV M1a) ohne Knochen-, Hirn- oder Lungenmetastasen oder andere viszerale Beteiligung einge-

setzt werden kann. T-VEC ist ein intraläsional appliziertes Herpes-Simplex-1-Virus mit biotechnologisch verändertem Erbgut, das selektiv Melanomzellen infizieren und sich darin replizieren kann. Dies führt zur Tumorzelllyse und lockt über die Freisetzung von Antigenen Immunzellen an. Der Wirkstoff kann zusätzlich den Botenstoff GM-CSF exprimieren, der zu einer Steigerung der systemischen antitumoralen Immunantwort beitragen soll. In der Zulassungsstudie an Patienten mit kutanen Melanommetastasen, in der gegen GM-CSF verglichen wurde, konnte für die mit T-VEC behandelte Gruppe eine signifikante Verbesserung der anhaltenden Ansprechrate gezeigt werden. Bei Patienten im Stadium IIIB/C und IV M1a wurde auch ein signifikanter Unterschied im OS beobachtet. Die Therapie mit T-VEC war sehr gut verträglich, häufige Nebenwirkungen waren grippale Beschwerden wie Fieber oder Schüttelfrost. Eine Phase-3-Studie, in der die Kombination von Pembrolizumab plus T-VEC geprüft wurde, musste vorzeitig angehalten werden, nachdem der primäre Endpunkt der Studie, PFS, nicht erreicht wurde.

Obwohl mit den neu etablierten Therapien deutlich bessere Therapieerfolge im Vergleich zu Chemotherapie erzielt werden, spricht in etwa die Hälfte der Patienten auf die Behandlung nicht an bzw. kann die antitumorale Wirkung im Lauf der Behandlung verloren gehen, was die Notwendigkeit von neuen Behandlungsstrategien und Therapieansätzen verdeutlicht. Mehrere neue Kombinationstherapien mit neuen immuntherapeutischen Strategien, die als Basis einen PD-1 Antikörper haben, befinden sich in laufenden klinischen Studien in Erprobung. Negative Studien für Kombinationen aus BRAF/MEK- und PD-1-Inhibitoren, dem IDO-1-Inhibitor Epcadostat mit Pembrolizumab oder T-VEC mit Pembrolizumab haben jedoch gezeigt, wie schwierig es ist, die schon sehr guten Therapiestandards noch weiter zu verbessern.

Zu den neuen Substanzen gehört der LAG-3-(Lymphocyte Activation Gene-3)-Antikörper Relatlimab. „LAG“ ist ein Immun-Checkpoint, den die erschöpfte T-Zelle gemeinsam →

→ bzw. sequenziell zu PD-1 exprimiert. Der LAG-3-Antikörper rekonstituiert die Effektorfunktionen erschöpfter T-Zellen und stimuliert auf diese Weise die Immunantwort gegen den Tumor. Ein Synergismus mit der PD-1-Hemmung wird vermutet. Rezente Daten aus einer Phase-3-Studie zeigen ein signifikant verbessertes medianes PFS mit der Fixkombination aus Nivolumab und Relatlimab im Vergleich zu Nivolumab alleine: 10.1 Monate versus 4.6 Monate. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab. Allerdings wird die Kombination mit dem LAG-3-Antikörper deutlich besser vertragen. Das Nebenwirkungsprofil entspricht dem der PD-1-Inhibitor-Monotherapie. Daten zur objektiven Ansprechrate und OS werden noch erwartet. Die ermutigenden primären Daten lassen aber den Schluss zu, dass die Kombination aus Nivolumab und Relatlimab eine neue Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ist und die PD-1-Inhibitor-Monotherapie ersetzen wird.

Eine weitere neue Substanz ist der Interleukin-2-Antagonist Bempegaldesleukin, der zu einem Signalmolekül verstoffwechselt wird, das an die CD122-Untereinheit des Rezeptors von IL-2 bindet. Auf diese Weise kommt es zu einer Proliferation und Aktivierung von zytotoxischen CD8⁺ T-Zellen und natürlichen Killerzellen, nicht aber zu einer ebenfalls durch IL-2 möglichen Induktion von T-regulatorischen Zellen. In der PIVOT 02-Studie wurde Bempegaldesleukin mit Nivolumab verabreicht, wobei in der Melanom-Kohorte eine objektive Ansprechrate von 63.6 Prozent erzielt wurde, 36.4 Prozent davon mit kompletter Rückbildung. Die Verträglichkeit der Nivolumab/ Bempegaldesleukin-Kombination ist im Vergleich zu früheren Erfahrungen mit Hochdosis-IL-2 gut.

Um die Wirksamkeit der PD-1-Inhibitor-Therapie zu verbessern, ist die Kombination mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) eine rationale Option. Die Kombination von zielgerichteter und Immuntherapie bei BRAF-V600-positiven Melanomen (Vemurafenib/Cobimetinib plus PD-L1-Inhibitor Atezolizumab; Dabrafenib/Trametinib plus PD-1-Inhibitor Spartalizumab) führte zwar zu einer Verlängerung des PFS, das Ansprechen war aber im Vergleich zu der Kombination mit Nivolumab plus Ipilimumab nicht besser und zeigte deutlich höhere Toxizität. Diese Tripeltherapie stellt eine Therapieoption für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren dar, die unter einer laufenden zielgerichteten Therapie oder PD-1-Inhibitor-Monotherapie eine Progression der Tumorerkrankung erleiden.

Die Kombination des TKI Lenvatinib mit Pembrolizumab zeigte hingegen eine vielversprechende Antitumoraktivität bei Melanompatienten, die nach einer Immuntherapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor oder auch in Kombination mit einem Anti-CTLA-Antikörper eine Progression hatten. Lenvatinib ist ein Multikinaseinhibitor, der mehrere an Angiogenese, Zellproliferation und Immunmodulation beteiligte Kinasen

hemmt. Die duale Hemmung von VEGFR und FGFR unterstützt den Übergang zu einer immunstimulierenden Tumormikroumgebung. In der Phase-2-Studie LEAP-004 wurde Lenvatinib plus Pembrolizumab bei Melanompatienten mit bestätigter Progression unter einer Anti-PD-(L)1-haltigen (Kombinations-)Therapie geprüft. Die Studienteilnehmer wiesen eine insgesamt schlechte Prognose mit erhöhtem LDH-Wert, Hirnmetastasen und multiplen Vortherapien auf. Erste Ergebnisse zeigten eine Ansprechrate von 21.4 Prozent, die Krankheitskontrollrate lag bei 66 Prozent. Bei Patienten, die im Vorfeld eine anti-PD(L)1-CTLA-4-Kombinationstherapie erhalten hatten, wurde sogar ein Ansprechen von 31 Prozent verzeichnet. Das PFS betrug median 4.2 Monate. Bezüglich OS wurde ein Median von 13.9 Monaten beobachtet. Klinisch relevante Nebenwirkungen wurden bei 18.4 Prozent der Patienten gesehen. Diese Daten unterstützen die Kombination Lenvatinib plus Pembrolizumab als potenzielle Behandlungsoption für diese Patientenpopulation mit schlechter Prognose, für die ein dringender Bedarf an zusätzlichen therapeutischen Optionen besteht.

Der neoadjuvante Einsatz moderner Melanomtherapien läutet bereits die nächste Revolution in der Melanombehandlung ein. Derzeit laufen dazu zahlreiche Studien vor allem mit Nivolumab, Ipilimumab und Relatlimab. Erste vielversprechende Studiendaten deuten darauf hin, dass durch den frühzeitigen Einsatz der Systemtherapie nicht nur der Therapieerfolg verbessert werden kann, sondern auch neue Biomarker wie das histologische Ansprechen die personalisierte Einschätzung von Therapieansprechen und Langzeittherapieerfolgen erlauben. Zukünftige Studien müssen noch klären, wann diese Strategie gegenüber einer adjuvanten Therapie bevorzugt werden sollte.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Immuntherapie mit CPI sowie auch die zielgerichtete Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren anstelle der kaum wirksamen Zytostatika die aktuellen klinischen Standards beim inoperabel metastasierten Melanom sind. Beide Therapieansätze führten in den letzten Jahren zu einer deutlichen Verlängerung des PFS und des OS, wobei Patienten mit einer Erstlinien-Immuntherapie eine höhere Chance auf ein Langzeitüberleben haben. Es ist essenziell, weiterhin möglichst viele Patienten im Rahmen von klinischen Studien zu betreuen, um auch jenen Patienten, die derzeit kein Langzeitüberleben erreichen, eine verbesserte Therapie anbieten zu können. Aktuell gibt es multiple Studien, die diverse Kombinationen untersuchen. Es bleibt zu sehen, ob eines Tages von einer Heilung des fortgeschrittenen Melanoms gesprochen werden darf. ←

Literatur bei der Verfasserin

Univ. Prof. Dr. Van Anh Nguyen
Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Medizinische Universität Innsbruck

Chronische spontane Urtikaria

REIN SYMPTOMATISCHE THERAPIE

Wichtige Fragen zur Diagnostik und Therapie der chronischen spontanen Urtikaria beantwortet OÄ Priv. Doz. Dr. Dr. Sabine Altrichter von der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie des Kepler Universitätsklinikums im Gespräch mit Sophie Fessl.

Was ist die chronische spontane Urtikaria? Eine chronische spontane Urtikaria (CSU)

ist durch wiederkehrende Nesselausschläge gekennzeichnet, typisch ist auch ein starker Juckreiz. Rund ein Drittel der Patienten zeigt zusätzlich zu den flachen Hautquaddeln auch tiefe Schwellungen, vor allem an den Augen, Lippen, Handflächen und Fußsohlen, sogenannte Angioödem. Die Bezeichnung spontan stammt daher, dass die Urtikaria ohne ersichtlichen Auslöser auftritt. Wenn diese spontane Urtikaria über sechs Wochen andauert, wird sie als chronische spontane Urtikaria bezeichnet. Laut Untersuchungen ist bis zu ein Prozent der Bevölkerung von einer chronischen spontanen Urtikaria betroffen.

Wie präsentieren sich Patienten mit einer chronischen spontanen Urtikaria?

Die Nesselausschläge können an jeder Stelle des Körpers auftreten. Die Ausschläge können klein und punktuell begrenzt sein, sich aber auch zu großflächigen, erhabenen, roten und juckenden Stellen ausbreiten, die ganze Körperareale bedecken. Typischerweise gehen einzelne Quaddeln innerhalb von 24 Stunden ohne sichtbare Spuren zurück, doch an einer anderen Stelle können sich dann neue Quaddeln bilden. Allerdings zeigen



© privat

Patienten unterschiedliche Muster: Bei manchen treten Quaddeln tageszeitabhängig auf, bei anderen ganztägig. Bei manchen Patienten kommen die Beschwerden täglich, bei anderen kommt es auch zu einer zeitlichen Unterbrechung: So können sich z.B. über zwei bis drei Tage keine neuen Quaddeln bilden, doch dann tritt der Ausschlag plötzlich wieder auf.

Ist die Ursache für die chronische spontane Urtikaria bekannt? Bei der CSU kommt es zu einer Aktivierung und Degranulation der Mastzellen in der Haut, sowie der Ausschüttung von Histamin und anderen Entzündungsmediatoren, was zu den Symptomen von Quaddeln und Juckreiz führt. Eosinophile Granulozyten wandern dabei auch in die Haut ein und halten die Mastzellen dann möglicherweise in ei-

nem erhöhten Aktivitätszustand, was dann in einen Teufelskreis mit ständiger Aktivierung führt. Eine echte Allergie spielt dabei meist keine Rolle, sondern die CSU ist ähnlich einer allergischen Autoimmunerkrankung. Neben der chronischen spontanen Urtikaria existieren auch induzierbare Formen der Urtikaria, bei denen ein konkreter Auslöser wie Kälte, Druck oder Reibung zu der Auslösung der Quaddeln führt.

Wie wird die chronische spontane Urtikaria diagnostiziert? Die Diagnose der CSU ist eine klinische, die CSU kann anhand der Hautveränderungen und der Anamnese gut erkannt werden. Die chronische Urtikaria kann in Zusammenhang mit der Einnahme neuer Medikamente – vor allem von Schmerzmitteln, aber auch Blutdruckmitteln – oder auch bei Infektionen auftreten. Daher gehört zur Standarddiagnostik auch eine Blutabnahme, um Entzündungsparameter im Blut zu kontrollieren und Hinweise auf eine versteckte Infektion zu erhalten. In der Anamnese sollten auch mögliche Verstärker der Urtikaria erfragt werden. Als potenzielle Verstärker kommen bei manchen Patienten zum Beispiel histaminreiche Nahrungsmittel oder Stress in Frage. Bei Verdacht auf spezifische Trigger sollten diese getestet werden, etwa die Reaktion auf

Temperaturunterschied, Druck oder Reibung/leichtes Kratzen.

Welche Differentialdiagnosen sollten beachtet werden? Die Differentialdiagnosen der CSU sind alle sehr seltene Erkrankungen. Im Gegensatz dazu ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Urtikaria die Ursache von Quaddeln ist, extrem hoch. Zu den Differentialdiagnosen zählen das hereditäre Angioödem, eine Urtikariavaskulitis und das Schnitzler-Syndrom, sowie die extrem seltenen Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS).

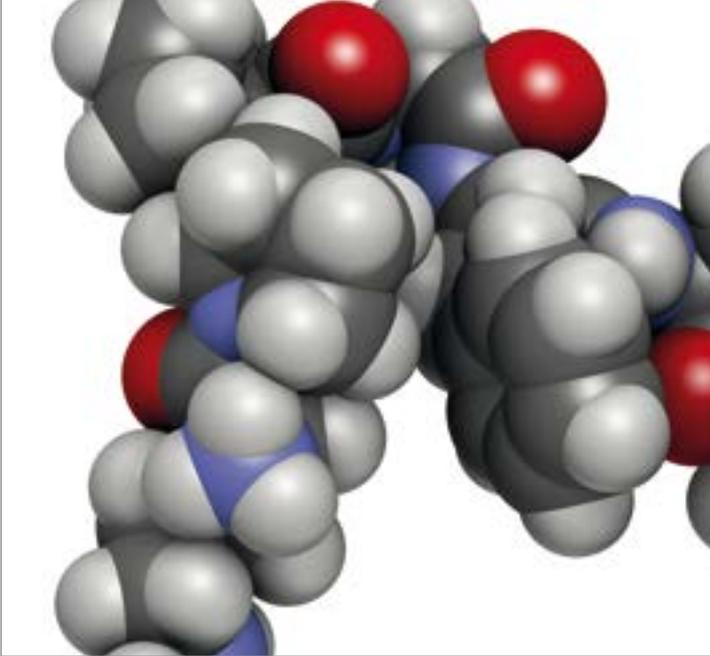
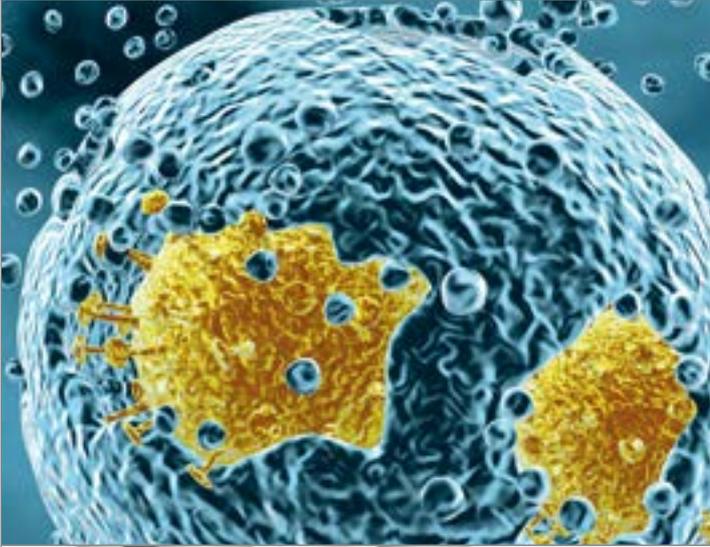
Wie wird die chronische spontane Urtikaria behandelt? Alle derzeit verfügbaren Therapiemöglichkeiten sind rein symptomatisch, das Therapieziel bei der Behandlung der CSU ist Beschwerdefreiheit. Seit langem werden Antihistaminika als Basismedikamente eingesetzt. Bei manchen Patienten

kann das bereits die Entstehung von Quaddeln verhindern. Sprechen Patienten nicht auf die Standardtherapie an, so ist zunächst eine Dosiserhöhung oder ein Wechsel auf ein anderes Antihistaminikum vorgesehen. Wird damit keine Beschwerdefreiheit erzielt, so ist das Biologikum Omalizumab für die Behandlung der chronisch spontanen Urtikaria zugelassen. Dieser Antikörper gegen Immunglobulin E führt zu einer Ruhigstellung der Mastzellen, die Urtikariasymptomatik kommt dann zum Stillstand.

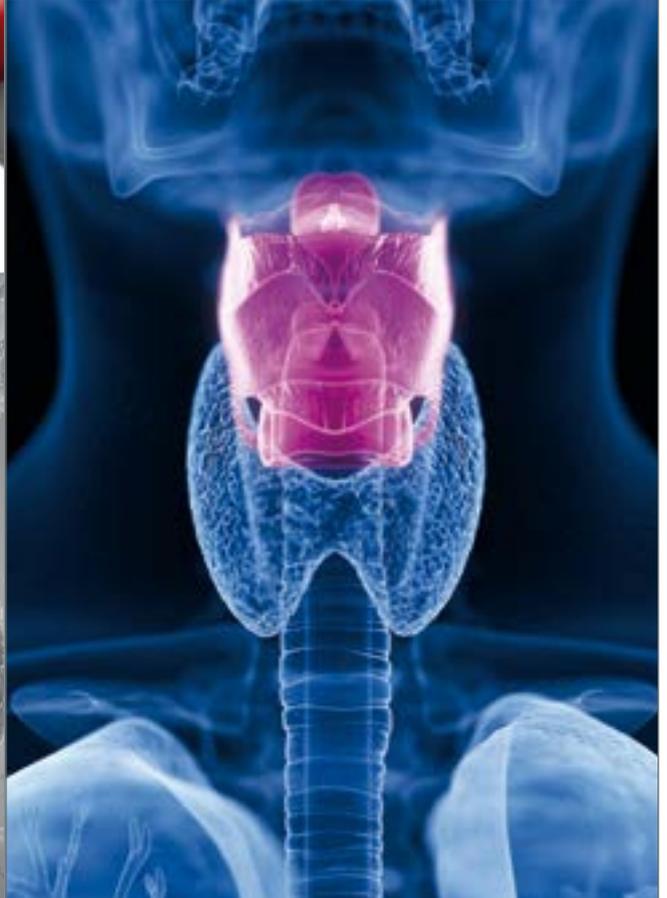
Wie gut sprechen Patienten auf die Therapie mit Omalizumab an? Die meisten Patienten, die Omalizumab erhalten, sprechen darauf sehr gut an. Für die wenigen, die dadurch nicht beschwerdefrei sind, sehen die Leitlinien eine Behandlung mit Cyclosporin A vor. Diese Behandlung ist allerdings nebenwirkungsreicher als Omalizumab.

Nach durchschnittlich fünf bis sieben Jahren kann die Erkrankung schließlich spontan zum Erliegen kommen.

Welche Entwicklungen erwarten Sie auf dem Gebiet der Urtikaria-Behandlung? In den nächsten Jahren wird vermutlich ein verbesserter Anti-IgE-Antikörper, Ligelizumab, zur Behandlung der CSU zugelassen werden. Viele neue antiallergische Therapien, die für die Behandlung von Asthma oder Neurodermitis getestet werden oder zugelassen sind, werden nun auch für die CSU getestet. Darunter fallen auch JAK-Inhibitoren sowie Medikamente, welche die Anzahl der Eosinophilen reduzieren, etwa Benralizumab. Wir müssen abwarten, wie gut diese Therapieansätze bei der CSU wirken, aber ich bin zuversichtlich, dass es in den nächsten Jahren mehr Therapieoptionen und ein breiteres Therapiespektrum für die Behandlung der Urtikaria geben wird. <



Fakten



FAKTEN

Hereditäres Angioödem

Bis vor etwa zehn Jahren war das Therapieziel beim hereditären Angioödem die Lebensrettung. Dank neuer Behandlungsmöglichkeiten ist das Ziel nun, Betroffenen eine Attackenfreiheit und damit auch eine hohe Lebensqualität zu ermöglichen.

Epidemiologie

Beim hereditären Angioödem wird unterschieden zwischen:

- HAE C1-Esterase Inhibitor-Protein (HAE-C1INH) Mangel (quantitativ) = HAE-Typ 1 und HAE-C1INH Protein-Funktionsdefekt (qualitativ) = Typ 2; Prävalenz 1:60.000
- HAE mit normalem C1-Inhibitor (HAE-nC1INH), bei über 600 Patienten diagnostiziert

Klinik

Massive Schwellungen werden durch die lokale Bradykinin-Akkumulation und nachfolgend erhöhter Gefäßpermeabilität verursacht, vor allem an

- Haut
- Mundschleimhaut
- inneren Organen, insbesondere im Darm und Bauchraum. Schwellung der Darmwand führt zu Anschwellung des Bauches, starken kolikartigen Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen.

Ödeme betreffen am häufigsten:

- obere Extremitäten
- untere Extremitäten
- Gesicht
- Genitale
- Rumpf
- Seltener Larynx, allerdings kann diese Schwellung unbehandelt akut zum Erstickungstod führen

Therapie

Das hereditäre Angioödem wird daher mit C1-INH Substitution, Kallikrein-Inhibitoren oder Bradykinin-Rezeptor-Antagonisten behandelt.

Für akute Attackenbehandlung können folgende Präparate eingesetzt werden:

- Intravenöse C1-Esterase Inhibitoren, 3 Zubereitungen in Österreich auf dem Markt
- Bradykinin-R2-Antagonist Icatibant subkutan

Prodromalzeichen entwickeln die Betroffenen bei einem Drittel der Attacken, dazu zählen:

- Erythema marginatum: nicht juckende, serpinginöse, erythematöse Flecken
- Müdigkeit
- Cephalaea
- Schläfrigkeit
- lokale Schmerzen vor dem Anschwellen

Triggerfaktoren des C1-INH-HAE sind:

- Verkühlungen
- Infektionskrankheiten
- mechanische Traumata
- langes Sitzen oder Stehen
- schweres Tragen
- Alkohol
- Medikamente wie ACE-Hemmer oder Östrogene
- Invasive medizinische Eingriffe wie Zahnextraktion, Operationen

Diagnose

Die klinische Verdachtsdiagnose ergibt sich aus Klinik, Anamnese und Therapieresistenz der Ödeme auf Antihistaminika und Kortison-Infusionen im Gegensatz zum klassischen histaminergen Urtikaria/Angioödem.

Hinweise auf C1-INH-HAE geben:

- C1-INH-Wert
- C1-INH-Aktivität
- C4-Spiegel im Serum

Zur Langzeit-Prophylaxe bei häufigen Attacken sind folgende Präparate zugelassen:

- Intravenöser C1-Esterase Inhibitor aus gepooltem humanem Plasma 2x / Woche
- Subkutaner C1-Esterase Inhibitor aus gepooltem humanem Plasma 2x / Woche
- Subkutaner Plasma-Kallikrein-Antagonist Lanadelumab 1 x alle 2-4 Wochen
- Plasma-Kallikrein-Antagonist Berotralstat oral 150 mg Tb 1x/Tag

Ao. Univ. Prof. Dr. Tamar Kinaciyan, Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien



Mykologie 2021

VERGANGENHEIT, GEGENWART UND ZUKUNFT

Die beiden häufigsten und wichtigsten Krankheitsbilder der Mykologie bleiben die Tinea capitis und die Onychomykose. Chronische Mykosen können weiterhin therapierefraktär sein, eine volle klinische Heilung bleibt auch 2021 eine Herausforderung.

Mykosen nehmen weltweit einen wichtigen Stellenwert in der Medizin ein. Dies ist nicht nur darauf zurückzuführen, dass sie weit verbreitet sind und jede Altersstufe betreffen, sondern auch darauf, dass chronische Verlaufsformen trotz international empfohlener Behandlung therapierefraktär sein können. Unter den zahlreichen humanen Mykosen sind Dermatophyteninfektionen die häufigsten, wobei von den etwa 40 Dermatophytenarten zwölf humanpathogen sind.

Ein Blick in die Vergangenheit und Gegenwart

Die mykologische Forschung und die Entdeckung von Pilzen im deutschsprachigen Raum wurde durch die erreger-

spezifische Fokussierung von Hautveränderungen im 19. Jahrhundert noch vor der sich später entwickelnden Bakteriologie eingeleitet. Johann Lukas Schönlein untersuchte mikroskopisch – angeregt durch eine Pilzerkrankung der Seidenraupe – auch das Patientenmaterial aus Krankheitsherden der Tinea capitis und stellte fest: “...gleich die ersten Versuche ließen keinen Zweifel über die Pilznatur der sogenannten Pusteln“ (1839).

Die intensive Forschung in der Mykologie wurde europaweit fortgesetzt. Rudolf Virchow (1821-1902) fasste die durch Pilze verursachten Erkrankungen 1856 unter dem Begriff Mykosen zusammen und gliederte sie in Onycho- und Dermatomykosen, Bezeichnungen, die noch heute gültig sind. Der entscheidende therapeutische Durchbruch in der Mykologie fand durch Gustav Riehl jun. statt,

der als erster 1958 über die Wirkung und den Anwendungsbereich von Griseofulvin berichtete. Diese Substanz wurde letztlich durch die hervorragende Forschungstätigkeit über Terbinafin von Anton Stütz weitgehend abgelöst. Terbinafin ist derzeit das weltweit wirksamste Antimykotikum für die Therapie einer Dermatophyteninfektion und weitgehend nebenwirkungsfrei. Die Vorteile der hohen Heilungsrate und der geringen Rückfallrate werden in zahlreichen Studien bestätigt.

Dermatophyten ernähren sich von Keratinen. Stellen die Dermatophyteninfektion der Haut (Tinea corporis) durch effiziente lokale und systemische Behandlungsmöglichkeiten nach einer genauen mikroskopischen und kulturellen Abklärung der Mykose kein wesentliches Therapieproblem dar, so sind Mykosen von Hautanhangsgebilden, wie der Haare und Nägel, wesentlich schwieriger zu behandeln. Die Übertragung von Tier zu Mensch oder Mensch zu Mensch erfolgt durch direkten oder indirekten Kontakt.

Die Systematik mancher Dermatophyten wurde seit der Erstbeschreibung einige Male modifiziert, etwa für Trichophyton (T). mentagrophytes. Molekularbiologische Untersuchungen zeigten, dass nur T. mentagrophytes var. quinckeanum der Art T. mentagrophytes zuzuordnen ist. Alle anderen Unterarten werden heute der Art T. interdigitale zugeordnet. Allerdings wurde diese Zuordnung durch weitere molekularbiologische Erkenntnisse wieder angezweifelt. T. mentagrophytes wird neuerlich wieder als die zoophile eher inflammatorische Art bezeichnet, im Gegensatz zu T. interdigitale, die anthropophile Species, die meist nichtinflammatorische Mykosen wie Tinea pedis verursacht.

In weiterer Folge wird auf die beiden häufigen und wichtigen Krankheitsbilder der Tinea capitis (T. capitis) und Onychomykose (OM) eingegangen.

Tinea capitis

Die T. capitis ist eine vor allem im Kindesalter auftretende Pilzinfektion des behaarten Kopfes. Sie manifestiert sich mit einem Altersgipfel zwischen dem dritten und siebten Lebensjahr, und tritt aufgrund der fungistatischen Wirkung der Sebotriggeride äußerst selten später in der Pubertät und im Erwachsenenalter auf. Die T. capitis wird in Europa am häufigsten durch *Microsporum canis* (M. canis) hervorgerufen, seltener durch weitere zoophile Dermatophyten wie T. interdigitale, T. verrucosum sowie T. benhamiae (Abb. 1a, Tab. 1). Im Gegensatz dazu steht in den USA der

anthropophile Pilz T. tonsurans nahezu ausschließlich an erster Stelle.

Im Pilzambulatorium Wien wurden Erreger der zur mykologischen Diagnostik zugewiesenen Kinder mit T. capitis im Zeitraum von 2016 bis 2019 evaluiert und bei der Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie 2019 vorgestellt: Die Fallzahl hatte jährlich zugenommen, und auch in Wien überwiegt der zoophile Dermatophyt M. canis, gefolgt von T. interdigitale und T. tonsurans. (Tab. 2.). Aber auch Fälle von Infektionen mit T. benhamiae und T. verrucosum wurden im Beobachtungszeitraum nachgewiesen. Der Befall des Haares ist bei zoophilen Dermatomykosen ein ektotricher, wogegen die meisten anthropophilen Erreger (T. tonsurans, T. violaceum und T. soudanense) am Haar eine endotriche Infektion verursachen, die oft unerkannt bleibt.

Dringen Dermatophyten entlang der Haarfollikel in die Tiefe ein, resultieren starke Entzündungen mit follikulären Pusteln und massiver eitriger Sekretion (Kerion celsi), häufig verursacht durch T. benhamiae (Abb. 2). Eine Pilzdiagnostik mittels mikroskopischer, kultureller und/oder molekularbiologischer Diagnoseverfahren ist unerlässlich, um ähnliche durch Bakterien verursachte Infektionen abzugrenzen.

Therapie der Tinea capitis

Die Therapie der Tinea capitis ist erregerspezifisch und systemisch zu wählen. Sie ist nach wie vor eine Herausforderung, da die Tinea capitis einerseits nahezu ausschließlich →

*Terbinafin ist derzeit
das weltweit wirksamste
Antimykotikum für die
Therapie einer
Dermatophyteninfektion
und weitgehend
nebenwirkungsfrei.*

Tab. 1: Erreger der Tinea capitis

Zoophile Dermatophyten:

- ektotricher Haarbefall
- *Microsporum canis* (M. canis) Reservoir: Hunde, Katzen
- *Trichophyton* (T) *mentagrophytes*
Reservoir: Nagetiere, Kamele
- *T. verrucosum* Reservoir: Rinder
- *T. benhamiae* Reservoir: kleine Nager

Anthropophile Dermatophyten:

- meist endotricher Haarbefall (Ausnahme T. audouinii)
- T. tonsurans
- T. audouinii
- T. violaceum
- T. soudanense

Abb. 1: Kulturen von *T. benhamiae* und *T. rubrum*



1a) *T. benhamiae*

1b) *T. rubrum*

Abb. 2: Infektion mit *T. benhamiae* bei einem 9-jährigen Buben



Abb. 3: Onychomykose der Zehennägel



→ Kinder betrifft und andererseits die Zulassung systemischer Antimykotika für Kinder nicht einheitlich gegeben ist. Eine Unterstützung der Therapie sollte durch lokale Antimykotika wie Haarwaschmittel oder Cremes erfolgen.

In der Therapie einer *Microsporum* spp. Infektion werden Itraconazol und Fluconazol mit ähnlich guter Wirksamkeit wie Griseofulvin und wirksamer als Terbinafin angegeben. Griseofulvin ist nicht mehr in Österreich im Handel, kann aber über die internationale Apotheke bezogen werden, und gilt nach wie vor bei Kindern mit *T. capitis* als erste Therapiewahl, gefolgt von Itraconazol als Sempera® Liquid 10 mg/ml bei Kindern und Jugendlichen. Eine Empfehlung für diese Behandlung besteht nur, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt, die Therapie sollte bis zum Erhalt einer negativen Kultur fortgeführt werden. Auch das betroffene Tier sollte unbedingt mitbehandelt werden.

In der Therapie einer *Trichophyton* spp. Infektion ist Terbinafin die erste Wahl, Itraconazol, Fluconazol sind ähnlich gut wirksam mit relativ kurzer Therapiedauer.

Onychomykose

Die Pilzinfektion der Nägel macht weltweit 30 bis 50 Prozent aller Nagelerkrankungen aus und führt zu Farbveränderungen der Nägel, subunguarter Hyperkeratose und Onycholyse (Abb. 3). Die Verteilung der Finger- und Zehennagelmykose beträgt etwa 1:8, ist also wesentlich häufiger im Zehennagelbereich zu beobachten. Die häufigste Form der Onychomykose (OM) ist die distal-laterale subunguale OM, daneben werden auch proximale subunguale, superfizielle weiße und gesamtdystrophische Formen diagnostiziert. Als Erreger dominieren Dermatophyten (60 bis 70 Prozent), und hier *T. rubrum* (Tab. 3, Abb. 1b). Aber auch Sprosspilze (vorwiegend im Fingernagelbereich mit eventuell eitrig-inflammatorischen Veränderungen als *Candida* Onychomykose) und Non-Dermatophyte Moulds (NDM, also Schimmelpilze) kommen in Frage und sind in warmen Klimagebieten nicht selten. Ihre Pathogenität oder ledig-

Tab. 2: Erreger von *Tinea capitis*, nachgewiesen in den Pilzambulatorien in Wien

	Total	<i>Nannizzia canis</i> (<i>Microsporum canis</i>)	<i>T. benhamiae</i>	<i>Nannizzia gypsea</i> (<i>Microsporum gypseum</i>)	<i>T. tonsurans</i>	<i>T. verrucosum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>
2016	58	24	5	3	9	0	17
2017	60	48	2	1	5	1	3
2018	72	52	2	1	8	3	6
2019	80	58	6	0	0	11	5

lich eine Besiedelung durch Schimmelpilze ist nicht immer exakt und leicht zu differenzieren.

Diagnostik der Onychomykose

Die Diagnose einer OM kann durch verschiedene Labormethoden erfolgen. Ein Direktnachweis von Pilzelementen kann durch verschiedene Point-of-Care Tests erfolgen: durch KOH mit Parkertinte (besonders bei Pityriasis versicolor), durch PAS (Perjodsäure-Schiff-Färbung) im histologischen Präparat mit einer Rotfärbung von Pilzfäden und Sporen, mittels Fluoreszenzmikroskopie mit Diaminostilbenen (Calcofluor white, Blankophor), sowie mittels Wood-Licht-Lampe, bei der eine grünliche Fluoreszenz bei Mikrosporidie, Favus und Tinea inguinalis sichtbar wird. Die Kultur ist der Goldstandard der Diagnostik, hier erfolgt der Pilzkulturnachweis auf speziellen Nährböden zum Nachweis der Pilzspezies mit Untersuchung von Makro- und Mikrokonidien, Chlamydosporen, Blastosporen und Pseudomycel. Ein Ergebnis liegt innerhalb von ein bis vier Wochen bei Dermatophyten vor, innerhalb von ein bis zwei Wochen bei Schimmelpilzen, und innerhalb von drei bis vier Tagen bei Sprosspilzen.

Bei der molekularen Diagnostik mittels PCR werden DNA-Abschnitte mittels Primer amplifiziert und durch Gelelektrophorese oder ELISA nachgewiesen. Eine experimentelle diagnostische Methode, die eventuell für Schimmelpilzinfektionen einsetzbar ist, ist der Nachweis mittels MALDI-TOF-Analyse (Matrix-assistierte Laser-Desorption-Ionisierung (MALDI) mit Flugzeitanalyse (engl. time of flight, TOF), diese Methode nutzt freigesetzte Ionen zur Massenspektrometrie.

Therapie der Onychomykose

Während die Wirkung der topischen Therapeutika auf der Penetration der dorsalen Nagelplatte beruht und im Vergleich zur systemischen Therapie geringer und nur bei minimalem Pilzbefall empfehlenswert ist, penetrieren systemische Antimykotika die ventrale Nagelplatte und sind wesentlich effizienter. Die Therapieempfehlungen der letzten Jahre sind im Wesentlichen unverändert.

Terbinafin ist ein Allylamin, das in Österreich entwickelt wurde und das Enzym Squalenepoxidase hemmt, welches für die Zellmembranfunktion des Pilzes wesentlich ist. Die übliche Dosierung von täglich 250mg für sechs bis zwölf Wochen führt zu einer mykologischen Heilung von 70 Prozent, für eine entsprechend hohe klinische Heilungsrate sollte je nach Ausdehnung der OM meist länger behandelt werden. Terbinafin wird als Goldstandardtherapie einer Dermatophyteninfektion empfohlen.

Itraconazol ist ein Triazol und hemmt das Enzym 14-alpha-Demethylase, das ebenfalls für die Zellmembranbiosynthese essentiell ist. Itraconazol wird sowohl bei Dermatophyten- als auch Sprosspilzinfektionen empfohlen. Eine dreimalige Pulstherapie von täglich 400mg für eine Woche mit anschließender dreiwöchiger Pause hat mit 50 bis 60 Prozent eine geringere mykologische Heilungsrate als Terbinafin. Bei ausgedehnter OM sollte die Zahl der Pulse erhöht werden.

Fluconazol, ebenfalls ein Triazol, wirkt durch Hemmung der Ergosterolsynthese ähnlich wie Itraconazol, und erreicht bei einer Dosierung von 150 oder 300mg einmal wöchentlich durch zwölf Monate ähnliche Heilungsergebnisse.

Alternative systemische Antimykotika

Posaconazol, potentiell einsetzbar bei fehlender Therapieeffizienz der empfohlenen Therapeutika, wurde in verschiedenen Studien mit unterschiedlicher Dosierung und Therapiedauer eingesetzt und ist in der Wirksamkeit mit Terbinafin vergleichbar. Auch Albaconazol wurde in unterschiedlichen Dosierungen einmal wöchentlich verabreicht und erreichte bei höherer Dosierung von 400mg eine signifikant bessere Heilungsrate als Placebo. Ravuconazol und Fosravuconazol sind ebenfalls in klinischer Erprobung, durchschlagende Erfolge sind bisher nicht in Sicht. Die volle klinische Heilung der OM ist somit weiterhin eine therapeutische Herausforderung. <

Literatur bei der Verfasserin

Univ. Prof. Dr. Angelika Stary
Pilzambulatorien Wien

Tab. 3: Erreger der Onychomykose

Dermatophyten

- T. rubrum
- T. interdigitale
- E. floccosum
- Microsporum spp
- T. tonsurans
- T. soudanense/T. violaceum

Hefepilze

- C. albicans
- C. parapsilosis
- C. guilliermondii

Non-Dermatophyte Moulds:NDM

- Scopulariopsis brevicaulis
- Aspergillus spp.
- Acremonium spp.
- Scytalidium spp.



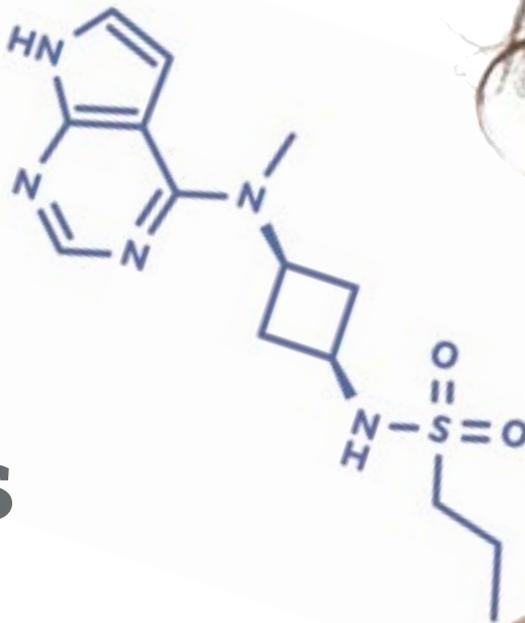
Atopische Dermatitis

NEUE THERAPIEN

Atopische Dermatitis ist die häufigste entzündliche Hauterkrankung, im Fokus der Behandlung stehen die ausgelösten Ekzeme und der chronische Juckreiz. Neue Therapien, wie Biologika und Januskinase-Inhibitoren, sind bereits im klinischen Einsatz, für die Zukunft werden weitere topische und systemische Medikamente erwartet.

Die atopische Dermatitis (AD) oder „Neurodermitis“ betrifft bis zu 20 Prozent der Kinder in Ländern mit höherem sozioökonomischem Status. Erste Zeichen der Erkrankung treten oft bereits zwischen dem dritten und sechsten Lebensmonat auf. Bei Kindern finden sich die ersten Symptome der Neurodermitis in etwa 60 Prozent bereits im ersten Lebensjahr und in etwa 80 Prozent bis zum sechsten Lebensjahr. Der weitere Verlauf ist im Einzelfall schwer vorhersehbar, aber entgegen der früheren Annahme, dass sich die Neurodermitis meist „auswächst“, haben etwa 30 Prozent der Kinder weiterhin oder intermittierend Symptome der AD bis ins Erwachsenenalter. Die AD kann im Erwachsenenalter auch erstmals neu auftreten (gelegentlich erst im späteren Erwachsenenalter) und wird dann als sogenannte „late-onset atopic dermatitis“ bezeichnet.

Die Ausprägung der AD umfasst ein Spektrum von geringen umschriebenen Ekzemen bis zu ausgeprägten generalisierten, (sub-)erythrodermatischen Formen. Bis zu 30 Prozent der Kinder und 50 Prozent der Erwachsenen leiden dabei unter mittelschweren bis schweren Formen der AD.



Diagnose

Die Diagnose der AD wird nach wie vor klinisch gestellt, da es bisher keine Biomarker gibt, die eine AD eindeutig definieren könnten. Es werden sogenannte Diagnosekriterien von Hanifin & Rajka oder der American Academy of Dermatology (AAD) herangezogen, um die Diagnose einer AD zu stellen. In allen Kriterien sind „Ekzeme“ und „Juckreiz“ die beiden Kardinalsymptome der AD und für die Diagnosestellung von entscheidender Bedeutung. In Studien variiert die Angabe zur Prävalenz von chronischem Juckreiz (mit einer Dauer von sechs Wochen oder länger) zum Zeitpunkt der Befragung zwar zwischen 87 und 100 Prozent; tatsächlich geht eine aktive AD aber in 100 Prozent der Fälle mit Juckreiz einher. Eine „AD ohne Juckreiz“ ist mit großer Wahrscheinlichkeit keine AD, sondern eine andere entzündliche Hauterkrankung.

Neben den unterschiedlich ausgeprägten Ekzemen ist es besonders dieser chronische Juckreiz, der die enorme Belastung der AD-Patienten durch ihre Erkrankung ausmacht. Befragungen von AD-Patienten haben gezeigt, dass Juckreiz sogar das am meisten belastende Symptom der Erkrankung überhaupt ist; noch vor Schuppung, Hauttrockenheit, Rötung oder nässenden Ekzemen. Die Belastung des chronischen Juckreizes spiegelt sich sehr oft in ausgeprägten Schlafstörungen wider. Aufgrund des Schlafmangels sind Konzentrations- und Leistungsfähigkeit eingeschränkt, zusätzlich steigen die Reizbarkeit und die Rate von Angststörungen und Depressionen. Mittelschwere bis schwere AD stellt daher eine signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen dar.

Behandlung

Die signifikante Reduktion des chronischen Juckreizes und der Ekzeme steht daher im Fokus der Bemühungen in der Behandlung der AD, allerdings bleibt dieses Ziel gerade bei mittelschweren bis schweren Formen der AD oft unerreicht. So gibt es nach wie vor kein zugelassenes Medikament für die Behandlung von chronischem Juckreiz. Leitliniengerecht sollten alle AD-Patienten mit einer Basistherapie behandelt werden. Diese „rückfettende Hautpflege“ sollte individuell an den AD-Patienten angepasst werden. Unter anderem sind hier die Hauttrockenheit, der Grad der Hautentzündung, die Tages- und Jahreszeit, das Wetter und die körperliche und berufliche Aktivität der Betroffenen zu berücksichtigen. Die regelmäßige Durchführung der Basistherapie und deren Anpassung an die oft sehr variablen Bedingungen stellen viele AD-Patienten vor große Herausforderungen, denn die gezielte Anwendung der Produkte in der jeweiligen Situation überfordert viele Patienten.

Neben den unterschiedlich ausgeprägten Ekzemen ist es besonders der chronische Juckreiz, der die enorme Belastung der AD-Patienten durch ihre Erkrankung ausmacht.

Einfache Leitfäden für die Patienten sind hier oft hilfreich. Je kühler das Wetter, trockener die Haut und chronischer die Hautveränderungen, desto fetter sollte die Pflege sein (Creme bis Salbe). Je wärmer das Wetter, weniger trocken aber entzündlicher die Hautveränderungen, desto wasserhaltiger und weniger fetthaltig sollte die Pflege sein (Milch bis Creme).

Für die milden und umschriebenen moderaten Formen der AD werden topische Wirkstoffhaltige Medikamente eingesetzt. Seit Jahrzehnten sind vor allem die topischen Glukokortikosteroide im Einsatz. Topische Kortisonpräparate sind besonders für den kurzfristigen Einsatz bei schubhaften

Verschlechterungen umschriebener Ekzeme sehr gut wirksam und können sowohl Ekzeme als auch Juckreiz in kurzer Zeit bessern. Bei langfristigem Einsatz sind die bekannten Nebenwirkungen wie Hautatrophie und Ausbildung von Dehnungsstreifen zu beachten. Diese können aber durch ein gezieltes Ausschleichen mit reduzierter Anwendungshäufigkeit nach Besserung der Hautveränderungen und einer nachfolgenden sogenannten „pro-aktiven Therapie“, bei der die sonst üblicherweise betroffenen Areale nur ein- oder zweimal pro Woche behandelt werden, vermieden werden. Leider ist die „Kortison-Angst“ in der Bevölkerung und vor allem bei den Eltern betroffener Kinder so groß, dass die positiven Potenziale dieses immer noch sehr wichtigen Behandlungskonzeptes bei leichten und umschriebenen moderaten Formen meist nicht voll ausgenutzt werden.

Die seit etwa 20 Jahren im Einsatz befindlichen Calcineurin-Inhibitoren Pimecrolimus (in einer Creme) und Tacrolimus (in einer Salbe) haben eine gewisse Alternative zum Kortison gebracht.

Die anfänglichen Berichte über mögliche Langzeitfolgen und das „Black-label-Warning“ über ein erhöhtes Hautkrebsrisiko bei zusätzlicher UV-Exposition haben aber auch hier die Anwender und Eltern verunsichert. Außerdem kann das anfängliche Brennen bei der Anwendung der Calcineurin-Inhibitoren besonders bei ohnedies juckenden und brennenden Hautsensationen dazu führen, dass die Mittel fälschlicherweise als „nicht verträglich“ eingestuft werden. Neue topische Behandlungskonzepte sind also gerade für AD-Patienten mit leichten und umschriebenen moderaten Ekzemen und chronischem Juckreiz dringend notwendig.

Neue Therapien

Einen neuen Therapieansatz stellt dabei das bereits seit 2016 zugelassene und in den USA auf dem Markt befindliche Crisaborole dar. Crisaborole ist ein Phosphodiesterase 4 →

→ (PDF4) Hemmer, der durch den Anstieg von intrazellulärem cAMP eine antientzündliche Wirkung hat und in den Studien sowohl Ekzeme als auch Juckreiz bereits innerhalb von acht Tagen signifikant reduzieren konnte. Auch wenn der Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Crisaborole und Placebo nicht überwältigend war, so gab es doch einen signifikant merklichen Unterschied und die Anwendung von Crisaborole war nur von wenigen Nebenwirkungen, wie leichtem Brennen und Stechen, in geringem Prozentsatz begleitet. Jedenfalls stellt Crisaborole damit seit über 20 Jahren ein neues Therapiekonzept dar. Allerdings wird Crisaborole in Europa und auch in Österreich aufgrund der Kosten kaum Einsatz finden.

Weitere neue und vielversprechende lokaltherapeutische Ansätze sind die topischen Januskinase-Inhibitoren wie zum Beispiel Tofacitinib, Ruxolitinib oder Delgocitinib. Delgocitinib ist bereits in Japan für die topische Anwendung bei AD zugelassen. Der rasche Juckreiz-hemmende Effekt ist, neben dem Ekzem-hemmenden Effekt, bei dieser Substanzklasse besonders hervorzuheben. Wann auch bei uns eines dieser Präparate für die topische Behandlung der AD zugelassen wird, ist noch nicht genau bekannt.

In der Vergangenheit waren für die mittelschweren bis schweren und besonders für die generalisierten Formen der atopischen Dermatitis neben der Phototherapie mit UVB und/oder UVA und der Photochemotherapie (PUVA = Psoralen + UVA) nur systemische Immunsuppressiva verfügbar. Besonders Cyclosporin war und ist noch immer gegen die Ekzeme und den chronischen Juckreiz bei AD gut und rasch wirksam. Die potenziellen Langzeitfolgen, etwa eine mögliche Einschränkung der Nierenfunktion und Erhöhung des Blutdruckes, begrenzen seinen Einsatz bei der AD aber in der Regel auf sechs bis zwölf Monate. Auch andere immunsuppressive Medikamente wie Methotrexat, Azathioprin oder Mycophenolatmofetil sind oft unzureichend wirksam und ebenfalls mit jeweils spezifischen kurz- und langfristigen Nebenwirkungen behaftet. Sie sind daher für eine ausreichende und längerfristige Therapie, wie sie bei den ausgeprägten Formen der AD notwendig ist, wenig zufriedenstellend.

Die Einführung des ersten Biologikum in die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis hat 2017 daher eine Trendwende eingeläutet. Dupilumab (Dupixent®) ist ein monoklonaler Antikörper gegen die Interleukin (IL)-4-Rezeptor alpha-Kette, die sowohl ein Teil des IL-4 als auch des IL-13-Rezeptors ist. Daher wird bei Einsatz von Dupilumab sowohl IL-4 als auch IL-13 gehemmt; zwei für die Pathogenese der AD zentrale Zytokine, die vor allem von Th2-Immunzellen gebildet werden und vielfältige Einflüsse auf das Immunsystem, die Hautbarriere und auf Hautnerven, und damit auf den Juckreiz, haben. Dupilumab, das bei

Erwachsenen nach einer Startdosis von 600mg in weiterer Folge in einer Dosis von 300mg einmal alle zwei Wochen subkutan verabreicht wird, hat in den Zulassungsstudien und in der täglichen Praxis eine signifikante Verbesserung der Ekzeme und des Juckreizes bei AD-Patienten erzielen können. Oft war es das erste Mal, dass diese Patienten eine signifikante Verbesserung ihrer AD erfuhren. Die bisher

sehr gute Verträglichkeit von Dupilumab macht auch eine langfristige Therapie der AD möglich. Das gehäufte Auftreten von Augenentzündungen (vor allem Konjunktivitis) in bis zu einem Drittel der Patienten trübt zwar den sonst positiven Blick auf dieses Medikament; die Augenentzündungen verlaufen aber in den meisten Fällen mild und sind gut therapeutisch beherrschbar. Mittlerweile ist Dupilumab seit August 2019 auch für Jugendliche (12.-17. Lebensjahr) und seit Dezember 2020 auch für Kinder (6.-

11. Lebensjahr) zugelassen und mit Erfolg im Einsatz. Mit dem besseren Verständnis der Pathogenese der AD und der gezielten Blockade von Schlüsselzytokinen der AD, wie zum Beispiel durch Dupilumab, ist eine Dynamik in die Entwicklung neuer Substanzen für die AD gekommen. Biologika mit spezifischen Angriffspunkten und sogenannte „small molecules“, die mehrere Schlüsselstellen in der Pathogenese der AD gleichzeitig beeinflussen, sind intensiv beforscht und bereits in klinischen Phase-3-Studien geprüft worden; zwei weitere neue Substanzen für die Behandlung der AD wurden bereits zugelassen.

Nachdem in der Haut IL-13 möglicherweise eine größere Rolle als IL-4 spielt und die gute Wirkung von Dupilumab auch darauf zurückzuführen sein könnte, wurden auch neue Antikörper spezifisch gegen IL-13 entwickelt und mittlerweile klinisch geprüft. Die Blockade von IL-13 durch Tralokinumab und Lebrikizumab, monoklonale Antikörper gegen IL-13, führte in Studien zu einer signifikanten Hemmung von Ekzemen und Juckreiz bei AD innerhalb von 12-16 Wochen. Tralokinumab (Adtralza®) ist mittlerweile für die Behandlung von AD bei Erwachsenen zugelassen und wird in nächster Zeit in der täglichen Praxis seinen Einsatz finden. Die Phase-3-Studien für Lebrikizumab wurden gerade eben positiv abgeschlossen, sodass auch bei diesem IL-13-Antikörper mit einer baldigen Zulassung für die AD zu rechnen ist. Beide Medikamente sind durch subkutane Injektionen zu verabreichen.

Ein weiteres Biologikum, das sich gegen das Schlüsselzytokin IL-31 beim Juckreiz richtet, ist Nemolizumab. IL-31 wird auch oft als das „Juckreiz-Zytokin“ bezeichnet, weil seine Blockade zu einer ausgeprägten Juckreizhemmung führt. Nemolizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen die IL-31-Rezeptor alpha-Kette und verhindert dadurch die Aktivierung des Rezeptors durch IL-31. Nemolizumab wird →

Die Einführung des ersten Biologikum in die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis hat eine Trendwende eingeläutet.

Atopische Dermatitis



→ derzeit in klinischen Phase-3-Studien bei den Indikationen mittelschwere bis schwere AD und bei der chronisch nodulären Prurigo geprüft. Die Studien mit Nemolizumab sind insofern interessant, weil sie bisher als einzige den Juckreiz als primären Endpunkt gewählt haben; den Fokus also insbesondere auf das die Patienten am meisten belastende Symptom, den Juckreiz, legen. In den Phase-2-Studien hat sich Nemolizumab sowohl bei der AD als auch bei der Prurigo als gut und rasch juckreizhemmend gezeigt. Insofern werden die ersten Ergebnisse dieser Studien in Bezug auf die Hemmung des Juckreizes und der Ekzeme bei AD mit Spannung erwartet.

Orale Therapie

Die Tabletten-Therapie der AD mit Kortisonpräparaten war zwar in Fällen von AD mit massiven schubhaften Verschlechterungen gängige Praxis, aufgrund der bekannten Langzeit-Nebenwirkungen von Kortison bei der systemischen Gabe in höheren Dosen konnte daraus kein längerfristiges Therapiekonzept abgeleitet werden.

Einen neuen Ansatz für die orale Therapie der AD stellen in letzter Zeit die sogenannten „small molecules“ dar, die bereits in der Rheumatologie, Hämatologie und Psoriasisbehandlung verwendet werden. Auch wenn unter „small molecules“ unterschiedliche Substanzen mit geringem Molekulargewicht verstanden werden, so meint man bei der AD derzeit vor allem die sogenannten Januskinase (JAK) Inhibitoren. Die Januskinasen (JAK-1 bis -3 und Tyrosinkinase 2) sind intrazelluläre Moleküle, die, vereinfacht gesagt, reversibel die Weiterleitung des Signals vom Rezeptor in den Zellkern vermitteln. Eine Hemmung dieser Januskinasen führt also zu einer zeitweisen Unterbindung dieser Zytokin-Signalvermittlung in das Zellinnere und hat damit abhängig von den blockierten Zytokinen unterschiedliche Auswirkungen.

In der AD liegt der Fokus vor allem auf JAK-1 und JAK-2, die unter anderem an der Weiterleitung der Signale von IL-4, -13, -31, -5, -33 und TSLP (Thymic stromal lymphopoetin) beteiligt sind. Diese Zytokine spielen wichtige Rollen in der Pathogenese der AD, ihre Hemmung kann eine deutliche Reduktion von Ekzem und Juckreiz bewirken. Im Unterschied zu den Biologika können JAK-Inhibitoren dosisabhängig alle Zytokine, die diese JAKs als intrazelluläre Signalvermittler verwenden, gleichzeitig hemmen.

In den letzten Jahren wurden mehrere JAK-Inhibitoren in klinischen Studien bei mittelschwerer bis schwerer AD geprüft und zeigten signifikante Verbesserungen der atopischen Ekzeme und eine rasche und sehr gute Juckreizhemmung. Baricitinib (Olumiant®), ein JAK-1/2-Inhibitor, ist seit Oktober 2020 für die mittelschwere bis schwere AD bei Erwachsenen zugelassen und im klinischen Einsatz. Es hat sich bei der Behandlung mit Baricitinib 4mg Tabletten,

welche täglich einmal eingenommen werden, eine gute und rasche Reduktion der Ekzeme und des Juckreizes bei gleichzeitig guter Verträglichkeit gezeigt.

Mit Upadacitinib (15 und 30mg) und Abrocitinib (100 und 200mg) sind zwei weitere selektive JAK-1-Inhibitoren in klinischen Phase-3-Studien erfolgreich bezüglich ihrer Wirkungen auf Ekzeme und Juckreiz bei der AD überprüft worden. Beide Substanzen haben bei AD eine sehr gute Wirkung gegen die Ekzeme und den quälenden Juckreiz gezeigt. Für Abrocitinib und Upadacitinib gibt es mittlerweile auch Vergleichsuntersuchungen mit Dupilumab. Abrocitinib war dabei zumindest gleichwertig und die höhere Dosierung von Upadacitinib war Dupilumab sogar signifikant in der Wirkung auf Ekzem und Juckreiz überlegen. Upadacitinib wurde im August 2021 zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis zugelassen.

Upadacitinib und Abrocitinib waren in den Studien ebenfalls gut verträglich. Baricitinib (Olumiant®) und Upadacitinib (Rinvoq®) sind bereits länger in der Rheumatologie im Einsatz, sodass bereits mehrjährige Langzeiterfahrungen mit diesen Medikamenten bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis vorliegen. Im Allgemeinen waren Nebenwirkungen wie erhöhte Infektanfälligkeit vor allem der oberen Luftwege, wie sie bei den meisten immunmodulierenden Medikamenten zu finden sind, bei AD-Patienten sogar geringer ausgeprägt. Dies dürfte auch daran liegen, dass AD-Patienten meist jünger sind und weniger Begleiterkrankungen sowie eine geringere Anzahl von Begleitmedikamenten haben als Patienten mit Rheumatoider Arthritis.

Insgesamt befinden wir uns in einer spannenden Zeit mit einer spürbaren Aufbruchsstimmung in der Behandlung der AD. In den nächsten Jahren dürfen wir mehrere neue topische und systemische Medikamente erwarten, die die Behandlung der AD noch besser und noch verträglicher machen werden. Schon in den nächsten Jahren könnte eine noch bessere und auf die individuellen Bedürfnisse der AD-Patienten besser abgestimmte Behandlung möglich werden und die Lebensqualität der bisher oft leidgeprüften AD-Patienten signifikant erhöhen. ←

Literatur beim Verfasser

Ao. Univ. Prof. Dr. Franz J. Legat
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie,
Medizinische Universität Graz

Neutrophile Dermatosen

AUTOINFLAMMATION IN DER DERMATOLOGIE

Neutrophile Dermatosen werden den autoinflammatorischen Erkrankungen zugeschrieben, überlappende klinische und histopathologische Charakteristika erschweren ihre korrekte Einordnung. Molekularpathologische Analysen verbesserten in den letzten Jahren Diagnose und Therapie.

Neutrophile Dermatosen (ND) beschreiben eine heterogene Gruppe an Erkrankungen die histologisch durch ein Neutrophilen-reiches Infiltrat ohne Zeichen einer Infektion charakterisiert sind. Oftmals gehen diese Dermatosen mit nicht unbeträchtlichen (reaktiven) Beschwerden wie Fieber, Arthritiden, Abgeschlagenheit und gastrointestinalen Symptomen einher. Zunehmend werden diese Hauterkrankungen dem Überbegriff der autoinflammatorischen Erkrankungen zugeschrieben. Hierzu zählen besser bekannte Vertreter wie das Pyoderma gangraenosum, die akute neutrophile Dermatose (Sweet Syndrom), oder der Morbus Behçet, sowie weniger bekannte Erkrankungen wie die subkorneale Pustulose (Sneddon Wilkinson), und die neutrophile ekkrine Hidradenitis, aber auch Syndrome wie das SAPHO Syndrom oder Cryoporin-assoziierte periodische Syndrome.

Zahlreiche Differentialdiagnosen sowie überlappende klinische wie histopathologische Charakteristika können die korrekte Einordnung erschweren und die Behandlung verzögern. Klinisch können ND vor allem auf stark pigmentierter Haut eine Herausforderung darstellen, da hier oftmals die Inflammation aufgrund des schwer zu beurteilenden Erythems unterschätzt wird. Dies kann zum Beispiel beim Pyoderma gangraenosum zu erheblicher Morbidität führen. In den letzten Jahren konnten vor allem molekularpathologische Analysen dazu beitragen, unser Verständnis der Pathophysiologie vieler ND zu erweitern, und damit

sowohl die molekulare Diagnostik zu verbessern als auch neue Therapieansätze aufzuzeigen.

Neutrophile Granulozyten

ND sind durch eine dysregulierte zelluläre Immunitätslage gekennzeichnet. Die zentrale Effektorzelle ist der neutrophile Granulozyt (nGZ). Physiologisch wandern nGZ nach Adhäsion an Endothelien aus dem Zirkulationssystem in das Gewebe ein, um speziell in der frühen Infektabwehr Mikroben zu phagozytieren, chemotaktische Substanzen wie auch neutrophile extrazelluläre Traps zu produzieren. Als Teil des angeborenen Immunsystems können nGZ mit Hilfe des Inflammasoms, einem Proteinkomplex, auf unterschiedliche exogene wie auch endogene Noxen mit der Bildung proinflammatorischer Zytokine, vor allem Interleukin (IL)-1 β , reagieren. Dieses entsteht nach Spaltung von pro-IL-1 β durch das Enzym Caspase-1. Die IL-1-Familie umfasst eine Reihe von Zytokinen, die über die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B, Cyclooxygenase-2 (COX-2), Tumornekrosefaktor (TNF)- α , und das Prostaglandinsystem zu lokalen und systemischen Entzündungsreaktionen führen können. Bei Patienten mit Cryoporin-assoziiertem periodischen Syndrom ist es gelungen, den Pathomechanismus der Erkrankung auf genetische Veränderungen, die Proteine des Inflammasoms betreffen, zurückzuführen. Bei vielen anderen autoinflammatorischen Erkrankungen ist die Pathogenese nach wie vor ungeklärt.

Molekularpathologische Analysen konnten dazu beitragen, unser Verständnis der Pathophysiologie vieler neutrophiler Dermatosen zu erweitern.



Abb. 1: Plaques bei Sweet Syndrom

Pyoderma gangraenosum

Das Pyoderma gangraenosum (PG) ist die bekannteste, aber dennoch eine seltene, ND mit einer geschätzten Inzidenz von drei bis zehn Fällen pro 1 Million. Bei einem Gynäkotropismus von 3:1 sind vor allem Erwachsene im Alter von 40-60 Jahren betroffen. Prädispositionsstellen sind die Extremitäten, insbesondere der Unterschenkel. Über die Hälfte der Patienten weisen weitere, assoziierte Erkrankungen, vor allem chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Arthritiden und hämatologische Erkrankungen oder Neoplasien auf. In den meisten Fällen präsentiert sich das PG initial als hämorrhagische, sterile Pustel, die sich rasch in ein nekrotisch zerfallendes Ulkus mit livide aufgeworfenem, unterminiertem Randwall entwickelt. Seltener klinische Formen sind das bullöse PG, vegetative (auch oberflächlich granulomatöse) PG, pustulöse PG, und peristomale PG. Histologisch findet sich meist im Randbereich ein dichtes neutrophilenreiches Infiltrat (Abb. 2). Die Hautveränderungen sind ausgesprochen schmerzhaft und können den Eindruck einer mikrobiellen Weichteilinfektion vermitteln, die ausgeschlossen werden muss. Antiinfektiöse Therapien sind

beim PG wirkungslos, jegliche chirurgische oder mechanische Intervention führt rasch zur deutlichen Verschlechterung des Befundes. In vielen Fällen ist die klinische Präsentation jedoch nicht eindeutig und es muss über den Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen (wie Infektionen, Tumore, Vaskulitiden, exogene Noxen, etc.) versucht werden, ein PG möglichst früh zu erfassen.

In der Erstlinie kommen für die Behandlung des PGs topische und systemische Glukokortikoide zum Einsatz. Auch topische Calcineurininhibitoren können Anwendung finden. Oftmals ist auf Grund von Rezidiven, die bei bis zu einem Drittel der Patienten auftreten, eine längerfristige Immunsuppression/modulation nötig, bei der vor allem Dapson, Mycophenolat-Mofetil, Azathioprin und Cyclosporin zum Einsatz kommen. In therapierefraktären Fällen können diese mit TNF- α Inhibitoren und/oder intravenösen Immunglobulinen kombiniert werden. Mit Infliximab, einem chimären Antikörper gegen TNF- α , konnte in der Dosierung von 5mg/KG in einer placebo-kontrollierten Studie bereits nach zwei Wochen (also nach einer Infusion) ein Wirkeintritt nachgewiesen werden. Insgesamt ist die Da- →

Neutrophile Dermatosen

→ tenlage zu Systemtherapien beim PG jedoch heterogen und auf Grund geringer Patientenzahlen oftmals schwer zu beurteilen.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche PG-assoziierte Syndrome beschrieben, darunter das PAPA (pyogene Arthritis, PG, und Akne conglobata), PAPASH (PAPA und suppurative Hidradenitis), und PAC (PG, Akne und ulcerative Kolitis) Syndrom. Diagnostiziert werden diese Syndrome durch das Vorliegen des entsprechenden Symptomenkomplexes und (nach Möglichkeit) den Nachweis genetischer Aberrationen in Genen wie Nicastrin (NCSTN), Prolin-Serin-Threonin Phosphatase-interacting Protein 1 (PSTPIP1), Mediterranean Fever (MEFV) und anderen. Pathomechanistisch liegen den meisten dieser Syndrome eine genetisch bedingte, übermäßige Aktivierung des Inflammasoms und erhöhte Werte an IL-1 β und TNF- α zugrunde. Mit der Entwicklung spezifischer Antikörper gegen IL-1 β (Anakinra, Canakinumab, Gevokizumab) und TNF- α (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab) haben sich die Therapiemöglichkeiten dieser autoinflammatorischen Syndrome wesentlich verbessert.

Sweet Syndrom

Das Sweet Syndrom (SS, oder akute febrile neutrophile Dermatose) kann als weiterer Prototyp der ND genannt werden. Betroffen sind meist Erwachsene in mittleren Lebensjahren. Ähnlich wie beim PG wurde auch beim SS ein Gynäkotropismus beschrieben. Drei Typen des SS werden unterschieden: Das klassische (oder idiopathische) SS, das medikamentös-induzierte SS, und das Malignitäts-assoziierte SS. Zu Fällen eines klassischen SS werden auch Patienten gezählt, bei denen ein SS in Assoziation mit Infekten, Schwangerschaft, anderen autoinflammatorischen Erkrankungen oder Impfungen auftritt. Bei Patienten mit Malignitäts-assoziiertem SS wurden vor allem hämatologische Erkrankungen wie akute myeloische Leukämien und myelodysplastische Syndrome beschrieben. Zahlreiche Medikamente, ohne dass diese bestimmten Gruppen zugeordnet werden könnten, wurden im Zusammenhang mit SS berichtet. Bei medikamentös-induziertem SS treten erste Symptome zirka zwei Wochen nach erstmaliger Medikamentenexposition auf, sie können bei Reexposition weitere Episoden eines SS auslösen.

Klinisch stellt sich das SS als akut auftretende, disseminierte Dermatose bestehend aus meist druckschmerzhaften, stark-infiltrierten, tiefroten Papeln und Plaques dar. Durch die heftige Entzündungsreaktion kommt es zu einem teils ausgeprägten Ödem bis hin zur Bläschen- und Blasenbildung (Abb. 1). Im Gegensatz zum PG heilen die Läsionen in der Regel narbenlos ab. Patienten mit SS können ausgeprägte Allgemeinsymptome zeigen, darunter Polyarthritiden in über 50 Prozent der Fälle, Fieber, Myalgien, Hepatitis, Meningitis und andere.

Die Diagnose des SS ist grundsätzlich eine Ausschlussdiagnose, kann jedoch in Zusammenschau von Klinik und Histologie mit guter Sicherheit erfolgen. Ein wichtiges histologisches Zeichen ist ein dichtes Infiltrat nGZ in der oberen und mittleren Dermis unter Aussparung der Epidermis. Pathomechanistisch werden eine Hypersensitivitätsreaktion, dysregulierte Zytokinantworten (vor allem vermittelt durch Granulozyten-Kolonie-Stimulierenden Faktor, G-CSF) und genetische Prädispositionen (HLA-B54, MEFV) vermutet. Die Pathogenese des SS ist jedoch zu weiten Teilen unbekannt.

Erfreulicherweise kann das SS in der überwiegenden Anzahl der Fälle effektiv mit systemischen Glukokortikoiden behandelt werden. Die Linderung der Symptome tritt innerhalb weniger Tage ein. Rezidivierende SS wurden vor allem bei Patienten mit zugrunde liegender hämato-onkologischer Erkrankung beschrieben, können jedoch auch bei idiopathischem SS auftreten. Bei Letzteren können steroidsparende Therapiealternativen wie Dapson und Kolchizin hilfreich sein. In seltenen therapierefraktären Fällen wurde der erfolgreiche Einsatz von Immunsuppressiva wie Cyclosporin und IL-1 Antikörper wie Anakinra beschrieben.

Das PG und das SS sind zwei klassische Vertreter der ND, die zum Formenkreis der autoinflammatorischen Erkrankungen gezählt werden. Neben einer genetischen Prädisposition werden eine veränderte Expression inflammatorischer Effektormoleküle und eine gestörte Neutrophilenfunktion ursächlich angenommen. Autoinflammatorische Erkrankungen unterscheiden sich von Autoimmunerkrankungen im Besonderen durch das Fehlen autoreaktiver B- und T-Zellen sowie erkrankungsspezifischer Autoantikörper. <

Literatur beim Verfasser

Priv. Doz. Dr. Christian Posch, PhD

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum rechts der Isar – Technische Universität München

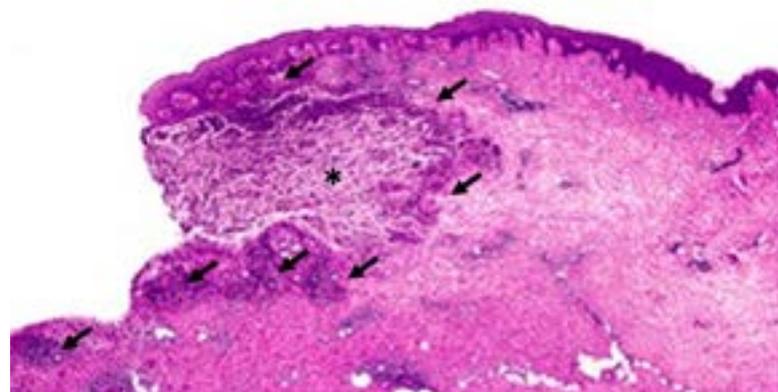


Abb. 2: Biopsie aus dem Randbereich eines Pyoderma gangraenosum: Unterminierter, nekrotischer Randbereich (*) mit ausgeprägtem Neutrophilen-reichen Entzündungsinfiltrat (Pfeile).