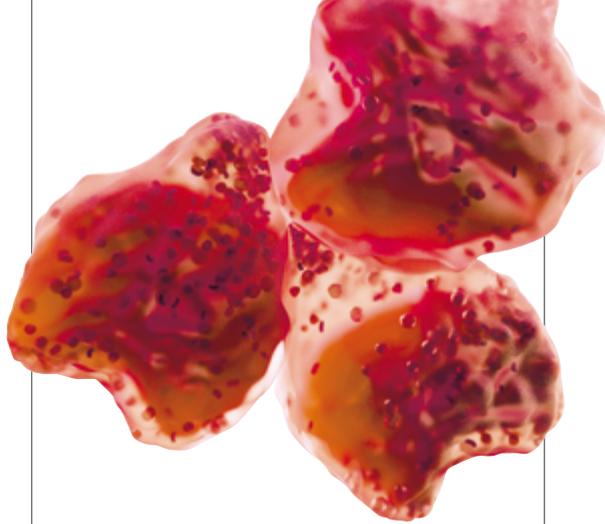


S

Spezial

Österreichische  
Ärztezeitung

DERMATOLOGIE



## Melanom

Zielgerichtete Therapie und Immuntherapien veränderten die Behandlungsmöglichkeiten beim Melanom. Mittlerweile ist die herkömmliche Chemotherapie beim kutanen Melanom dadurch weitgehend abgelöst worden.

Seite 24

## Kutane Lymphome

Primär und sekundär kutane Lymphome umspannen ein breites klinisches Spektrum, mit unterschiedlichem Verlauf und Überlebenszeiten. Seite 14

## Auflichtmikroskopie

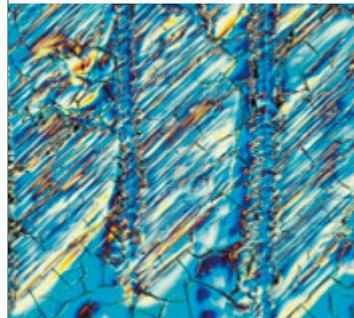
Der erste Bericht über die „Dermatoskopie“ stammt aus dem Jahr 1920. Immer noch entwickelt sich die Dermatoskopie stetig weiter. Seite 39



# Inhalt

<b>Editorial Univ. Prof. Dr. Johann Bauer und Univ. Prof. Dr. Peter Wolf</b>	5
<b>Aktinische Keratosen</b> Update & Überblick	6
<b>Neuigkeiten bei Psoriasis</b> Interview Univ. Prof. Dr. Paul Sator	12
<b>Kutane Lymphome</b> Neue Entwicklungen	14
<b>Elektrochemotherapie bei Hauttumoren</b> Lokal und hochwirksam	19
<b>Atopische Dermatitis in der Pädiatrie</b> Interview Univ. Prof. Dr. Zsolt Szepefalusi	22
<b>Melanom</b> Neuigkeiten in der Therapie	24
<b>Hereditäres Angioödem und Urtikaria</b> Ähnlich und doch verschieden	28
<b>Moderne Wundversorgung</b> Technologische und medizinische Aspekte	32

<b>Orphan diseases</b> In der Dermatologie	35
<b>Auflichtmikroskopie</b> Vom Beginn bis heute	39
<b>Hautalterung</b> Und aktinisch bedingte Hautveränderungen	44
<b>Basalzellkarzinom</b> Epidemiologie und Klassifikation Therapieupdate	47 49



## Elektrochemotherapie bei Hauttumoren

Die Elektrochemotherapie ist eine lokal hochwirksame Behandlungsmethode bei kutanen und subkutanen Primärtumoren und Metastasen im kurativen und palliativen Setting. Seite 19

**Impressum: Medieninhaber und Verleger:** Verlagshaus der Ärzte – Gesellschaft für Medienproduktion und Kommunikationsberatung GmbH., Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel.: +43 1 512 44 86-0 // **Auflage:** 23.350 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe** // Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. Johann Bauer, Prof. Dr. Peter Wolf // **Projektorganisation:** Dr. Sophie Fessl // **Anzeigenleitung Österreichische Ärztezeitung:** Bernhard Mitterhauser // **Key Account:** Andrei Neuwirth // **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/Richard Usatine Md; Foto Editorial: feelimage/Matern // **Mit freundlicher Unterstützung von:** AbbVie, Bayer, CSL Behring, Eli Lilly, Janssen, Pfizer, Sanofi; Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf Seite 51 oder auf den jeweiligen Inseraten. **Allgemeine Hinweise:** Für den Inhalt der Artikel zeichnet der jeweilige Autor verantwortlich, die Meinung des Autors/der Autoren muss nicht der Meinung der Projektleitung oder des Verlagshauses der Ärzte als Verleger entsprechen. Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet; sie sind natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

## EDITORIAL

# Rasante Entwicklungen und wichtige Fortschritte

Die letzten fünf Jahre brachten eine stürmische Entwicklung auf den Gebieten der Diagnostik und der therapeutischen Modalitäten, die Dermatologen in der Praxis zur Verfügung stehen.

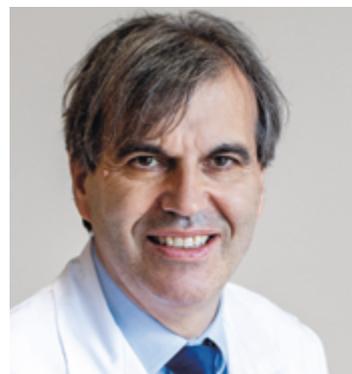
Diese Tatsache wird durch die Beiträge in diesem ÖAZ Spezial „Dermatologie“ auf dem Gebiet der Diagnostik, insbesondere Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie) sowie Epidemiologie, Pathogenese und/oder Behandlung von entzündlichen Erkrankungen wie Urtikaria, atopische Dermatitis, und Psoriasis und malignen Tumoren wie Lymphomen, Melanom, Basaliom sowie Plattenepithelkarzinom und aktinischer Keratose als dessen potenzielle Frühform abgebildet. Eine spezielle therapeutische Modalität in der Dermatologie ist Elektrochemotherapie, welche sich an mehreren dermatologischen Zentren in Österreich für lokal metastasierte Tumore etabliert hat. Die Sonderausgabe wird abgerundet durch die technologischen und medizinischen Aspekte moderner Wundversorgung sowie das Thema „orphan diseases“. Hier ist das Fachgebiet Dermatologie und Venerologie neben der Pädiatrie eines der führenden in Österreich, insbesondere im Bereich von Epidermolysis bullosa (Schmetterlingskinder), Ichthyosen und hereditärem Angioödem. Wichtige Fortschritte im Patientenmanagement durch Expertisezentren für Genodermatosen sowie europäische Zusammenarbeit im Rahmen von europäischen Referenznetzwerken für seltene Krankheiten verbessern die Patientenversorgung ganz wesentlich.

Getrieben durch exzellente Forschung nahm und nimmt die Dermatologie seit vielen Jahren eine Vorreiterrolle in der Entwicklung neuer Immuntherapeutika wie Checkpoint-Inhibitoren und zielgerichteter Medikamente ein, die nun den Weg zur personalisierten Medizin und Präzisionsonkologie mit noch nie dagewesenen Erfolgen und Ansprechraten für die Patienten ermöglichen. Diese neuen therapeutische Modalitäten stehen nun auch für die Anwendung außerhalb der Indikationsgebiete zur Verfügung, insbesondere auch für Erkrankungen, für welche es ansonsten keine zugelassenen und/oder evidenz-basierten wirksamen Therapien gibt. Dadurch wird der „off label use“, welcher immer schon eine wichtige Rolle in der Dermatologie gespielt hatte, neu zu bewerten sein. Off label Behandlung ist auch ein Hauptthema der heurigen Jahrestagung der österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie vom 1.-3. Dezember in Wien (<https://www.oegdv-jahrestagung.at>).

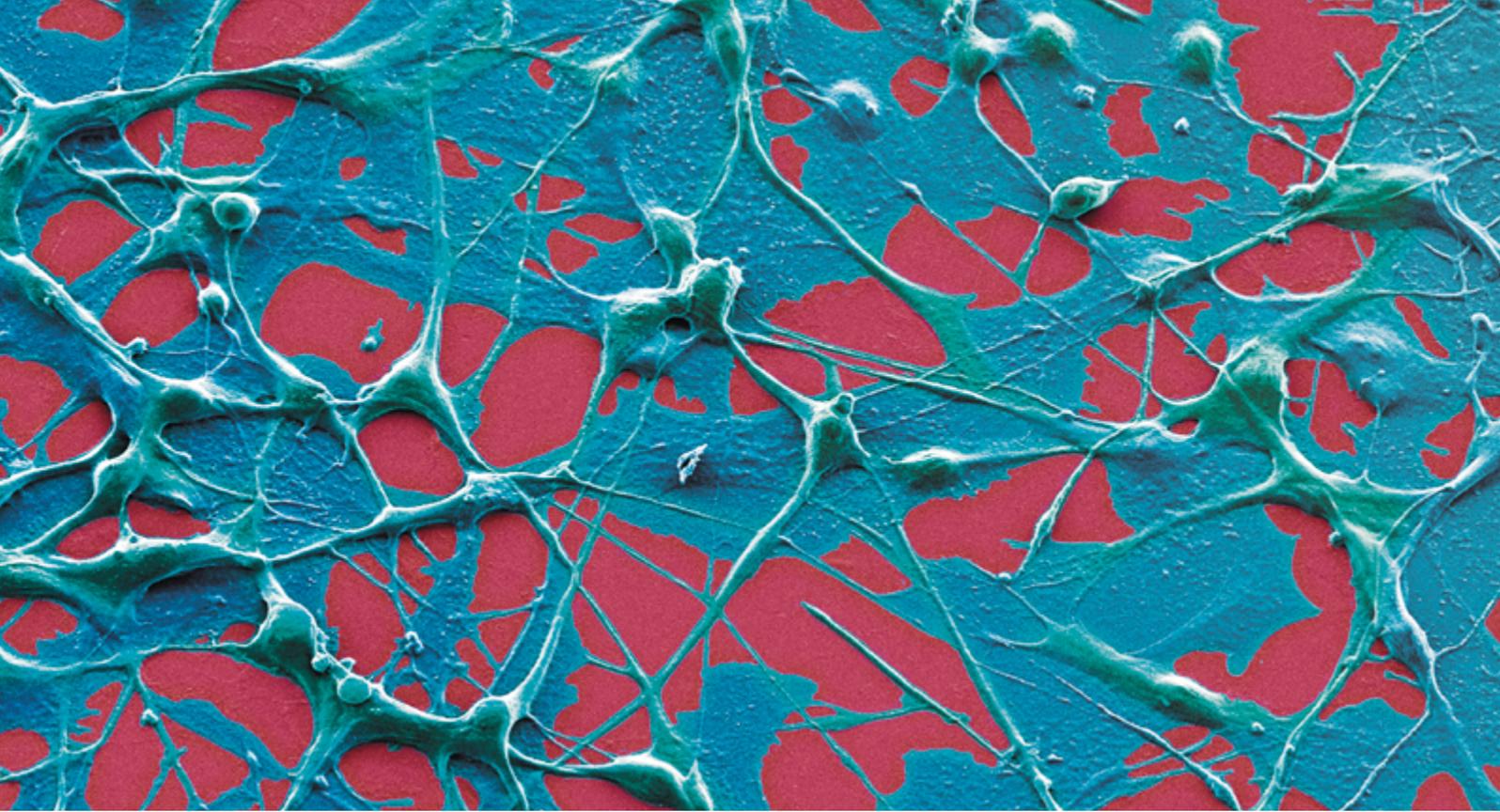
Wir wünschen viel Vergnügen und lehrreiche Momente bei dieser Lektüre!



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



Univ. Prof. Dr. Peter Wolf  
*Universitätsklinik für Dermatologie  
und Venerologie, Medizinische  
Universität Graz  
Designierter Präsident der ÖGDV*



# Aktinische Keratosen

## UPDATE & ÜBERBLICK

Aktinische Keratosen zählen zu den weltweit häufigsten Hautkrankheiten, der wichtigste Risikofaktor in ihrer Entstehung ist chronische UV-Strahlung.

### Definition & Verlauf

Die aktinische Keratose (AK) ist ein durch Proliferation atypischer Keratinozyten bedingter früher maligner epithelialer Tumor und somit neben dem invasiven Plattenepithelkarzinom (PLEP) und Basalzellkarzinom eine Form des nicht-melanozytären („weißen“ oder „hellen“) Hautkrebses (Non-Melanoma Skin Cancer, NMSC). Die histologischen und molekularen Kennzeichen weisen die AK als präinvasives PLEP (Carcinoma in situ) aus. Die atypischen Zellen finden sich ausschließlich oberhalb der Basalmembranzzone. In Analogie zum Genitoanallbereich wird sie auch Keratinozyten-intraepitheliale Neoplasie (KIN) genannt. Bei der KIN-I sind die atypische Keratinozyten auf das untere Epidermidrittel beschränkt, bei der KIN-II reichen sie bis ins mittlere Drittel, bei der KIN-III ist die gesamte Epidermis von Atypien durchsetzt.

Die Progression einer AK in ein invasives PLEP mit Eindringen in die Dermis ist aus jedem KIN-Stadium möglich. Sie findet über den differenziellen Transformationsweg (direkte maligne Transformation) aus der KIN-I häufiger statt als klassisch sequenziell

im Sinne eines Kontinuums. Die Angaben über die Progressionsrate variieren stark. Durchschnittlich werden fünf Prozent aller AK nach einer Latenzzeit von ein bis mehreren Jahren invasiv. Das Progressionsrisiko steigt mit der Anzahl der AK. Umgekehrt ist spontane Regression bis zu maximal 25 Prozent innerhalb eines Jahres möglich, insbesondere durch konsequenten UV-Schutz. Jedenfalls trägt der AK-Patient ein signifikant erhöhtes Risiko zur Entwicklung invasiver PLEP. Es folgert die Notwendigkeit für laufende Beobachtung und Behandlung.

### Ätiopathogenese

Der wichtigste Faktor in der AK-Entstehung ist UV(B)-Strahlung, chronische Exposition (kumulativer Effekt) in stärkerem Maße als in Form von Sonnenbränden. UV-Strahlung bewirkt eine Induktion und Akkumulation etlicher DNA-Mutationen in basalen epidermalen Stammzellen (hohe Mutationslast). Betroffen sind Schlüsselgene des Zellzyklusarrests, vor allem das Tumorsuppressor-Gen TP53 (50 Prozent aller AK), ferner die HRAS, NOTCH1/2, KNSTRN und MAPK-Gene. Gleichzeitig wird die Abwehrreaktion gegen genetisch alterierte Keratinozyten abgeschwächt. In Summe kommt es zum unkontrollierten Wachstum

(klonale Expansion) von Zellen mit nicht reparierten Mutationen. Die genetische Signatur der AK entspricht im Wesentlichen der eines PLEP. Sonnencremen-Gebrauch hat einen ausgewiesenen protektiven Effekt.

Auf Seiten des Patienten sind als Risikofaktor neben männlichem Geschlecht und einem Lebensalter jenseits von 45 Jahren, vor allem ein heller Hauttyp (Fitzpatrick I-II) zu nennen. Besonders schwer wiegt endogene oder iatrogene prolongierte Immunsuppression, wie bei Organtransplantierten. Bei diesen sind Häufigkeit und Aggressivität von AK gesteigert, mit einem 200-fach erhöhten Risiko für invasive PLEP. Beta-HPV wird eine Rolle als Ko-Faktor zugeschrieben, möglicherweise über die anti-apoptotisch wirksamen E6 und E7 Proteine speziell der Typen 5, 8, 21 und 38. Tatsächlich sind Prävalenz und Viruslast von HPV in AK hoch. Neue Studien suggerieren eine pathogenetische Bedeutung einer Abundanz pathobionter Staphylokokkus aureus Stämme durch Induktion von oxidativem Stress, Niederregulierung von DNA-Reparatur und Erzeugung eines chronisch inflammatorisch kanzerogenen Mikromilieus.

## Epidemiologie

NMSC repräsentieren mehr als ein Drittel aller bösartigen Tumore beim Kaukasier. Die Inzidenz ist fünf Mal größer als die des Mamma- oder Prostatakarzinoms. AK stellen das häufigste

Carcinoma in situ überhaupt dar und gehören weltweit zu den häufigsten Hautkrankheiten. In den USA sind AK der dritthäufigste Grund für die Konsultation eines Dermatologen. Aktuelle Prävalenzzahlen bei über 40-Jährigen sind für Mitteleuropa 15 Prozent, die USA 26 Prozent und Australien bis 60 Prozent. Bei über 60-70-Jährigen liegt sie in Mitteleuropa bei über 50 Prozent. Die einzige Studie für Österreich weist bei über 30-Jährigen eine Prävalenz von 31 Prozent aus. In Deutschland liegt die Anzahl der Neuerkrankungen bei 240.000 bis 1,7 Mio. pro Jahr. Die Inzidenz nimmt zu.

## Klinik & Feldkanzerisierung

Es imponieren solitäre bis meist multiple, anfangs besser tastbare als sichtbare Hautveränderungen (wie Sandpapier) an den UV-exponierten Prädilektionsstellen Stirne, Kopf (Alopezia androgenetica), Nase, Ohren, Wangen, Lippen, Dekolleté, Handrücken und Unterarmstreckseiten. Fast 90 Prozent aller AK treten im Gesichts-Kopfbereich auf. Optisch imponieren schuppend-hornige, matte, hautfarbene bis rötliche oder gelbbraune, rund-ovale Maculae bis Papeln von zunächst nur einigen Millimetern bis ein oder zwei Zentimetern Durchmesser. Pigmentierte AK können mit einer Verruca seborrhoeica oder Lentigo maligna verwechselt werden. In Monaten bis Jahren kommt es zu peripherer Vergrößerung, warziger Erhabenheit und festhaftenden harten Keratosen. Berührungsempfindlichkeit und Entzündung →

Tab. 1: Feldtherapie aktinischer Keratosen

Medikament	Mechanismus	Anwendung	Flächenlimit	Effektivität	Kommentar
<b>5-Fluoruracil 5%</b> <i>Efudix® Creme</i>	Zytostatikum / Pyrimidinantagonist, Thymidilatsynthase-Hemmung → Interferenz mit DNA-, RNA Synthese	1-2 × tgl. / 2 – max. 6 Wo. (Gesicht vs. Kopf u. Arme) ev. unter Okklusion	500 cm <sup>2</sup>	50 – 95%	starke Nebenwirkungen, nicht im EKO
<b>Imiquimod</b> <i>Aldara® 5% Creme</i>	Niedermolekularer topischer Immunmodulator; bindet an TLR7 dendritischer Zellen → Freisetzung von IFN-α, IL12, IL18 → Aktivierung von T-Zellen → Sekretion von IFN-γ, IL2 (Hochregulierung angeborener und zellulärer Immunität) plus Aktivierung plasmazytoider dendritischer Zellen mittels Apoptoseligand TRAIL → Lyse von Tumorzellen	1 × tgl. / 3 d / Wo., 4 – 16 Wo.	25 cm <sup>2</sup>	45 – 94%	Lokale Nebenwirkungen korrelieren mit Effekt
<b>Zyclara® 3,75% Creme</b>		1 × tgl. / 2 Wo., Wiederholung nach 2 Wo. Pause (gesamt 4 Wo.)	> 25 cm <sup>2</sup>	34 – 82%	Zu lokalen auch extrakutane „Flulike“ Nebenwirkungen möglich (Myalgien, Arthralgien, Cephalaea, Fieber)
<b>Diclofenac Na-Gel 3% in Hyaluronsäure 2,5%</b> <i>Solaraze® Gel</i> <i>Solacutan® Gel</i>	Hemmung der Cyclooxygenase (COX)-2 → antiproliferativ, angiostatisch, proapoptotisch	2 × tgl. / 12 Wo.	Großflächig kein Limit	52 – 81%	Hyaluronsäure fördert die Akkumulation von Diclofenac in der Epidermis
<b>Tirbanibulin</b> <i>Klisyri® Salbe 1%</i>	Tubulin-Polymerisationsinhibition → G2/M Zellzyklusarrest → Apoptoseinduktion	1 × tgl. / 5 d	25 cm <sup>2</sup>	49% vollständig 72% partiell	Gute Verträglichkeit

# Aktinische Keratosen

→ dungszeichen können assoziiert sein. Die klinische Klassifikation nach Olsen unterscheidet drei Grade:

- Frühe AK (raue rote Macula, häufig Teleangiektasien, keine Hyperkeratose)
- Fortgeschrittene AK (deutlich sicht- und tastbar, mäßig dick, rau-keratotisch)
- Späte AK (klinisch prominent, unregelmäßig höckerige Oberfläche, Hyperkeratose mit erosivem Untergrund).

Aktinische Keratosen zählen zu den weltweit häufigsten Hautkrankheiten, der wichtigste Risikofaktor in ihrer Entstehung ist chronische UV-Strahlung.

Die Multiplizität von AK erklärt sich aus dem Prinzip der Feldkanzerisierung. Dieser liegt zu Grunde, dass UV-Licht als Kanzerogen in der gesamten sonnenexponierten Haut („Feld“) auf die Stammzellen einwirkt und dadurch multiple klonale Einheiten mutierter Zellen entstehen. Die unterschiedlich weit vorangeschrittene Transformation der Keratinozyten erklärt die Koexistenz manifester und großteils unsichtbarer Läsionen. Die Anzahl subklinischer Läsionen in einem Feld ist etwa 10 Mal höher als die manifester AK. Das asynchrone Krankheitskontinuum von dysplastischen Keratinozyten über subklinische Läsionen zu manifesten AK und schließlich invasiven PLEP erklärt die Chronizität der Krankheit mit Auftreten zahlreicher neuer AK über die Zeitachse. Hieraus erklärt sich das Therapieziel von Läsionsreduktion, Langzeitkontrolle und Verhinderung der Progression zu invasiven PLEP.

## Diagnose & Histopathologie

Die Diagnose erfolgt in der Regel klinisch. Sie wird durch die Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie) unterstützt, bei der ein

interfollikuläres rotes Pseudonetzwerk, irregulär hyperpigmentierte Follikelöffnungen, graue Dots, lineäre bis zirkuläre Strukturen und oberflächliche Schuppung zu sehen sind. Konfokale Laserscanmikroskopie und optische Kohärenztomographie sind moderne, nicht invasive in vivo-Methoden. Mittels photodynamischer Fluoreszenzdiagnostik können in einem Krebsfeld subklinische Läsionen sichtbar gemacht werden. Histologisch zeigt sich eine unterschiedlich ausgeprägte Durchsetzung der Epidermis mit dysplastischen Veränderungen und eine aktinische Elastose der Dermis. Weitere Veränderungen sind variabel, was unter anderem durch Benennung unterschiedlicher AK-Typen ausgedrückt wird (bowenoid, atroph, hypertroph/akanthotisch, pigmentiert, lichenoid, akantholytisch). Häufig sind dyskeratotische Zellen und Mitosen, die epidermale Architektur ist aufgehoben (Polarisationsverlust). Charakteristisch sind abwechselnde Ortho- und Parakeratose des hyperkeratotischen Stratum corneum. Die Adnexstrukturen sind von den Dysplasien ausgespart. Immunhistochemisch findet sich eine Expression von P53, Cyclin D1 und Ki67; negativ bleiben SOX10 und HMB45.

## Therapie

Es steht ein breites Spektrum an Behandlungen von AK zur Verfügung. Prinzipiell ist das Meiden von UV-Strahlung bzw. strikter Sonnenschutz mit Sonnenschutzkleidung plus Sonnenschutzmitteln zu befolgen. Bei Letzteren sind solche mit DNA-Reparaturenzymen zu bevorzugen. Hierdurch wird die Spontanremission von AK gefördert sowie neue Läsionen und eine Progression zum PLEP hintangehalten.

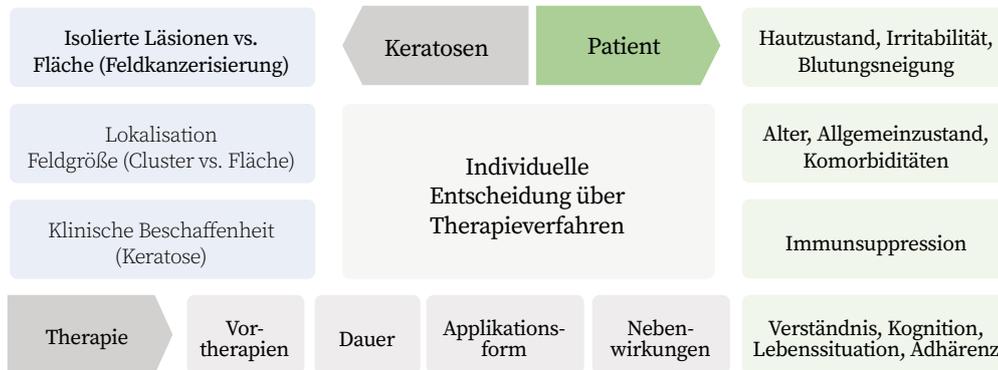
Unter den Therapien ist zwischen destruktiven Verfahren und diversen medikamentösen Substanzen zu unterscheiden. Erstere sind vorwiegend läsionsgerichtet, zweitere werden in erster Linie zur Feld- oder Flächentherapie eingesetzt (Tab.1, Tab. 2). Eine Kombination aus beiden steigert bei multiplen AK den Erfolg. Die destruktiven Verfahren haben die Zerstörung des transformierten Epithels ohne tiefen Gewebsschaden zum Ziel und umfassen Curettage/Shaving, Exzision bei Invasionsverdacht, Elektrodisektion, Kryotherapie, ablativ Fractional-Laser (Er:YAG, CO2) und Trichloressigsäure. Die Kryotherapie wird mit flüssigem Stickstoff (-196°C) im Spray- oder Kontaktverfahren praktiziert. Die Kristallisation führt zur unspezifischen Gewebszerstörung und Blasenbildung in der Lamina lucida. Sie ist die weitest verbreitete Methode, weil praktikabel und zeitsparend, erfordert aber Erfahrung (Effekt versus Defekt). Hypopigmentierungen treten danach nicht selten auf.

Medikamentöse Therapien inkludieren Diclofenac/Hyaluronsäure, 5-Fluorouracil (5-FU) (plus Salicylsäure), Imiquimod und Tirbanibulin. Die photodynamische Therapie (PDT) kombiniert photosensibilisierende Substanzen mit Lichtbestrahlung. Welche der zahlreichen Therapien eingesetzt wird, ist eine individuelle Entscheidung, die von verschiedenen Patienten- und Keratose-as-

Tab. 2: Management von aktinischen Keratosen (AK)

Strikter Sonnenschutz	
<b>Isolierte - wenige AK</b> (n < 6)  <b>Läsionsgerichtete Therapie</b>	<b>Multiple AK, Feldkanzerisierung</b> +/- Immunsuppression  <b>Feldtherapie</b>
<b>Destruktive Verfahren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Curettage / Shaving</li> <li>• Exzision</li> <li>• Elektrodisektion</li> <li>• Kryotherapie</li> <li>• Laser</li> <li>• Trichloroessigsäure</li> </ul>	<b>Medikamentöse Therapien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-Fluorouracil+ Salicylsäure</li> <li>• Diclofenac/ Hyaluronsäure</li> <li>• Imiquimod</li> <li>• Photodynamische Therapie</li> </ul>
<b>Mitbehandlung subklinischer Läsionen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diclofenac/Hyaluronsäure</li> <li>• Imiquimod</li> <li>• Tirbanibulin</li> <li>• 5-Fluorouracil</li> <li>• Photodynamische Therapie</li> <li>• Ablativer Fractional Laser (Er:YAG, CO2)</li> <li>• Trichloressigsäure</li> </ul>	
<b>Follow-Up alle 6 – 12 Monate</b> -> Weitere Therapien (unterschiedliche Modalitäten)	Nicotinamid p.o. bei hohem Risiko; Acitretin p.o. bei Immunsuppression

Tab. 3: Einflussfaktoren auf die Auswahl der Therapiemodalität aktinischer Keratosen



soziierten Faktoren sowie Therapie-immanenten Eigenschaften abhängt (Tab. 3).

Die medikamentösen Therapien unterscheiden sich u.a. in Wirkmechanismus, Anwendungsfrequenz und -dauer, Flächenlimit und Verschreibbarkeit. Während Diclofenac/Hyaluronsäure laut österreichischem SV-Erstattungskodex frei verschreibbar ist, befinden sich Imiquimod, Tirbanibulin und 5-FU/Salicylsäure in der RE1-Box. Für letzteres müssen laut Regeltext 4–10 AK vorhanden sein oder eine Kontraindikation oder Unmöglichkeit zur OP bestehen. Die übrigen Präparate werden nur bei nicht-hyper-trophen, nicht-hyperkeratotischen AK im Gesichts-Kopfbereich erstattet, wenn eine Kryotherapie/Operation unmöglich ist und Diclofenac/Hyaluronsäure ineffektiv oder ungeeignet ist.

Angaben zur Abheilungsrate nach diversen Topika schwanken in weiten Grenzen. Sie werden je nach Studie, Lokalisation etc. mit 40 bis 90 Prozent angegeben. Eine rezente Netzwerkmetaanalyse randomisierter kontrollierter Studien über die Effektivität verschiedener Topika gegen AK an Gesicht und Skalp hat betreffend kompletter Abheilung folgende Odds Ratios in absteigender Reihenfolge gezeigt: 5-FU 35, ALA-PDT 24,1, Imiquimod 5% 17,9, Kryotherapie 13,4, MAL-PDT 11,7, Tirbanibulin 11,1, Imiquimod 3,75% 8,5, 5-FU/Salicylsäure 7,6, Diclofenac/Hyaluronsäure 2,9. An Effektivität sind sie letztlich einem radikalen destruktiven Procedere unterlegen. Ihre Stärke liegt vielmehr in der Behandlung multipler AK bzw. der Feldkanzerisierung.

Ein Vorteil der Topika ist der Ausgang der Behandlung ohne oder mit minimaler Narbenbildung, während destruktive Verfahren oberflächliche Narben hinterlassen. Sie führen jedoch alle zu vorübergehenden, teilweise starken lokalen Nebenwirkungen: Erythem, Schuppung, Krusten, Erosion bis Ulceration sowie Jucken, Brennen und Schmerz. Um trotzdem eine möglichst gute Adhärenz des Patienten zu gewährleisten, sollen Maßnahmen zum Nebenwirkungsmanagement ergriffen werden. Neue Daten haben einen additiven Effekt des synthetischen Vitamin D Derivates Calcipotriol auf AK im Gesicht in Kombination mit anderen Substanzen, wie 5-FU gezeigt. Details zu den diversen Therapien sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Photodynamische Therapie (PDT) führt zu einer gezielten Nekrose von Tumorge-webe durch die kombinierte Anwendung von photosensibilisierenden Substanzen und Lichtbestrahlung. Als photosensibilisierende Substanzen stehen 5-Aminolä-volinsäure (ALA; Ameluz®) und Methylaminolevulinat (MAL; Metvix®, Luxerm®) zur Verfügung.

Bei der konventionellen PDT wird nach eventueller vorheriger Curettage der Lichtsensibilisator aufgetragen und dann die zu behandelnde Stelle lichtdicht okkludiert. Drei bis vier Stunden danach erfolgt die geräteindividualisierte Be-strahlung, in der Regel mit Rotlicht. Meist werden zwei Sitzungen durchgeführt. Es können große Areale therapiert werden. Neben den für Topika beschriebenen Nebenwirkungen können auch Pusteln auftreten. Besonders hervorzuheben sind jedoch die (oft heftigen) Schmerzen (Kühlung erforderlich) sowie die ein bis vier Wochen andauernde Photosensitivität.

Deutlich geringer sind die Schmerzen bei der Tageslicht-PDT, bei der sich der Patient 30 Minuten nach Auftrag des Photo-sensibilisators zwei Stunden lang ununterbrochen im Freien aufhalten muss, ein Anwendungsvorteil für den Patienten. Die Therapie ist nicht für den Winter geeignet. Tageslicht-PDT wird derzeit in Österreich nicht von der Krankenkasse erstattet.

Konventionelle und Tageslicht-PDT sind sehr effektiv (58–94 Prozent Abheilungsrate). Der Effekt kann durch Vorbehand-lung mit oralem Vitamin D3 gesteigert werden. Im Vergleich zur Kryotherapie ist die PDT nicht nur effektiver, sondern hinterlässt auch bessere kosmetische Resultate. 5 ALA ist auch als Pflaster (Alacare®) zur Behandlung von bis zu 6 AK im Ge-sichts-Kopfbereich als läsionsgerichtete Therapie verfügbar.

Mechanistisch kommt es bei der PDT nach Aufnahme des Photosensibilisators in die Epidermis aufgrund der höhe-ren Stoffwechselaktivität zur selektiven Anreicherung in den Tumorzellen der AK, wo er nach Umwandlung in Protopor-phyrin durch sichtbares Licht aktiviert wird. Es entsteht eine phototoxische Reaktion, deren zytotoxischer Effekt auf Zell-organellen und -wände zur Destruktion der Hauttumorzellen führt. ←

*Literatur beim Verfasser*

**Prim. Univ. Doz. Dr. Robert Müllegger**  
Abteilung für Dermatologie und Venerologie,  
LK Wiener Neustadt

# Neuigkeiten bei Psoriasis

## VON DER PATHOPHYSIOLOGIE ZUR THERAPIE

Wohin sich die Psoriasis-Therapie entwickelt und welche Faktoren in der Behandlung beachtet werden sollten, beleuchtet Univ. Prof. Dr. Paul Sator, von der Dermatologischen Abteilung der Klinik Hietzing, im Gespräch mit Sophie Fessel.

**W**elche neuen Erkenntnisse gibt es zur Pathophysiologie der Psoriasis? Grundsätzlich wissen wir zunehmend mehr über Interleukine, insbesondere über Interleukin-23, bei dem auch viele Therapien ansetzen. So hat sich in Studien über den IL-23-Inhibitor Guselkumab gezeigt, dass in der Haut von Patienten mit Plaque Psoriasis Gedächtniszellen zu finden sind, die tissue-resident memory T-cells. Wenn die Erkrankung frühzeitig behandelt wird, haben die Patienten ein besseres Ansprechen und die Erscheinungsfreiheit hält länger an. Wenn Patienten nicht behandelt werden, finden sich mehr Gedächtniszellen in ihrer Haut und es dauert länger bis zum Ansprechen.

**Was ist die Konsequenz daraus?** Das zeigt, dass eine frühzeitige Behandlung der Plaque Psoriasis Sinn macht. Wenn wir Patienten früh behandeln, kann es sein, dass die Patienten auch ohne Therapie lange erscheinungsfrei bleiben. Das heißt, nicht zuwarten – wenn wir Patienten erst spät, mit ausgeprägter Psoriasis, behandeln, ist ein weniger gutes Ansprechen zu erwarten.

**Worauf sollte daher bei der Diagnose geachtet werden?** Die Diagnose ist



© Felicitas Matern

meist eine Blickdiagnose. Die allermeisten Patienten haben eine Plaque-Psoriasis, nur sehr selten treten pustulierende Varianten der Psoriasis auf. Mittels Scores kann der Schweregrad beurteilt werden, ein Prognosefaktor ist die Nagelbeteiligung. Veränderungen der Nägel spiegeln die Entzündung an den Sehnenansätzen und die Weichteilentzündung wieder. Nagelpsoriasis ist also ein Risikomarker, dass Patienten später eine Arthritis entwickeln werden. Weitere Prognosefaktoren sind Psoriasis im Bereich des Kopfes oder der Anogenitalregion. Diese bekommt man meist nur mit einer Systemtherapie in den Griff.

**Wie sieht es mit der Gelenkbeteiligung aus?** Eine Psoriasis-Arthritis tritt bei etwa einem Fünftel der Pso-

riasis-Patienten auf, übrigens wurden Gedächtniszellen auch in den Gelenken von Psoriasis-Patienten gefunden. Sehr selten sind bei Patienten zuerst die Gelenke betroffen, meistens ist die Hautbeteiligung zuerst präsent. Ein typisches Symptom der Patienten ist die Morgensteifigkeit, die sich bei Bewegung bessert. Auch hier ist es wichtig, rechtzeitig eine Therapie einzuleiten, da sich das Gelenk – im Unterschied zur Haut – nicht wieder erholt. Daher sollte bei entsprechenden Symptomen mit Rheumatologen zusammengearbeitet werden, um rechtzeitig eine Arthritis zu erkennen.

**Müssen auch andere Ko-Morbiditäten beachtet werden?** Ja, denn Patienten mit Psoriasis haben eine systemische Entzündung und damit einhergehend viele Begleiterkrankungen. Auch Stoffwechselerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfall, erhöhte Blutfette und Übergewicht treten bei Psoriasis-Patienten gehäuft auf, was durch die systemische Entzündung bedingt ist. Daher sollte bei diesen Patienten verstärkt auf Symptome dieser Begleiterkrankungen geachtet und rechtzeitig reagiert werden.

**Welche topischen Therapiemöglichkeiten stehen bei der Psoriasis zur Verfü-**

**gung?** Bei den topischen Therapien steht eine Palette an Möglichkeiten zur Verfügung, insbesondere Kortison-Salben sowie Vitamin-D3-Präparate. Calcineurin-Inhibitoren sind für die atopische Dermatitis, nicht aber für die Psoriasis zugelassen, sie können aber gut off-Label eingesetzt werden, wenn die Hautfalten betroffen sind. Außerdem ist die Fototherapie mit UVB-Licht oder die PUVA-Therapie eine gut wirksame Option, wenn keine systemische Therapie benötigt wird. Sehr wichtig ist aber auch eine richtige Basistherapie mit Pflegeprodukten, denn bei trockener Haut kommt es eher zu einem Schub der Psoriasis.

**Welche systemischen Therapien gibt es?** Hier gibt es schon länger erhältliche systemisch wirksame Präparate wie Methotrexat, Ciclosporin, Acitretin oder Fumarsäureester. Diese zeigen weiterhin eine gute Wirksamkeit. Apremilast, ein small Molecule zur oralen Einnahme, ist eine Zwischenform zwischen Biologika und quasi konventioneller Systemtherapie.

Dieser Phosphodiesterase-4-Hemmer wirkt immunmodulierend und reduziert die Entzündung. Außerdem stehen mehrere Biologika zur Psoriasis-Therapie zur Verfügung, sie umfassen die Klassen TNF $\alpha$ -, IL-17-, IL-12/23- oder IL-23-Inhibitoren.

**Wie ist der neueste Stand der Biologika-Therapie?** Das Verständnis der Psoriasis entwickelt sich immer weiter: Vor 20 Jahren hatten wir nur wenig Therapiemöglichkeiten, seit rund 20 Jahren stehen uns nun die Biologika zur Verfügung. Die TNF-alpha-Blocker haben ein breites Wirkungsspektrum und werden bei vielen Indikationen eingesetzt.

Doch die Biologika-Therapie wird immer feiner und die Interleukin-Blockade immer spezifischer. Als Letztes kamen die Interleukin-23-Inhibitoren auf den Markt, hier stehen schon mehrere Substanzen zur Verfügung. Die IL-17-Inhibitoren gibt es zwar schon länger, ein neues Präparat setzt aber nicht, wie die bisherigen, nur bei IL-17-F an, sondern

auch bei IL-17-A. Damit hat dieser Inhibitor eine breitere Wirkung.

**Wie sieht die Zukunft der Psoriasis-Therapie aus?** Die Zukunft sind JAK-Inhibitoren, die bereits für die Behandlung der atopischen Dermatitis und rheumatischer Erkrankungen zugelassen sind. Für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis sind bereits zwei JAK-Inhibitoren zugelassen, aber noch nicht für die Behandlung der reinen Hauterscheinung. Eine weitere Substanz, die in Studien vielversprechend ist, ist der Tyrosinkinase-2-Inhibitor Deucravacitinib. Aber es laufen nicht nur Studien zum Einsatz von JAK-Inhibitoren als systemische Therapie, auch die topische Therapie mit JAK-Inhibitoren wird in den nächsten Jahren den Markt erreichen. Und obwohl die Biologika-Therapie momentan eine Dauertherapie ist, wird ein Ziel sein, den Patienten eine Erscheinungsfreiheit auch ohne Therapie zu ermöglichen, sodass sie eine Zeitlang auch ohne systemische Therapie auskommen. ←

© Zdzisek Cheloupek/MSF

**Wir gehen da hin,  
wo's weh tut.**

**MEDECINS SANS FRONTIERES  
ÄRZTE OHNE GRENZEN**

**Jetzt spenden  
und helfen.**

[www.aerzte-ohne-grenzen.at](http://www.aerzte-ohne-grenzen.at)

# Kutane Lymphome

## NEUE ENTWICKLUNGEN

Kutane Lymphome umspannen ein breites klinisches Spektrum, mit unterschiedlichem Verlauf und Überlebenszeiten.

**P**rimär kutane Lymphome (primary cutaneous lymphomas; PCL) sind klonale Proliferationen lymphatischer Zellen der Haut mit unterschiedlichster Präsentation und Prognose. Diese Non-Hodgkin Lymphome entstehen aus proliferierenden T- (cutaneous T-cell lymphomas, CTCL) oder B-Lymphozyten (cutaneous B-cell lymphomas, CBCL) der Haut. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines PCL weist der Patient keine extrakutanen Manifestationen auf. Sekundär kutane Lymphome jedoch sind kutane Manifestationen von disseminierten, primär nodalen Lymphomen oder Leukämien.

PCL umfassen ein weites klinisches Spektrum und können einerseits durch einen chronischen Verlauf und zahlreiche Rezidive, andererseits (und wesentlich seltener) durch einen aggressiven Verlauf und verkürzte Überlebenszeiten gekennzeichnet sein. Alle jedoch betreffen primär die Haut und führen somit zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität, da die Hautveränderungen zu Juckreiz, Schmerzen und rezidivierenden Infektionen führen können. Auch durch die kosmetischen Beeinträchtigungen der zum Teil entstellenden Läsionen kann es zu massiven Einschränkungen des Wohlbefindens kommen. Bei zirka einem Viertel der Patienten, die die Diagnose einer Frühform eines CTCLs erhalten, zeigt sich nach einiger Zeit eine Progredienz in weitere Stadien, welche meist sehr schwierig zu behandeln sind.

### Klassifikation der kutanen Lymphome

Viele Jahrzehnte lang wurden die Hautlymphome gemeinsam mit allen anderen Lymphomen klassifiziert und analog zu den nodalen Lymphomen auch behandelt, was häufig zu aggressiven Überbehandlungen vieler Patienten führte. Kutane Lymphome zeigen nämlich oftmals einen gutartigeren klinischen Verlauf als nodale Lymphome mit sehr ähnlicher Histologie. Dies führte in den 90er Jahren erstmals dazu, dass die European Organisati-

on for Research and Treatment of Cancer (EORTC) eine eigene Klassifikation für kutane Lymphome vorschlug. Es wurde dabei zwischen CTCL und CBCL mit jeweils einigen wenigen, jedoch gut definierten Entitäten, unterschieden. Dabei wurden PCL mit indolentem, intermediärem und aggressivem Verhalten differenziert. Durch die Zusammenarbeit von WHO und EORTC entstand schließlich die WHO-EORTC consensus Klassifikation für PCL, welche 2005 publiziert wurde. Sie wurde sowohl von Dermatologen als auch von Hämato-Onkologen akzeptiert und verwendet. Seither gab es immer wieder Änderungen die Klassifikation unterschiedlicher Entitäten betreffend (2008, 2016). Zuletzt wurde im August 2018 eine aktualisierte Version der WHO-EORTC Klassifikation publiziert. (Tabelle 1). Im Folgenden soll nun dieses Update einschließlich neu inkludierter bzw. modifizierter Entitäten besprochen werden. Des Weiteren werden die wichtigsten Basisdaten zu den bereits in den älteren Klassifikationen vorhandenen Erkrankungen, aber auch neu gewonnene Erkenntnisse zu diesen beschrieben.

### Kutane T-Zell Lymphome (CTCL)

#### *Mykosis fungoides (MF)*

Die MF ist die häufigste Form aller CTCL und macht ca. 60 Prozent aller CTCL und ca. 50 Prozent aller PCL aus, während das Sezary Syndrom mit einer Häufigkeit von etwa zwei bis drei Prozent der CTCL eine sehr seltene Variante ist. Die MF ist ein epidermotropes CTCL, das heißt, dass Infiltrat-Zellen eine gewisse Affinität zur Epidermis zeigen. Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine Proliferation von kleinen bis mittelgroßen T-Lymphozyten mit zum Teil cerebriformen Nuklei.

Typisch für die MF ist klinisch ein langsam progredienter Verlauf in drei unterschiedlichen klinischen Stadien, nämlich dem Patch-, Plaque- und Tumorstadium (Abb. 1, 2)



Charakteristisch ist ein Beginn mit Patches, manchmal auch bereits mit Patches und Plaques, welche zunächst meist an nicht-sonnenexponierten Stellen, wie Innenseiten der Oberarme und Oberschenkel, Gesäß und/oder seitlichen Stamm auftreten. Viele Patienten zeigen über Jahre und sogar Jahrzehnte einen protrahierten klinischen Verlauf ohne wesentliche Progression. Es gibt jedoch auch immer wieder Patienten, die bereits frühzeitig Plaques, Tumore und schließlich Organbeteiligung entwickeln. Während im Stadium IA (hier zeigt der Patient Patches und Plaques in einer Ausdehnung < 10 Prozent der Körperoberfläche) die 5 Jahresüberlebensrate 87 Prozent beträgt, liegt diese bei Auftreten von Tumoren (Stadium IIB) nur noch bei ca. 47 Prozent.

### Sezary Syndrom

Ursprünglich wurde das Sezary Syndrom durch die Trias Erythrodermie, generalisierte Lymphadenopathie und Vorhandensein von neoplastischen T-Zellen (Sezary Zellen) in der Haut, den Lymphknoten und im peripheren Blut definiert. Die Prognose des Sezary Syndroms ist deutlich ungünstiger als die der MF. Da bei klinischem Verdacht auf Sezary Syndrom die histopathologische Untersuchung der Haut nicht immer konklusiv ist, wurde nun in der aktualisierten WHO-EORTC Klassifikation von 2018 die Mitbeteiligung des peripheren Blutes als unbedingte Voraussetzung zur Diagnosestellung eines Sezary Syndroms gefordert. Dies beinhaltet das Vorhandensein desselben Klons in der Haut und im peripheren Blut in Kombination mit genau definierten hämatologischen Befunden (absolute Anzahl Sézary-Zellen >1000/ $\mu$ l oder Expansion der CD4-positiven T-Zellen mit resultierender Ratio der CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Zellen  $\geq$ 10, und das Vorhandensein von CD4<sup>+</sup>/CD7<sup>-</sup>-Zellen  $\geq$ 40 % oder Vorhandensein der CD4<sup>+</sup>/CD26<sup>-</sup>-Zellen  $\geq$  30%).

Rezente Studien haben neue Biomarker wie PD-1 (CD279), TOX und KIRDL2 (CD158k) beschrieben, die wiederum eine Differenzierung zwischen Sezary Syndrom und benignen erythrodermatischen Dermatosen erleichtern könnten.

Genetische Analysen zirkulierender Sezary Zellen zeigen charakteristische Muster mit Überexpression von PLS3, TWIST1, DNMT3, EPH4, CD158k/KIRDL2 und NKp46, sowie eine verminderte Expression von STAT4. Der Nachweis dieser veränderten Genexpressionen kann als diagnostischer Marker dienen, es könnten hier aber auch Ansatzpunkte für neue Therapieformen liegen.

Neben den drei in der überarbeiteten EORTC-WHO-Klassifikation 2018 genannten Varianten bzw. Subtypen der MF (Follikulotrope MF, Pagetoide Retikulose und „Granulomatous slack skin“ – Tabelle 1) gibt es zahlreiche weitere klinische und histologische Varianten, die nicht als eigenständige Entitäten geführt werden. Die Behandlung der MF und des Sezary Syndroms erfolgt stadiengerecht mit topischen und/oder systemischen Therapieschemata. Die allogene Stammzelltransplantation (allo SZT) ist bis-

her die einzig mögliche kurative Therapieoption für MF und Sezary Syndrom, allerdings ist diese derzeit wegen ihrer hohen therapieassoziierten Letalität nur wenigen Patienten zugänglich.

Dementsprechend wird vor allem symptomorientiert behandelt, die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität steht dabei im Vordergrund.

Hautgerichtete („skin directed“) Therapien umfassen Lichttherapien und die Verwendung von externen Glukokortikosteroiden sowie topisches Mechlorethamin und lokale Radiotherapie (einzelner Läsionen). Topisches Mechlorethamin ist in einer Gelformulierung als First-Line Therapie in allen Stadien der Erkrankung zugelassen. In fortgeschrittenen Stadien sollten Kombinationstherapien mit nicht zytotoxischen Substanzen wie Interferon- $\alpha$  oder Retinoide/Rexinoide (Bexaroten) in Kombination mit Lichttherapien eingesetzt werden. Allerdings ist rekombinantes Interferon IFN $\alpha$ 2b, welches für die Behandlung von MF/Sezary Syndrom zugelassen war, mittlerweile in Europa nicht mehr verfügbar. In der Praxis wird daher nun zeitweise pegylierter IFN $\alpha$ 2b eingesetzt, die Datenlage ist hier jedoch geringer.

Die extrakorporale Photopherese wird vor allem bei Patienten mit Sezary Syndrom oder einer erythrodermatischen MF (Stadium III) angewendet. Eine weitere Therapieoption ist die Ganzkörperbestrahlung mit schnellen Elektronen. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien können Chemotherapien, Alemtuzumab (anti-CD52 Antikörper), Mogamulizumab (anti-CCR4 Antikörper), sowie bei CD30-Expression der Tumorzellen Brentuximab-Vedotin eingesetzt werden. Lacutamab (anti-KIR3DL2 Antikörper) kommt derzeit in klinischen Studien bei MF-Patienten bereits zur Anwendung.

### Primär kutane CD30-positive lymphoproliferative Erkrankungen

Die primär kutanen CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen bilden die zweitgrößte Gruppe der CTCL (ca. 25 Prozent aller CTCL). Zu dieser Gruppe zählen das primär kutane großzellig-anaplastische CD30<sup>+</sup> T-Zell Lymphom (cutaneous anaplastic large cell lymphoma - c-ALCL) sowie die lymphomatoide Papulose (LyP).

Patienten mit c-ALCL zeigen meist solitäre oder gruppierte, seltener multifokale Plaques und Knoten mit hoher Neigung zu Rezidiven (Abb.3). Man findet große Zellen mit anaplastischer, immunoblastischer, pleomorpher Zytomorphologie und einer CD30-Expression im Großteil der Tumorzellen. Die Prognose ist sehr günstig, eine extrakutane Manifestation kommt nur in ca. zehn bis 15 Prozent der Fälle vor, die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 90 Prozent. Als Therapie kommen die chirurgische Therapie, Strahlentherapie, niedrigdosiertes Methotrexat (MTX), oder Brentuximab Vedotin in Frage.

Die LyP weist einen chronisch-rezidivierenden Verlauf mit papulonekrotischen oder auch nodulären Hautveränderungen →

## Kutane Lymphome

→ auf, die von selbst abheilen (Abb. 4). Die LyP ist in bis zu 20 Prozent der Fälle mit anderen Lymphomen assoziiert, meist mit MF oder einem c-ALCL, nichtsdestotrotz ist die Prognose der LyP exzellent. Man unterscheidet mittlerweile bereits zahlreiche unterschiedliche histologische Typen der LyP, deren Kenntnis extrem wichtig ist, da diese feingeweblich oft anderen, aggressiveren Formen eines CTCLs ähneln.

Als therapeutische Maßnahmen kommen eine Lichttherapie, niedrigdosiertes MTX, Brentuximab Vedotin oder auch nur sogenanntes "watchful waiting" (abwartendes Beobachten) in Betracht.

### Andere CTCL

Das extranodale NK/T-cell Lymphom, nasal type ist ein EBV-positives Lymphom, das in westlichen Ländern äußerst selten vorkommt. Betroffene Patienten zeigen meist ulzerierend-destruierende Plaques oder Tumore im Nasen-Gesichtsbereich oder an Stamm und Extremitäten. Diese Lymphome haben einen aggressiven klinischen Verlauf und sind sehr therapieresistent.

In der aktualisierten WHO-EORTC Klassifikation findet sich eine neue Entität, die sog. chronisch aktive EBV-Infektion, welche unter anderem die sogenannte Hydroa-vacciniforme-artigen lymphoproliferativen Erkrankungen umfasst. Es handelt sich hier um eine kutane Manifestation einer chronisch-aktiven EBV-Infektion, welche in ein systemisches EBV-positives T-Zell oder NK-Zell Lymphom übergehen können. Es betrifft meist

Kinder und Jugendliche. Man sieht hier häufig papulovesikulöse Hautveränderungen vor allem im Gesicht, sowie an Ohrläppchen und Handrücken (sonnenexponierte Areale). Diese Erkrankung verläuft oft rezidivierend über Jahre bevor sie in ein systemisches Lymphom übergeht.

Das subkutane Pannikulitis-ähnliche T-Zell-Lymphom (SPTCL) ist ein zytotoxisches T-Zell-Lymphom. Es ist durch Infiltration vorwiegend CD8-positiver pleomorpher Lymphozyten in den Lobuli des subkutanen Fettgewebes gekennzeichnet. Die neoplastischen Zellen exprimieren TCR alpha/beta, worin sie sich von den TCR gamma/delta exprimierenden Tumorzellen der subkutanen Form des primären Gamma/Delta-T-Zell-Lymphoms (PCGD-TCL) unterscheiden.

Das SPTCL kann im Kindes- wie im Erwachsenenalter auftreten und präsentiert sich mit subkutanen Plaques oder Knoten, bevorzugt an den Extremitäten. Zusätzlich zu den Hautläsionen können systemische Symptome einschließlich Fieber, Müdigkeit, Gewichtsreduktion, Zytopenie und erhöhte Leberenzymwerte auftreten, welche auf ein hämophagozytisches Syndrom (HPS) mit aggressivem Verlauf hinweisen können. Anstelle von Chemotherapien werden nun Immunsuppressiva (Steroide, MTX Cyclosporin) als Erstlinientherapie eines SPTCL eingesetzt (unabhängig vom HPS). Meist zeigt das SPTCL einen indolenten Verlauf mit günstiger Prognose, sollte es nicht mit einem HPS assoziiert sein. Im Gegensatz dazu zeigt das - bereits oben erwähnte - PCGD-TCL, das heute vor allem die Fälle von SPTCL mit einem TCR gamma/delta Phänotyp enthält, einen aggressiven, oft tödlichen Verlauf. Klinisch präsentiert sich das PCGD-TCL mit disseminierten Plaques und/oder ulzerierend-nekrotischen Knoten oder Tumoren. Histologisch kann sich neben der subkutanen Infiltration der mittel-bis großzelligen Lymphozyten mit ausgeprägter Expression zytotoxischer Proteine (subkutane Form des PCGD-TCL) auch ein Epidermotropismus oder dermale Infiltration zeigen.

Das CD8-positive akrale T-Zell-Lymphom (CD8<sup>+</sup> ATCL) ist ebenfalls eine neue, noch provisorische CTCL-Entität, die in der überarbeiteten WHO-EORTC Klassifikation 2018 aufgeführt wird. Diese Erkrankung manifestiert sich mit einem solitären oder in seltenen Fällen bilateralen Knoten an akralen Lokalisationen (Ohren, Gesicht, Füße). Die Histologie ist charakteristisch und zeigt eine dichte dermale Infiltration von kleinen bis mittelgroßen atypischen Lymphozyten mit moderater nukleärer Atypie. Bei CD8<sup>+</sup> ATCL liegt keine Epidermotropie der neoplastischen Zellen vor; hierin unterscheidet sie sich von den epidermotropen Infiltraten bei CD8<sup>+</sup> MF und CD8<sup>+</sup> aggressivem epidermotropem zytotoxischem kutanem T-Zell Lymphom (AECTCL). Auch die Prognose ist im Gegensatz zu diesem hervorragend, der Verlauf indolent, Staging-Untersuchungen sind daher bei typischer klinischer Präsentation und Histologie nicht erforderlich. Das CD8<sup>+</sup> ACTL kann mittels chirurgischer Exzision oder Strahlentherapie behandelt werden. Die Bezeichnung „primär kutanes CD4<sup>+</sup> klein-bis mittelgroßzelliges T-Zell Lymphom“ wurde wegen des indolenten klinischen

Abb. 1: Patches und Plaques bei MF



Abb. 3: CD30<sup>+</sup> großzellig anaplastisches CTCL



Abb. 5: CD4<sup>+</sup> klein-mittelgroßzellige lymphoproliferative Erkrankung



Abb. 2: MF/Tumorstadium



Abb. 4: Lymphomatoide Papulose



Abb. 6: großzelliges kutanes B-Zell Lymphom, Bein Typ



© Priv. Doz. Dr. Regina Fink-Puches



Verlaufs bereits 2016 zu „primär kutaner CD4<sup>+</sup> klein-bis mittelgroß-T-zelliger lymphoproliferativer Erkrankung“ umbenannt; diese Bezeichnung wird in der überarbeiteten WHO-EORTC Klassifikation 2018 weiterhin bevorzugt. Hier zeigen die Patienten meist eine solitäre Plaque oder einen Tumor im Gesicht, Hals oder oberen Thoraxbereich (Abb. 5). Die Prognose ist exzellent, Staginguntersuchungen sind nicht erforderlich. Meist zeigt sich eine spontane Regression, es kann aber auch mit intraläsionellem Steroid, chirurgisch oder mittels Radiotherapie behandelt werden.

## Kutane B-Zell Lymphome (CBCL)

In der überarbeiteten WHO-EORTC Klassifikation 2018 finden sich neben sehr seltenen Varianten drei große Gruppen an CBCL: das primär kutane Marginalzonenlymphom, das primär kutane Keimzentrumslymphom und das primär kutane großzellige B-Zell Lymphom vom Bein-Typ.

Das primär kutane Marginalzonenlymphom - PCMZL wurde aufgrund des klinischen Verhaltens, der Histologie und genetischer Merkmale als neue eigene Entität in die Klassifikation 2018 übernommen. Es betrifft meist jüngere Erwachsene mit solitären oder multifokal auftretenden Plaques und Knoten, welche vorwiegend am Stamm und an den oberen Extremitäten lokalisiert

sind. Auch hier kommt es sehr häufig zu Rezidiven, eine extrakutane Dissemination kommt jedoch praktisch nicht vor. Der Verlauf ist indolent, die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nahezu 100 Prozent exzellent.

Erst kürzlich wurden jedoch zwei Subtypen des PCMZL identifiziert: Der Großteil der Fälle exprimiert die Immunglobuline IgG, IgA und IgE, nicht jedoch den Chemokinrezeptor CXCR3. Diese Fälle zeigen im Infiltrat nur einen kleinen Teil neoplastischer B-Zellen und einen größeren Teil an T-Zellen. Monotypische Plasmazellen finden sich meist in der Peripherie des Infiltrates und in der superfiziellen Dermis. Wegen des indolenten Verlaufs werden diese Fälle von einigen Autoren nicht als Lymphom, sondern als chronische lymphoproliferative Erkrankung angesehen. Eine viel kleinere Gruppe jedoch zeigt eine diffuse Proliferation oder Knoten neoplastischer B-Zellen, welche IgM und häufig CXCR3 exprimieren. Diese Subgruppe scheint auch mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert zu sein und zeigt viel häufiger klinische Zeichen der extrakutanen MALT Lymphome.

Beim primär kutanen Keimzentrumslymphom (PCFCL) sieht man klinisch isolierte oder gruppiert stehende rötliche bis livide Knoten, die nur selten ulzerieren und bevorzugt in der Kopf-Hals-Region auftreten. Es betrifft typischerweise Erwachsene um das 60. Lebensjahr, rezidiert häufig, hat aber dennoch →



## Kutane Lymphome

→ eine exzellente Prognose (5-Jahres Überleben:> 95 Prozent). Histologisch kann sich ein folliculäres, diffuses oder folliculär-diffuses Wachstumsmuster aus neoplastischen Keimzentrumszellen zeigen.

Das primär kutane großzellige B-Zell Lymphom; Bein (Leg) Typ (PCLBCL, LT) tritt meist bei älteren Patienten mit rötlich-lividen Plaques oder Tumoren an einer oder beiden unteren Extremitäten auf (Abb. 6). In ca. 15 bis 20 Prozent treten die Infiltrate aus monomorphen Zentro- oder Immunoblasten auch an anderen Lokalisationen auf. Im Gegensatz zum PCFCL zählt das PCLBCL, LT zu den aggressiven Hautlymphomen und geht mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung einher. Eine Rituximabtherapie plus CHOP-Chemotherapie (R-CHOP) mit oder ohne zusätzliche Bestrahlung ist hier die Therapie der Wahl.

Das viel seltener vorkommende EBV<sup>+</sup> mukokutane Ulkus (EBVMCU) wurde bereits 2016 und nun im Update 2018 als neue provisorische Entität inkludiert. Hier zeigen sich in immunsupprimierten Patienten meist solitäre, scharf begrenzte ulzerierende Läsionen der Haut oder des Oropharynx. Histologisch finden sich Hodgkin-ähnliche EBV-positive B-Lymphozyten in einem gemischten Entzündungsinfiltrat. Das EBVMCU verläuft meist indolent, selbstlimitiert; die Reduktion einer iatrogenen Immunsuppression (MTX, Azathioprin, Cyclosporin, TNF-Inhibitoren) oder eine Radiotherapie führen meist zur kompletten Remission.

Weitere sehr seltene Varianten der kutanen B-Zell Lymphome sind z.B das intravaskuläre großzellige B-Zell Lymphom, und das Epstein-Barr Virus-positive kutane diffus-großzellige B-Zell Lymphom.

Seit der Erstveröffentlichung der WHO-EORTC Consensus Klassifikation für PCL im Jahr 2005 gab es bereits zahlreiche Veränderungen, wobei jede dieser Änderungen dazu beiträgt, die Versorgung unserer Patienten mit kutanen Lymphomen stetig zu verbessern. Neben histologischen, immunphänotypischen, molekularpathologischen und genetischen Markern spielt das klinisch-dermatologische Bild mit Morphologie, Verteilungsform, Lokalisation und Verlauf für die exakte Diagnosestellung eines PCLs eine entscheidende Rolle. Durch Korrelation all dieser Faktoren ist die Diagnostik und damit Zuordnung zu einer der Entitäten in der überarbeiteten WHO-EORTC Klassifikation von 2018 am besten möglich; nur so ist eine optimale Betreuung und Therapie für jeden Patienten mit kutanem Lymphom optimal gewährleistet. ←

*Literatur bei den Verfassern*

**Priv. Doz. Dr. Regina Fink-Puches,**  
**Ao. Univ. Prof. Dr. Lorenzo Cerroni**  
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie  
Medizinische Universität Graz

Tab. 1: Relative Häufigkeit und Prognose der PCL der überarbeiteten WHO-EORTC Klassifikation 2018, nach: Willemze et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood 2019; 133:1703–14.

WHO-EORTC Klassifikation 2018	Häufigkeit (%)	5-Jahr DSS*
Cutaneous T-cell lymphomas		
Mycosis fungoides	39	88
Mycosis fungoides variants		
• Folliculotropic MF	5	75
• Pagetoid reticulosis	<1	100
• Granulomatous slack skin	<1	100
Sézary syndrome	2	36
Adult T-cell leukemia/lymphoma	<1	NDA
Primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders		
• Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	8	95
• Lymphomatoid papulosis	12	99
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	1	87
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	<1	16
Chronic active EBV infection	<1	NDA
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes		
• Primary cutaneous $\gamma/\delta$ T-cell lymphoma	<1	11
• Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8-positive T-cell lymphoma (provisional)	<1	31
• Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell LPD (provisional)	6	100
• Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma (provisional)	<1	100
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS	2	15
Cutaneous B-cell lymphomas		
Primary cutaneous marginal zone lymphoma	9	99
Primary cutaneous follicle center lymphoma	12	95
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	4	56
EBV-positive mucocutaneous ulcer (provisional)	<1	100
Intravascular large B-cell lymphoma	<1	72

\* DSS - disease specific survival; NDA - no data available



# Elektrochemotherapie bei Hauttumoren

## LOKAL UND HOCHWIRKSAM

Die Elektrochemotherapie (ECT) ist eine lokal hochwirksame Behandlungsmethode bei kutanen und subkutanen Primärtumoren und Metastasen im kurativen und palliativen Setting. Elektrochemotherapie kann wiederholt angewendet werden, ist für die Patienten wenig belastend und nur mit geringen potentiellen Nebenwirkungen verbunden.

Seit der Jahrtausendwende wird die ECT klinisch zur Behandlung von Melanomhautmetastasen verwendet. Die Elektrochemotherapie bedeutet einen kombinierten Einsatz von Elektroimpulsen und Chemotherapie. In Österreich wurde die ECT im dermatologischen Setting erstmals 2010 auf der Hautabteilung im Klinikum Wels-Grieskirchen installiert. Seither werden jährlich ca. 40-50 ECT Behandlungen an der Abteilung durchgeführt.

## Grundlage der Elektroporation

Schon 1988 wurde die Überlegung gestartet, durch Elektropermeabilisation der Zellmembran die Zytotoxizität von Zytostatika zu steigern. Stark hydrophile Zytostatika wie Bleomycin oder Cisplatin können normalerweise schwer durch die Zellmembran von Tumorzellen penetrieren. Mit Stromstößen im Tumor kann aber nun erreicht werden, dass die Zellmembran der Krebszellen vorübergehend permeabler wird. Für kurze Zeit rupturiert das elektrische Feld die Zellmembran und große Moleküle können durch die „Elektroporen“ in die Zellen eindringen.

Bleomycin hat normalerweise eine systemisch geringe Toxizität, aber auch geringe Wirksamkeit. Durch kurze starke Strom- →

## Elektrochemotherapie bei Hauttumoren

→ stöße kann die intrazelluläre Konzentration von Bleomycin um den Faktor 700 gesteigert werden. Die biologische Potenz der ECT ist gewaltig und histopathologisch gut dokumentierbar: Bereits 10 Minuten nach der Bleomycin-ECT sind Schäden an den Tumorzellen nachweisbar. Drei Stunden später bilden sich im Tumor oder in den Metastasen entzündliche Infiltrate (hauptsächlich aus CD8-positiven zytotoxischen T-Lymphozyten bestehend). Die Infiltrate exprimieren auch Granzyme B, ein Enzym, das die Apoptose aktiviert.

Durch die Apoptose sterben in den folgenden Tagen die Tumorzellen ab. Im Verlauf von mehreren Wochen werden dann die abgestorbenen Tumore oder Metastasen resorbiert und durch eine milde dermale Fibrose ersetzt. Neben der direkten antitumorösen Wirkung kommt es auch zu einer antigen spezifischen Immunantwort und zu einer unspezifischen Endothelschädigung mit Verminderung der Blutungsneigung.

Im Hauttumorzentrum Klinikum Wels verwenden wir seit 2010 das CE-zertifizierte Gerät Cliniporator® der Firma Igea. Wir führen die ECT ausschließlich in Allgemeinnarkose durch. Prinzipiell wäre die Behandlung auch in einer Tumorzentrallokalanästhesie möglich. Wir halten eine lokale Anästhesie jedoch aufgrund der Schmerzen und der doch recht heftigen Zuckungen durch Muskelkontraktionen für den Patienten nicht zumutbar.

### Behandlungsverlauf

Zuerst wird Bleomycin intravenös injiziert (Standarddosis: 15.0000 IU/m<sup>2</sup> in 50 ml NaCl). Danach wird vorerst acht Minuten zugewartet, bis sich das Medikament vollständig verbreitet hat. Danach stehen für die Elektroporation mit Stromstößen in den Tumor bzw. die Tumore/Metastasen 20 Minuten zur Verfügung (Zeitfenster für Behandlungsdauer). Nach 30 Minuten ist der Plasma- und Gewebespiegel von Bleomycin schon wieder so gesunken, dass der Therapieeffekt nicht mehr gewährleistet wäre.

Zur Elektroporation bzw. für die Punktion des Tumors stehen verschiedene Nadelelektroden zur Verfügung. Am häufigsten

verwendet werden hexagonal angeordnete Nadelelektroden, die in und um den Tumorknoten in die Haut gesteckt werden (Abb.1). Seit 2006 gib es einheitliche Empfehlungen zur standardisierten Durchführung der ECT (Esopestudie).

### Nebenwirkungen von Bleomycin

Durch die lediglich einmalige Gabe von Bleomycin sind die Nebenwirkungen minimal und in der Praxis vernachlässigbar. Prinzipiell könnten Frühreaktionen wie Fieber und lokale Schmerzen auftreten. An pulmonalen Nebenwirkungen sind eine interstitielle Pneumonitis bis zu einer Lungenfibrose beschrieben. Weiters wird auch über eine eventuelle Thrombopenie durch Bleomycin aufgeklärt. In den 12 Jahren der ECT Behandlungen konnten wir jedoch keine relevanten Nebenwirkungen beobachten.

### Hauptindikationen

Prinzipiell kann die ECT bei kutanen Tumoren oder kutanen/subkutanen Metastasen mit kurativem oder palliativem Ansatz eingesetzt werden, die einer OP oder anderen Behandlungen nicht zugänglich sind oder falls eine OP vom Patienten abgelehnt wird. Weiters eignet sich die ECT auch sehr gut zur Tumormassenreduktion (vor OP oder Strahlentherapie) und auch zur lokalen Tumorkontrolle, falls eine OP nicht möglich ist.

*In den Leitlinien wird die ECT als Therapieoption empfohlen:*

- Bei fortgeschrittenem malignen Melanom und bei Mammacarcinom;
- bei nicht resezierbarem Basalzellcarcinom;
- bei nicht resezierbarem spinözellulärem Carcinom;
- bei Merkelzellcarcinom.

Im dermatoonkologischen operativen Alltag führen wir die ECT weiters durch, falls vom Patienten eine Excision eines großen Tumors mittels Skalpell abgelehnt wird oder wenn andere Verfahren aufgrund des gesundheitlichen Zustandes oder Vorliegen bestimmter Begleiterkrankungen nicht angewendet werden können.

### Kontraindikationen

Eine Elektrochemotherapie darf nicht bei Patienten mit Herzschrittmacher angewendet werden. Limitierend auf den Einsatz der ECT zeigt sich in den letzten Jahren die zunehmende Verwendung von Antikoagulantien und auch die relative Narkosetauglichkeit bei Patienten im hohen fortgeschrittenen Alter.

### Studien zur Wirksamkeit der Elektrochemotherapie

Die Wirksamkeit der ECT wurde in zahlreichen Studien ausreichend dokumentiert. Beispielsweise ergab eine prospektive Beobachtungsstudie zur ECT bei superfiziellen Metastasen von



Abb. 1: Punktion des Tumors mit Nadeln.

unterschiedlichen Krebsformen (56 Prozent davon Melanome) nach 60 Tagen eine Ansprechrate von 88 Prozent mit kompletten Remissionen in 50 Prozent der Fälle.

Kleinere Knoten (unter 2 cm) sprachen deutlich besser an als größere Tumore. An einer prospektiven Kohortenstudie beteiligten sich im Rahmen des International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapie (InspECT) 13 Krebszentren mit 151 Patienten mit metastasierendem Melanom, wobei auch das Hauttumorzentrum Klinikum Wels Daten einbrachte. 60 Tage nach ECT wurden bei 58 Prozent der insgesamt 394 behandelten Hautmetastasen ein komplettes Ansprechen und bei weiteren 20 Prozent ein partielles Ansprechen festgestellt.

In der bisher größten Studie des „Pan-European International Network for Sharing Practice in Electrochemotherapy“ zur Effektivität der ECT zeigte sich bei insg. 2482 Läsionen eine komplette Remission bei 71 Prozent und ein partielles Ansprechen bei 86 Prozent der Tumoren. Die höchste Ansprechrate wurde für das Kaposi-Sarkom erhoben, das niedrigste für das cutane PE-CA.

Da bei der ECT Tumorantigene in großer Menge freigesetzt werden, ergibt sich die spannende Frage, ob z.B. die Wirksam-

keit einer Checkpointinhibitortherapie (z.B. mit Ipilimumab) durch Kombination mit der ECT weiter verstärkt werden kann. Auch Campana et al. beschäftigen sich im Rahmen einer retrospektiven Studie mit der Frage der Kombination Immuntherapie/ECT bei kutanen Melanommetastasen. Die Daten zeigten eine signifikante niedrigere Progressionsrate sowie ein längeres Überleben in der Kombination.

## ECT: Vorteile

- Hochselektive Wirkung nur im Tumorgewebe – keine signifikanten Nebenwirkungen
- Wirkung unabhängig von Tumorhistologie: bei jeder Form von Hautkrebs/Hautmetastase anwendbar
- Niedrige Zytostatikadosis
- Gute Kosten-/Nutzenrelation
- Lokal gutes Ansprechen: komplette Remissionsraten bei 50 bis 70 Prozent ←

*Literatur beim Verfasser*

**Prim. MR Dr. Werner Saxinger, MSc**  
*Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten  
Klinikum Wels-Grieskirchen*

# Atopische Dermatitis

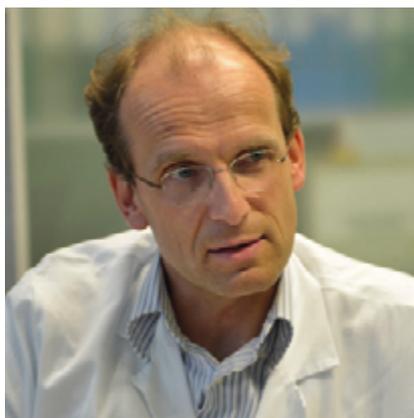
## IN DER PÄDIATRIE

Welche Besonderheiten die atopische Dermatitis bei Kindern zeigt und welche Therapien zur Verfügung stehen beleuchtet Univ. Prof. Dr. Zsolt Szepfalusi, von der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie der Medizinischen Universität Wien, im Gespräch mit Sophie Fessler.

**W**ie zeichnet sich die atopische Dermatitis gerade im Kindesalter aus? Wir sehen in der Kindheit einen frühen Beginn der atopischen Dermatitis, oft bereits in den ersten Lebenswochen bis -monaten. Hier treten primär auffällig rote Flecken und juckende trockene Areale auf. Im Säuglings- und Kleinkindalter sind noch nicht die „typischen“ Areale betroffen, die atopische Dermatitis kann überall auftreten, vor allem aber an Kopfhaut, Stamm und Extremitäten. Allerdings ist bei mittelschweren bis schweren Formen häufig das Gesicht betroffen, die Wangen weisen relativ rasch nässende, krustige Läsionen auf.

**Wie verändert sich das im Laufe der Kindheit?** Je älter die Kinder werden, desto eher sind die Läsionen typisch verteilt – Extremitäten, Kniekehle, Ellenbeugen, Handrücken und Fußrücken treten als Prädilektionsstellen in den Vordergrund. Diese Läsionsverteilung bleibt in der Regel im Jugend- und Erwachsenenalter bestehen.

**Verläuft die atopische Dermatitis im Kindesalter ähnlich wie bei Erwachsenen?** Nein, bei Kindern ist der schubhafte Charakter des Verlaufs noch nicht so eindeutig vorhanden.



© Michael W. Shupezky

*Nur in der Subgruppe der mittelschwer bis schwer betroffenen Kinder sollte ein Allergietest angewendet werden.*

den. Viele Eltern von mittelschwer bis schwer betroffenen Kindern berichten, dass die Ausprägung dauerhaft da ist – es gibt kaum Perioden der Besserung, gefolgt von einem Schub. Durch diesen dauerhaften oder häufig wiederkehrenden Verlauf sind Eltern oft erpicht darauf, eine Ursache herauszufinden.

**Ist es möglich, diese Ursachen herauszufinden?** Es ist manchmal möglich,

die Trigger für einen Schub herauszufinden. Leider wird dennoch in dieser Lebensphase oft der Rat gegeben, bestimmte Lebensmittel wegzulassen. Aber der Zusammenhang zwischen bestimmten Allergenen und einer Verschlechterung der atopischen Dermatitis wird deutlich mehr überschätzt, als er nachvollziehbar ist.

**Weshalb?** Es gibt schon Personen mit atopischer Dermatitis, bei denen Nahrungsmittel eine Bedeutung haben, aber Nahrungsmittel dürften nicht so häufig ursächlich für eine Verschlechterung sein. Und es ist auch schwer zu beweisen. Denn atopische Dermatitis bedeutet, dass eine Person die Neigung zur Bildung von IgE-Antikörpern in sich trägt. Die Ausprägung, dass eine Person IgE-Antikörper bildet und diese nachweisbar sind, ist noch lange kein Beweis dafür, dass die Person die Testpositiven Nahrungsmittel weglassen muss. Das Vorhandensein von IgE-Antikörpern ist ein Ausdruck der Atopie, aber nicht Ausdruck der Allergie.

**Welche Konsequenz hat das?** Viele Kinder erhalten einen sogenannten Allergietest und es wird häufig empfohlen, bei positiven Werten das Nahrungsmittel wegzulassen. Stattdessen sollte aber in Frage gestellt

werden, ob das Ergebnis für dieses Kind überhaupt klinisch bedeutsam ist. Nicht sehr oft ist es tatsächlich notwendig, eine Diät zu halten. Kinder mit mittelschwerer bzw. schwerer atopischer Dermatitis haben die größte Wahrscheinlichkeit, auch eine klinisch relevante Allergie auf Nahrungsmittelallergene zu haben – die sich durch eine Soforttyp-Reaktion, mit Quaddeln, Angioödem und Atemwegsverengung äußert. Die Konsequenz ist, dass nur in der Subgruppe der mittelschwer bis schwer betroffenen Kinder mit atopischer Dermatitis ein Allergietest angewendet werden soll. Außerdem muss geschaut werden, ob etwaige positive Werte tatsächlich relevant sind und Exposition zu einer Verschlechterung führt.

**Wie entwickelt sich die atopische Dermatitis im weiteren Leben?** Gerade im Säuglings- bis Kleinkindalter ist die Krankheitsaktivität hoch. Ab dem dritten bis vierten Lebensjahr beginnt sie sich zu beruhigen. Etwa 50 bis 60 Prozent der Kinder erleben eine Teilremission oder eine Remission. Ganz weg ist die Erkrankung nicht, oft bleibt ein trockenes Hautgefühl, ehemalige Neurodermitiskinder benötigen im Erwachsenenalter immer wieder reichhaltige Pflegecremen. Die Krankheit bessert sich also meist, der Wermutstropfen ist aber, dass es im Säuglings- und

Kleinkindalter vieler therapeutischer Gegenmaßnahmen bedarf.

**Welche therapeutischen Maßnahmen werden gesetzt?** Im Vordergrund der atopischen Dermatitis stehen der Barrieredefekt der Haut sowie die Entzündungserkrankung. Die Kinder haben einen sehr hohen Wasserverlust über die Haut, was die Trockenheit fördert – und gleichzeitig auch die Entzündung. Sowohl der Barrieredefekt als auch die Entzündung müssen behandelt werden. Der Barrieredefekt wird mit Pflegeprodukten therapiert. Es steht eine Palette an Produkten zur Verfügung, die gewählte Pflege muss an die Haut angepasst sein: bei sehr trockener Haut eine besonders fette Pflege, bei weniger trockener Haut eher nicht so fetthaltige Pflegeprodukte, wie etwa Lotionen. Wie häufig sie angewendet wird, muss immer in Abhängigkeit mit dem Bedarf der Haut entschieden werden.

**Wie erfolgt die Entzündungsbehandlung?** Inflammatorische Entzündungsschübe, während denen die Haut gerötet ist und juckt, gehören mit steroidal oder nicht-steroidal topischen anti-inflammatorischen Heilmitteln behandelt. Die Therapie wird solange angewandt, bis der Schub eingebremst ist. Viele Eltern fürchten eine Therapie mit Cortison, hier ist es die Aufgabe der

Ärztinnen und Ärzte, die Pflege- und Antientzündungstherapie so zu erklären, dass keine Angst besteht und die Eltern lernen, damit bedarfsgerecht umzugehen. Letztlich sollten wir danach trachten, dass die Eltern zu den Experten der Erkrankung werden und richtig reagieren.

**Welche Therapeutika stehen bei schweren Verlaufsformen zur Verfügung?**

Sehr schwere Formen manifestieren sich schon im Säuglingsalter, daher benötigen wir schon in diesem Alter adäquate Medikamente. Aktuell haben wir das Glück, dass für diese Formen Biologika auf dem Markt sind oder kommen, die nicht nur im Erwachsenenalter effektiv sind, sondern auch im Kindesalter. Zunehmend bekommen sie auch die Zulassung im Kindesalter, Dupilumab etwa ist ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist es noch off-label zu beziehen, aber wir haben sehr viel Erfahrung damit. In den USA hat Dupilumab bereits die Zulassung ab dem Säuglingsalter, in Europa ist zu erwarten, dass diese in den nächsten Jahren erfolgt. Die topischen JAK-Inhibitoren haben teilweise bereits eine Zulassung im Erwachsenenalter. Momentan werden auch sehr viele andere Präparate mit neuartigen Inhaltsstoffen getestet, sowohl topisch als auch systemisch zu applizierende, von denen sicher einige die Marktreife erlangen werden. <

## So fühlt sich das Leben für ein Schmetterlingskind an.

Denn Schmetterlingskinder leben mit einer unheilbaren, schmerzvollen Hauterkrankung, von der auch Augen, Mund und Schleimhäute betroffen sind. Bitte spenden Sie unter [schmetterlingskinder.at](http://schmetterlingskinder.at)

G. G. MULLENBOWE

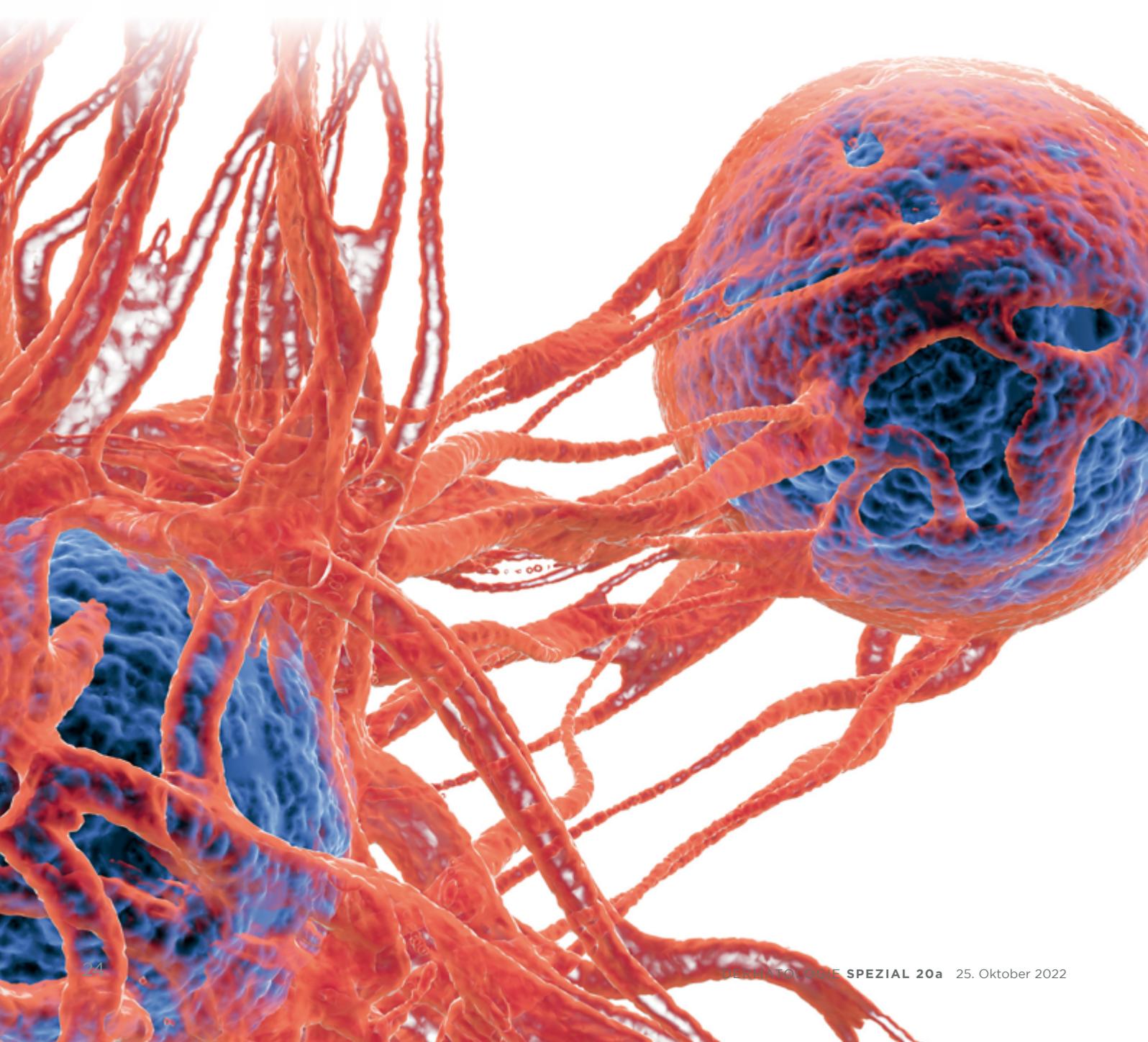
 **debra**  
Hilfe für die Schmetterlingskinder.

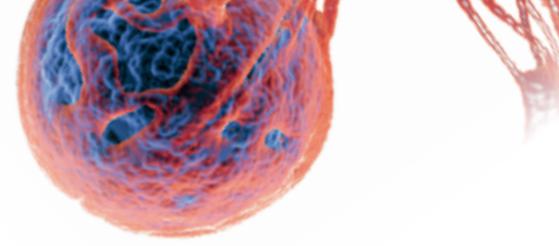


# Melanom

## NEUIGKEITEN IN DER THERAPIE

Zielgerichtete Therapie und Immuntherapien veränderten die Behandlungsmöglichkeiten beim Melanom. Mittlerweile ist die herkömmliche Chemotherapie beim kutanen Melanom dadurch weitgehend abgelöst worden.





**D**urch die Einführung von zielgerichteter (BRAF- und MEK-Inhibitoren) und Immuntherapie (CTLA-4- und PD1-Antikörpern) vor gut einem Jahrzehnt haben sich die systemischen Behandlungsmöglichkeiten des Melanoms grundlegend verändert. Während die BRAF- und MEK-Inhibitoren nur bei Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom (etwa 40-50 Prozent der kutanen Melanome) bei geeignetem Stadium der Erkrankung zum Einsatz kommen, kann die Immuntherapie mutationsunabhängig bei allen geeigneten Patienten angewendet werden. Diese beiden modernen Therapiestrategien, durch welche die Verwendung herkömmlicher zytostatischer Chemotherapien beim kutanen Melanom weitgehend obsolet wurden, haben unterschiedliche Einsatzmöglichkeiten.

## Therapie des inoperablen/metastasierten Melanoms

Der BRAF-Inhibitor Vemurafenib sowie der CTLA4-Antikörper Ipilimumab waren die beiden ersten Substanzen überhaupt, die, verglichen mit dem früheren Standardtherapeutikum Dacarbazin, eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit inoperablem oder metastasierten Melanom erreichen konnten. Sie wurden entsprechend bereits Anfang 2012 bzw. Mitte 2011 in dieser Indikation als Monotherapeutika zugelassen.

Schon der frühe Einsatz von Vemurafenib als Monotherapie zeigte, dass zwar das initiale Therapieansprechen unter Therapie mit BRAF-Inhibitoren – wie auch mit den nachfolgenden BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombinationen – sehr rasch und bei bis zu 70-80 Prozent der behandelten Patienten eintritt, es jedoch im weiteren Verlauf nach durchschnittlich maximal 15 Monaten beim Großteil der Patienten zu einer Resistenzentwicklung, ergo einem Rezidiv der Erkrankung kommt. Die Häufigkeit und Geschwindigkeit dieser Resistenzentwicklung konnte durch den kombinierten Einsatz von BRAF- und MEK-Inhibitoren etwas vermindert werden, wodurch eine längerfristige ( $\geq 5a$ ) Progressionsfreiheit bei kombinierter BRAF-/MEK-Inhibition in ca. 20 Prozent der Fälle beobachtet werden kann.

Im Gegensatz zum regelhaften und teils fulminanten Ansprechen unter zielgerichteter Therapie bei Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom erschien die objektive Ansprechrate von etwa 15 Prozent unter Immuntherapie mit Ipilimumab initial nur wenig überzeugend. Bei zunehmender Nachbeobachtung zeichnete sich hier jedoch in den Überlebenskurven der mit Ipilimumab therapierten PatientInnen nach etwa drei Jahren eine allmähliche Plateaubildung ab, gleichbedeutend mit einer andauernden Krankheitskontrolle bei etwa 20 bis 25 Prozent der Patienten. Entsprechend werden erfreulicherweise auch an den verschiedenen dermatoonkologischen Zentren Österreichs auch heute noch zahlreiche Patienten betreut, welche vor mehr als zehn Jahren einmalig mit vier intravenö-

sen Gaben von Ipilimumab behandelt wurden und sich weiterhin in Kompletteremission befinden.

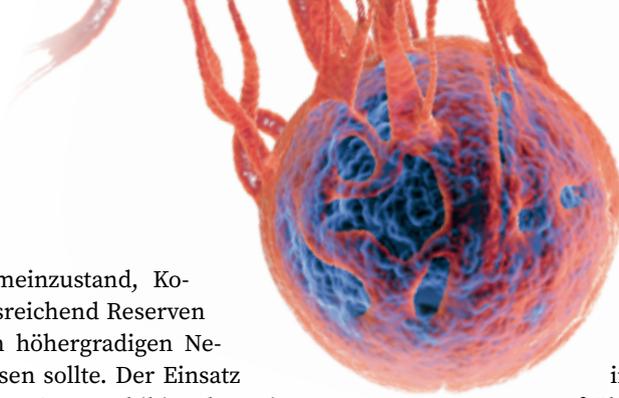
Als Monotherapie wird Ipilimumab mittlerweile kaum noch eingesetzt, da es schon im Jahr 2015 von den besser wirksamen und auch besser verträglicheren PD1-Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab abgelöst wurde. Die erzielten Ansprechraten unter PD1-Antikörper-Monotherapie waren mit etwa 35 Prozent bei vorbehandelten bzw. 40 bis 45 Prozent bei therapienaiven Patientinnen und Patienten jenen der Ipilimumabtherapie klar überlegen.

Kurz nachdem sich die PD-1-Antikörper als neuer Therapiestandard im klinischen Alltag etabliert hatten, wurde auch in der Immuntherapie zunehmend auf eine Kombinationsstrategie gesetzt. Die Daten der sogenannten CheckMate-067 Studie zeigten, dass durch die Kombination des PD-1-Antikörpers Nivolumab mit dem CTLA4-Antikörper Ipilimumab bei nahezu 60 Prozent der behandelten Patienten ein objektives Ansprechen erreicht werden kann. Diese im Vergleich zur Ipilimumab-Monotherapie in etwa verdreifachte Wirksamkeit geht jedoch mit einer fast ebenso ausgeprägten Steigerung an höhergradigen Nebenwirkungen einher (ca. 60% Grad  $\geq$  CTC 3 NW).

Insbesondere die immunvermittelte Colitis/Diarrhö, aber auch andere Nebenwirkungen wie autoimmunologisch bedingte Hepatitis, Pneumonitis, Hypophysitis oder Arthritis, bedürfen hierbei im klinischen Alltag eines aktiven, oft multidisziplinären Managements. In erster Linie werden hierbei systemische Kortikosteroide in Dosierungen von 1-2 mg/kg Prednisolonäquivalent eingesetzt, wobei diese in der Regel über einen Zeitraum von etwa sechs bis acht Wochen ausgeschlichen werden müssen. Seltener bedarf es auch der Anwendung weiterer Immunsuppressiva wie beispielsweise dem TNF-alfa Antikörper Infliximab bei refraktärer Colitis.

Trotz ihrer Nebenwirkungsträchtigkeit hat sich die kombinierte Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab als bevorzugte Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem Melanom durchgesetzt. Die Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie mit CTLA4- oder PD1-Antikörpern wurde am heurigen ASCO Kongress durch aktualisierte Langzeit-Überlebensdaten aus der CheckMate-067-Studie bestätigt. Das Melanom-spezifische Überleben nach nunmehr 7,5-jähriger Nachbeobachtung lag bei 55 Prozent im Kombinationsarm der Studie, verglichen mit 47 und 26 Prozent in den Monotherapiekohorten mit Nivolumab bzw. Ipilimumab.

Basierend auf diesen überzeugenden Langzeitdaten wird die kombinierte Immuntherapie bei metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Melanom nun auch explizit in verschiedenen nationalen und europäischen Leitlinien zur Therapie des fortgeschrittenen Melanoms als primär empfohlene Erstlinientherapie angeführt. Einschränkend wird jedoch angemerkt, dass der individuelle Patient von seinen Grundvo- →



→ raussetzungen (Allgemeinzustand, Komorbiditäten) her, ausreichend Reserven für das Auftreten von höhergradigen Nebenwirkungen aufweisen sollte. Der Einsatz der kombinierten BRAF-/MEK-Inhibitortherapie (zugelassene Kombinationen: Dabrafenib+Trametinib, Encorafenib+Binimetinib, Vemurafenib+Cobimetinib) bei Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom beschränkt sich analog den Leitlinienempfehlungen mit wenigen Ausnahmen – beispielsweise Patienten mit ausgeprägten tumorbedingten Schmerzen – auf das Zweitliniensetting, da auch in direkten Vergleichsstudien mittlerweile gezeigt werden konnte, dass die (kombinierte) Immuntherapie als Erstlinientherapie der zielgerichteten Therapie langfristig überlegen ist.

Auch wenn bei etwa 50 Prozent der mit Ipilimumab+ Nivolumab behandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom eine langfristige Krankheitskontrolle realistisch möglich ist, so bedarf es für die andere Hälfte der Patienten weiterhin neuartiger Therapieoptionen, welche intensiv beforscht werden. Nach einigen Rückschlägen in Form von negativen Phase III-Studien in den letzten Jahren wurden nun im Jahr 2021 erste positive Daten für eine neues Immuntherapiekonzept präsentiert. Die Kombination aus dem PD-1-Antikörper Nivolumab und dem LAG-3-Antikörper Relatlimab konnte gegenüber einer Nivolumab Monotherapie das progressionsfreie Überleben signifikant verbessern (medianes PFS: 10,2 versus 4,6 Monate, hazard ratio: 0,78 (95% CI: 0,64-0,94)). Der Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen dieser unter dem Namen RELATIVITY-047 veröffentlichten Studie betreffend das Gesamtüberleben erreichte in der ersten Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 19,3 Monaten jedoch knapp nicht die statistische Signifikanz ( $p=0,0593$ ). Dennoch ist vor wenigen Wochen (Mitte September 2022) bereits eine regulatorische Zulassung von Nivolumab+Relatlimab in Europa erfolgt.

Zumindest in punkto Verträglichkeit (in der ersten Analyse knapp über 20 Prozent  $\geq$ CTCGrad 3 Nebenwirkungen) dürfte Nivolumab+Relatlimab der etablierten Kombination aus Nivolumab+Ipilimumab überlegen und somit auch für Patienten mit multiplen Vorerkrankungen geeignet sein. Bezüglich Wirksamkeit bleibt zu hoffen, dass diese neue bzw. auch andere zukünftige Kombinations-Immuntherapien den durch Ipilimumab+Nivolumab gesetzten Standard erreichen bzw. im besten Fall sogar übertreffen und somit weiteren Melanompatientinnen und -patienten die Aussicht auf eine langfristige Kontrolle ihrer Erkrankung ermöglichen können. Trotz der soeben skizzierten revolutionären Entwicklungen in der Therapie des inoperablen oder metastasierten Mela-

noms im letzten Jahrzehnt, kommt der vorbeugenden, adjuvanten Therapie, welche die Rezidiventwicklung und somit den Progress in ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium frühzeitig verhindern soll, eine unverändert hohe Bedeutung zu.

### Adjuvante Therapie

Von 1999 bis 2018 war Interferon (IFN) alpha die einzige zugelassene Substanz für die adjuvante Behandlung von Patienten mit vollständig reseziertem Melanom in Europa. Das erste „moderne“ Immuntherapeutikum, welches im adjuvanten Therapiesetting untersucht wurde, war der CTLA-4 Antikörper Ipilimumab, welcher jedoch in der untersuchten hochpreisigen und nebenwirkungsreichen 10 mg/kg-Dosierung lediglich in den USA zugelassen wurde. Unabhängig vom Zulassungsstatus nahm die Bedeutung von Ipilimumab in der adjuvanten Behandlung des Melanoms rapide ab, nachdem ab Ende 2017 die Studienergebnisse zum adjuvanten Einsatz der PD1-Antikörper sowie der BRAF-/MEK-Inhibitorkombination Dabrafenib+Trametinib veröffentlicht wurden.

*Das fortgeschrittene Melanom hat sich von einer Erkrankung mit nahezu unvermeidlich fatalem Ausgang hin zu einer bei nahezu jedem zweiten Patienten chronisch kontrollierbaren Erkrankung gewandelt.*

Im adjuvanten Setting wurden die modernen Therapeutika zunächst bei komplett reseziertem Melanom im Stadium III (Lymphknotenmetastasierung) und Nivolumab auch im Stadium IV (vollständig entfernte Fernmetastasen) untersucht. Das Rezidivrisiko der behandelten Patienten wurde durch eine einjährige adjuvante zielgerichtete Therapie (Dabrafenib+Trametinib, wiederum nur bei BRAF-Mutation) bzw. PD1-Antikörpertherapie (Nivolumab oder Pembrolizumab) verglichen mit Placebo um 44 bis 49 Prozent gesenkt.

Konkret bedeutet dies für die untersuchten Kohorten, dass nach dreijähriger Nachbeobachtung verglichen mit Placebo statt 40 bis 44 Prozent immer noch 59 bis 64 Prozent der Patienten rezidivfrei blieben. Basierend auf diesen Daten werden sowohl Dabrafenib+Trametinib als auch die beiden PD1-Antikörper seit 2018 routinemäßig adjuvant bei komplett reseziertem Stadium III Melanom eingesetzt, bei Stadium IV ist lediglich Nivolumab zugelassen.

Da nicht nur im Tumorstadium III, bei bereits vorhandener Lymphknotenmetastasierung, sondern auch in den Tumorstadien II B und II C (dicke  $>4$  mm Tumordicke und/oder exulzerierte Primärmelanomen ohne Metastasen im Wächterlymphknoten) langfristig ein ca. 40 bis 60-prozentiges Rezidivrisiko besteht, wurde der adjuvante Einsatz der PD1-Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab zuletzt auch

in diesem Tumorstadium untersucht. Die Daten für Pembrolizumab sind bereits veröffentlicht und zeigen eine im Vergleich zum Stadium III zwar etwas schwächere, aber dennoch signifikante Wirksamkeit mit einer hazard-Ratio von 0,64 verglichen mit Placebo, entsprechend einer 36-prozentigen Risikoreduktion das Rezidiv-freie Überleben betreffend. Basierend auf diesen Daten wurde Pembrolizumab nun im Juni des Jahres seitens der EMA für die Indikation komplett reseziertes Melanom Stadium IIB/C als adjuvante Therapie zugelassen und ist auch in Österreich bereits im Einsatz.

Als abschließender Kommentar betreffend die adjuvante Therapiesituation gebietet sich anzumerken, dass der Anteil an potenziell auch ohne adjuvante Therapie „gesunden“ Patienten sich indirekt proportional zum Stadien-spezifischen Rezidivrisiko verhält. Dementsprechend kommt der Patientenaufklärung und -selektion gerade im Stadium II eine noch entscheidendere Rolle zu. Es bleibt zu hoffen, dass innovative Methoden in der Risikostratifizierung, wie beispielsweise Genexpressionsanalysen aus Primärtumoren, in Zukunft dabei helfen werden, die Anzahl „unnötiger“ Therapien und damit verbundene potenzielle Nebenwirkungen und auch Therapiekosten zu minimieren.

## Ausblick

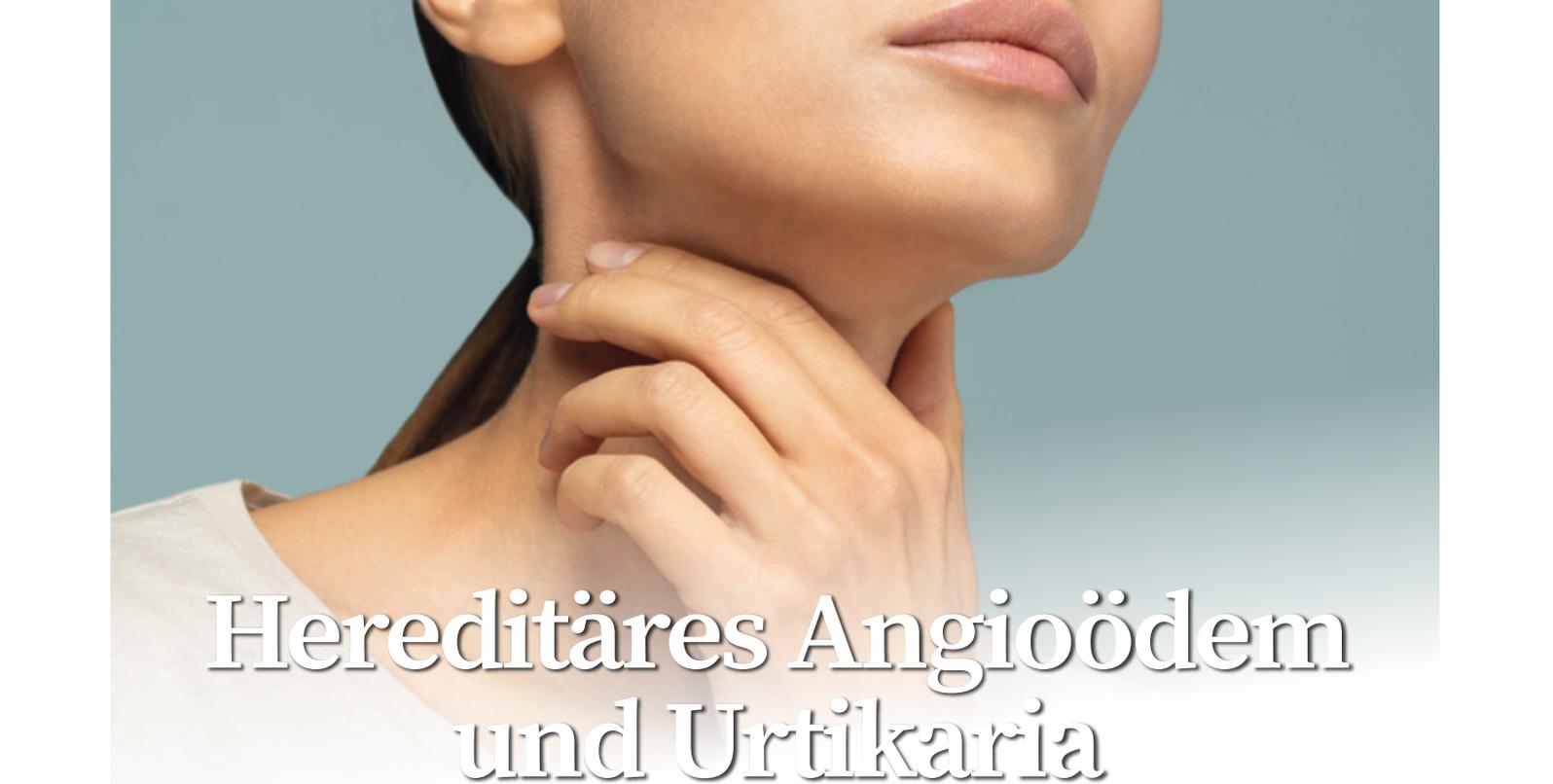
Das fortgeschrittene Melanom hat sich durch die Einführung der Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren im Laufe des letzten Jahrzehnts von einer malignen Tumorerkrankung mit nahezu unvermeidlich fatalem Ausgang hin zu einer bei nahezu jedem zweiten Patienten chronisch kontrollierbaren Erkrankung gewandelt. Der Einsatz der modernen Therapiestrategien beim Melanom ist mittlerweile nicht mehr auf das inoperable bzw. metastasierte Setting beschränkt. Seit 2018 werden die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab auch routinemäßig in der adjuvanten Therapie nach vollständiger Resektion von Lymphknoten- oder Fernmetastasen (AJCC Stadium III bzw. IV) eingesetzt, wodurch das Rezidivrisiko verglichen mit Placebo um etwa 45 Prozent reduziert werden kann.

Eine weitere Verlagerung der adjuvanten PD-1-Antikörper Therapie in niedrigere Tumorstadien (AJCC IIB/C, entsprechend Hochrisiko-Primärtumoren ohne Lymphknotenmetastasierung) ist kürzlich wie beschrieben vonstattengegangen. Es darf davon ausgegangen werden, dass weitere Zulassungen für adjuvante Immun- und auch zielgerichtete Therapien im Stadium II und III mit bekannten und neuartigen (z.B. LAG3) Wirkmechanismen folgen werden. Auch der neoadjuvante Einsatz moderner Therapeutika noch vor Operation von Lymphknoten-Makrometastasen wurde in den letzten Jahren vermehrt untersucht und hat sich als vielversprechend herausgestellt. Auch hier werden nach aktuellem Stand immuntherapeutische Kombinationen (Nivolumab + Ipilimumab oder Relatlimab) aufgrund ihrer besseren Wirksamkeit favorisiert. Größer angelegte kontrollierte Studien (Phase III) sind noch ausständig. ←

*Literatur beim Verfasser*

**Priv. Doz. DDr. Peter Kölblinger, MBA**

*Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Salzburger Landes-  
kliniken / Paracelsus Medizinische Privatuniversität*



# Hereditäres Angioödem und Urtikaria

## ÄHNLICH UND DOCH VERSCHIEDEN

Das Hereditäre Angioödem und die unterschiedlichen Formen der Urtikaria können sich teilweise klinisch ähneln. Die Therapie ist jedoch grundverschieden.

**D**as Hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von etwa 1:50.000. In Österreich leben aktuell etwa 150 Patienten mit dieser potenziell lebensbedrohlichen chronischen Schwellungserkrankung. Lebensbedrohlich deshalb, weil die Schwellungsattacken unvermittelt (ohne Trigger) auftreten können und es bei Affektion der Atem-Schluck-Straße zu einer Verlegung der Atemwege kommen kann mit konsekutivem Erstickungstod. Vor Verfügbarkeit von wirksamen Therapieoptionen kamen 25 bis 30 Prozent der HAE-Patienten durch Erstickten zu Tode.

### Hereditäres Angioödem

Deutlich häufiger kommt es bei HAE-Patienten jedoch zu unregelmäßig wiederkehrenden Schwellungen (Angioödem) an der Haut. Diese treten vor allem an Armen und Beinen, Händen und Füßen sowie im Genitalbereich auf; weniger häufig im Gesichtsbereich. Genauso häufig manifestieren sich die Schwellungen an den Schleimhäuten des Magen-Darm-Trakts, diese führen zu abdominellen Schmerzen, die sich in weiterer Folge bis zu heftigen kolikartigen Schmerzen steigern können sowie zu Erbrechen, Diarrhoe und Aszitesbildung. Unbehandelt dauern die Schwellungsereignisse (vom Beginn der Attacke bis zur Restitutio ad integrum) etwa drei bis fünf Tage an. Es handelt sich bei HAE-assoziierten Schwellungen nie um dauerhafte lokale Schwellungen. Bei rund zwei Drittel der Attacken lässt sich kein Auslöser eruieren. Man weiß jedoch, dass grippale In-

ferkte oder banale Erkältungskrankheiten, aber auch Verletzungen, Zahneingriffe oder ungewohnte, längere Tätigkeiten (langes Sitzen, langes Stehen, vibrierende Tätigkeiten wie beim Rasenmähen) eine Schwellung triggern können.

Die ersten Schwellungen treten bei einem Großteil der HAE-Patienten schon vor dem Erwachsenenalter auf. Etwa 25 Prozent der HAE-Patienten weisen typische Angioödem-Symptome auf, ohne dass es in ihrer Familie weitere Betroffene gibt, und können daher als „de-novo-Mutanten“ eingestuft werden. Die Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur richtigen Diagnosestellung beträgt allerdings mehrere Jahre, in Österreich im Durchschnitt 6,5 Jahre. Grund für diesen langen „Diagnostic Delay“ ist, dass HAE oft mit Erkrankungen aus dem histaminvermittelten Formenkreis, z.B. Allergien, Urtikaria und Unverträglichkeitsreaktionen, verwechselt wird.

Ursächlich für die Schwellungen, die bei manchen Betroffenen wöchentlich, bei anderen monatlich, jährlich oder noch seltener auftreten, ist ein genetisch bedingter Mangel des C1-Inhibitors (C1-INH) durch eine Mutation im SERPING1-Gen. Der C1-INH hat mehrfach eine regulatorische Funktion, unter anderem im Kallikrein-Kinin-System, im Komplementsystem, im Koagulations-System und in der Fibrinolyse; ein Mangel dieses wichtigen Faktors wird jedoch nur im Kallikrein-Kinin-System klinisch auffällig. In diesem System fungiert der C1-INH physiologisch als ‚Bremsse‘ bei der Spaltung von HMWKG (High-Molecular-Weight-

Kininogen) durch Kallikrein. Produkt dieser Reaktion ist das Gewebshormon Bradykinin. HAE-Patienten haben zu wenig oder nicht ausreichend funktionstüchtigen C1-INH, folglich ist das Enzym Kallikrein überaktiv, es kommt zur vermehrten Bradykininbildung und durch Bindung an den B2-Bradykininrezeptor am Endothel in weiterer Folge zur temporären und lokalen Vasodilatation und Steigerung der Gefäßpermeabilität, welche sich klinisch als Schwellung manifestiert. Erwähnenswert ist hier der Konnex zu einem weiteren System, dem Renin-Angiotensin-System (RAS): Bradykinin wird durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) abgebaut. Die Gabe von ACE-Hemmern (und auch AT1-Rezeptorantagonisten) ist bei HAE-Patienten somit kontraindiziert.

Häufiger als das Hereditäre Angioödem ist das ACE-Hemmer (ACEi) induzierte Angioödem. Es tritt bei rund 0,1 bis 0,7 Prozent der Anwender dieser Medikamentenklasse auf. Schwellungen unter AT1-Rezeptorblockern (ARB) sind mit 0,3 Prozent etwas seltener. Im Gegensatz zum HAE treten Schwellungen unter ACE-Hemmern häufiger im Kopf-Hals-Bereich auf. Diese unerwünschte Nebenwirkung wird ebenfalls durch Bradykinin vermittelt. Die genaue Ursache, weswegen es nur bei einem kleinen Teil der Anwender zum Auftreten von Angioödem kommt, ist Gegenstand aktueller Forschung. Eine rezente internationale Studie, an der auch die Hautklinik in Graz beteiligt war, untersuchte, ob bei ACEi/ARB-induzierten Angioödem-Patienten möglicherweise pathogene HAE-Varianten verantwortlich für die Schwellungen sind. Die Ergebnisse der genetischen Untersuchungen der Patienten legen nahe, dass HAE-assoziierte Mutationen bestenfalls eine seltene Ursache für ACEi/ARB-induzierte Angioödem sind.

## Diagnose des HAE

Die Diagnose eines Hereditären Angioödems ist einfach. Diese beginnt mit einer ausführlichen Anamnese: wiederkehrende, drei bis fünf Tage dauernde Schwellungen an den Extremitäten bzw. rezidivierende Bauchschmerzen oft seit der Kindheit/Jugendalter/junges Erwachsenenalter, oftmals positive Familienanamnese, mangelndes Ansprechen auf Antihistaminika und Steroide, keine Quaddeln (!). Außerdem ist die Bestimmung der C1-Inhibitor-Funktion und des C4-Komplementfaktors entscheidend. Beide Parameter sind bei HAE-Typ 1 und 2 erniedrigt, nicht nur in der akuten Schwellungsattacke, sondern dauerhaft. Die Unterscheidung in Typ 1 und Typ 2 erfolgt anhand der Konzentration des C1-INH, hat jedoch keinen Einfluss auf den Schweregrad oder die Therapie. Beim HAE-Typ 1 (85 Prozent) findet man erniedrigte Funktions- und Konzentrationswerte, während beim HAE-Typ 2 (15 Prozent) lediglich die Funktion erniedrigt ist, die C1-INH Konzentration jedoch normal ist oder sogar erhöht sein kann. Eine genetische Abklärung (SERPING1-Gen) ist zumeist nicht notwendig.

In den letzten 20 Jahren wurde in sechs weiteren Genen (Faktor XII, Plasminogen, Kininogen1, Angiopoetin1, Myoferlin, Heparansulfat-6-O-Sulfotransferase 3) Mutationen entdeckt, die pathophysiologisch mit HAE assoziiert sind und sich klinisch wie das klassische Hereditäre Angioödem präsentieren, jedoch mit normalen C1-INH- und C4-Werten einhergehen. Früher wurde diese Form, die nicht durch eine C1-INH Verminderung bedingt war, auch als HAE Typ III bezeichnet. Auch das ACE-Hemmer-induzierte Angioödem lässt sich anhand der Laborwerte nicht nachweisen. (Abb. 1)

Bei erstmaligem Auftreten von rezidivierenden Schwellungen im fortgeschrittenen Erwachsenenalter und erniedrigten C1-INH-Werten sollte differentialdiagnostisch eine lymphoproliferative Erkrankung mit Autoantikörperbildung gegen den C1-INH ausgeschlossen werden.

Ist die Diagnose eines Hereditären Angioödems bestätigt, gilt es die passende Therapie für den Patienten zu finden. War in den letzten Jahrzehnten die Prophylaxe mit dem attenuierten Androgen Danazol - mangels wirklicher Alternativen - Standard, so ist heutzutage diese Therapieoption aufgrund der potenziellen Nebenwirkung bei Langzeitgabe nicht mehr zeitgemäß. Aktuell stehen zur Akuttherapie intravenös (i.v.) zu verabreichende (rekombinante) C1-INH Konzentrate und der subkutan (s.c.) zu applizierende Bradykininrezeptorantagonist Icatibant zur Verfügung. In den letzten Jahren ist die Langzeitprophylaxe, sprich das vollständige Unterdrücken von Schwellungsattacken, zunehmend in den Vordergrund der Behandlung gerückt. Hierfür sind neben den aus Humanplasma gewonnenen C1-INH-Präparaten (i.v. als auch s.c.) auch Lanadelumab (s.c.), ein monoklonaler Antikörper gegen Kallikrein zugelassen und seit 2021 auch der einmal täglich oral einzunehmende Kallikrein-Inhibitor Berotralstat, ein small molecule zur Attackenprävention.

## Neue Therapien für das HAE

Menschen mit HAE und anderen seltenen und belastenden Krankheiten haben in den letzten beiden Jahrzehnten in hohem Maße von der Entwicklung von Therapien profitiert, die durch die Orphan-Drug-Politik der USA, der EU und Japan erst wirtschaftlich möglich wurden. Ziel der Orphan-Drug-Politik war und ist die Förderung der Entwicklung von sicheren und wirksamen Therapien für seltene Krankheiten. In der EU und ihren Mitgliedstaaten gibt es Forschungsanreize, für die Genehmigung des Zulassungsantrags werden Gebühren erlassen, und es wird eine 10-jährige Marktexklusivität gewährt. Obwohl die Kosten pro Patient für die Behandlung einer seltenen Krankheit oft hoch sind, ist die Annahme, dass die Kosten für die Behandlung seltener Krankheiten insgesamt einen übermäßigen Einfluss auf die gesamten Arzneimittelausgaben und die Kosten des Gesundheitswesens haben, unzutreffend. Analysen in →

## Hereditäres Angioödem und Urtikaria

→ den USA und der EU haben gezeigt, dass dieser Einfluss minimal ist und der acht- bis zehnpromzentigen Prävalenz dieser Krankheiten in der Bevölkerung entspricht.

Trotz der überschaubaren Anzahl an HAE-Patienten (weltweit etwa 200.000) und der bereits zur Verfügung stehenden Therapeutika darf gespannt auf die Wirkstoffe in der Pipeline der Pharmaindustrie geblickt werden. So findet sich mit Garadacimab ein Faktor XIIa-Antikörper zur Prophylaxe von HAE-Attacken in klinischen Studien, oder mit PHA-022121 ein oraler Bradykininrezeptorantagonisten zur Akutbehandlung einer Attacke. Die Wirksubstanz NTLA-2002 ist ein einmalig systemisch zu verabreichender, auf CRISPR/Cas9 basierender therapeutischer Kandidat zur Inaktivierung des Zielgens Kallikrein B1 (KLKB1), um die Plasmakallikrein-Aktivität dauerhaft zu reduzieren und so HAE-Anfälle zu verhindern. Frühe klinische Studien laufen. Ebenfalls auf Genebene wirkt Donidalorsen, ein Antisense-Molekül, das die Produktion von Präkallikrein verringern soll. Weitere Wirkstoffkandidaten wie STAR-0215, OTL-105 oder KVD900 zielen als monoklonaler Antikörper, als hämatopoetische ex-vivo Stammzelltherapie bzw. als small molecule ebenfalls darauf ab, Angioödem-Attacken zu behandeln bzw. zu verhindern.

### Akute und chronische Urtikaria

Angioödeme können auch bei einer weitaus häufigeren Erkrankung auftreten, der Urtikaria. Die Urtikaria ist definiert als eine Erkrankung, die durch die Entwicklung von Quaddeln, Angioödemem oder beidem gekennzeichnet ist. Es gilt die akute Urtikaria, deren Symptome weniger als sechs Wochen andauern, von der chronischen Form zu unterscheiden. Die akute Variante, mit einer Lebenszeitprävalenz von zwanzig Prozent, wird sehr häufig durch Infekte, aber auch Nahrungsmittel oder Medikamente ausgelöst, meist lässt sich jedoch kein Auslöser finden. Die Symptome bei der aku-

ten Urtikaria sind selbstlimitierend und sistieren innerhalb weniger Wochen. Hingegen ist die chronische spontane Urtikaria (csU) 10 bis 100 mal seltener und es kommt über einen Zeitraum von mehr als sechs Wochen zu rezidivierenden urtikariellen und/oder angioödematösen Hautveränderungen. Klinisch zeigen sich Quaddeln, die einige Minuten bis etwa 24 Stunden bestehen und stark jucken, aber auch mit einem brennenden Gefühl einhergehen können. Bei etwa fünfzig Prozent der Urtikaria-Patienten kommt es zusätzlich zum Auftreten von Angioödemem, welche bis zu 72 Stunden sistieren können.

Grundsätzlich unterscheidet man bei der chronischen Urtikaria weiter in die Subtypen chronisch spontane Urtikaria (csU) und chronisch induzierbare Urtikaria (CIndU).

Bei erster treten die Symptome ohne spezifischen Auslöser -also spontan- auf, bei der induzierbaren Form kommt es durch patientenspezifische Trigger wie Wärme, Kälte, Licht, Druck, mechanische Irritation oder Erhöhung der Körpertemperatur zu urtikariellen Hauterscheinungen.

Ergibt sich der Verdacht für das Vorliegen einer chronisch induzierbaren Urtikaria kann mittels Provokationstestung die Diagnose bestätigt werden. Bei der chronisch spontanen Urtikaria ist eine Basisdiagnostik mit Blutbild und Entzündungswerten, Gesamt-IgE und Schilddrüsen-Antikörper hilfreich. Pathophysiologisch wird eine autoimmune Genese diskutiert. Es zeigen sich in bis zu zwei Drittel der csU-Patienten Auto-IgE-Antikörper (z.B. Thyroperoxidase-AK). Die Behandlung (oft unentdeckter) chronischer Infekte, eine pseudoallergenarme Diät, aber auch Stressreduktion können krankheitsmodulierend wirken.

Das Behandlungsziel aller Urtikariaunterformen ist die vollständige Beschwerdefreiheit durch erstens Beseitigung oder

Tab. 1: Angioödeme - HAE - Diagnostik

	C1-INH-HAE Typ I	C1-INH-HAE Typ II	nC1-INH-HAE ("Typ III")* HAE-UNK	AAE-C1-INH	ACEi-AE
<b>C1-Inh (f)</b>	niedrig	niedrig	normal	niedrig	normal
<b>C1-Inh (c)</b>	niedrig	normal/erhöht	normal	niedrig	normal
<b>C4 (c)</b>	niedrig	niedrig	normal	niedrig	normal
<b>C1q</b>	normal	normal	normal	niedrig/normal	normal

\*HAE-FXII, HAE-PLG, HAE-KNG1, HAE-ANGPT1, HAE-MYOF, HAE-HS6ST3 (nur molekularbiologisch diagnostizierbar)

AAE-C1-INH, Acquired Angioödem mit erniedrigtem C1-Inhibitor; ACEi-AE, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Angioödem; C1-INH (f), C1-Inhibitor (Funktion); C1-INH (c), C1-Inhibitor (Konzentration); C4(c), Konzentration von Komplementfaktor 4; nC1-INH-HAE, HAE (Hereditäres Angioödem) mit normwertigen C1-INH-Werten; HAE-UNK (HAE aufgrund unbekannter Mutation); C1q, C1q Komplementfaktor; C1-INH-HAE, hereditäres Angioödem aufgrund eines C1-Inhibitor-Mangels (durch SERPING1-Mutation); HAE-FXII, HAE durch Mutation im Faktor XII-Gen; HAE-PLG, HAE durch Mutation im Plasminogen-Gen; HAE-KNG1, HAE durch Mutation im Kininogen1-Gen; HAE-ANGPT1, HAE durch Mutation im Angiopoietin1-Gen; HAE-MYOF, HAE durch Mutation im Myoferlin-Gen; HAE-HS6ST3, HAE durch Mutation im Herpan-Sulfat-6-O-Sulfotransferase-3-Gen

Meiden möglicher Auslöser und zweitens die symptomatische medikamentöse Therapie.

Therapeutisch werden H1-Antihistaminika der zweiten Generation eingesetzt. Bei ausgeprägter Symptomatik kann auch eine kurzfristige systemische Glukokortikoidgabe hilfreich sein.

Die chronische Urtikaria wird immer auf gleiche Weise therapiert, unabhängig davon ob Quaddeln, Angioödeme oder beides auftreten. Die Therapie der CIndU erfolgt analog zu der Therapie der csU. Begonnen wird mit einem H1-Antihistaminikum in Standarddosierung, welches bei weiter bestehenden Beschwerden bis zur vierfachen Tagesdosis gesteigert werden kann. Rezente Studien haben gezeigt, dass 39 Prozent der csU-Patienten auf Antihistaminika in Standarddosierung ein gutes Ansprechen berichten. Bei denjenigen, die unter der Standarddosierung noch keine ausreichende Symptomkontrolle erreichen konnten, wurde durch Höherdosierung (bis 4x Tagesdosis) in 63 Prozent der Fälle Symptomkontrolle erreicht. Wenn es unter dieser Therapie nach zwei bis vier Wochen zu keiner adäquaten Krankheitskontrolle kommt (Evaluierung evt. mittels PROMs [Patient reported outcome measures]) empfehlen die aktuellen Guidelines als nächsten Schritt Omalizumab, einen Anti-IgE-AK, welcher die Konzentration an zirkulierendem IgE senkt und zur Herunterregulierung von IgE-Rezeptoren auf Mastzellen und basophilen Granulozyten führt. Omalizumab ist als add-on Therapie zu Antihistaminika vorgesehen. Auch hier gilt es erneut den Therapieerfolg zu evaluieren und gegebenenfalls die Omalizumab-Dosis zu steigern und/oder das Intervall zu verkürzen. Bei 80 Prozent kommt es unter Omalizumab zur Symptomkontrolle, bei einem kleinen Teil der Urtikariapatienten ist jedoch mangels Therapieerfolg eine weitere Therapieeskalation mit Cyclosporin A der nächste therapeutische Schritt. (Abb. 1)

Ähnlich wie beim Hereditären Angioödem ist auch im Bereich der Urtikaria die Forschungstätigkeit sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der pharmazeutischen Industrie aktuell sehr rege. Diverse Wirksubstanzen - teils bereits mit Marktzulassung für andere Indikationen - sind in klinischer Erprobung. Gab es bis 2014 nur Antihistaminika zur Behandlung der chronischen Urtikaria, war die damalige Zulassungserweiterung vom Omalizumab ein Meilenstein in der Behandlung von Urtikariapatienten. Mittlerweile finden sich next-generation anti-IgE mAbs, Anti-Cytokin-AK, Anti-Rezeptor-Antikörper und small molecules in der Forschungspipeline. Remibrutinib, Rilzabrutinib und Fenebrutinib sind selektive Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren und werden in Studien zur Behandlung der chronisch spontanen Urtikaria untersucht, wobei die Entwicklung von Remibrutinib momentan am weitesten fortgeschritten ist. Mit Dupilumab, Tezepelumab, Mepolizumab, Benralizumab oder CDX-0159 sind weitere Substan-

#### H1-Antihistaminikum in Standarddosierung BEI BEDARF: Dosissteigerung (auf bis zu 4x Tagesdosis)



wenn auch unter erhöhter Dosis keine Krankheitskontrolle nach 2-4 Wochen eintritt; bzw. früher, wenn Symptome intolerabel

#### Omalizumab + H1-Antihistaminikum Bei Bedarf: Dosissteigerung / Intervallverkürzung



wenn auch darunter keine Krankheitskontrolle innerhalb von 6 Monaten eintritt; bzw. früher, wenn Symptome intolerabel

#### Ciclosporin + H1-Antihistaminikum

- a Omalizumab und Ciclosporin nur für CU
- b 300 mg alle 4 Wochen
- c bis zu 600 mg alle 2 Wochen
- d bis zu 5 mg/kg KG

**Abb. 1:** Empfohlener Behandlungsalgorithmus für Urtikaria. CU: chronische Urtikaria; Erstlinientherapie mit H1-Antihistaminika der 2. Generation. Zweitlinientherapie mit Omalizumab als Zusatz zu H1-Antihistaminika der 2. Generation. Drittlinientherapie mit Ciclosporin als Zusatztherapie. Kurzzeitbehandlung auch mit Kortikosteroiden (nur für Kurzzeittherapie), gute Wirksamkeit während der Einnahme, aber nicht für die Langzeittherapie geeignet. adaptiert nach Zuberbier et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2021 Sep 18. doi: 10.1111/all.15090.

zen mit unterschiedlichen Angriffspunkten in klinischen Studien.

Bei beiden Erkrankungen, der chronischen Urtikaria und dem Hereditären Angioödem, ist es, wie erwähnt, in den letzten zehn bis 15 Jahren zu einer wesentlichen Verbesserung hinsichtlich der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen gekommen. Nichtsdestotrotz bedarf es einer steten Evaluierung des Krankheitsverlaufes und gegebenenfalls Therapieadaptierung, um den oft massiv eingeschränkten Alltag, die Lebensqualität und die Lebensführung der Betroffenen und ihrer Angehörigen zu verbessern bzw. zu normalisieren. ←

#### Literatur beim Verfasser

vom Verfasser wird kein Anspruch auf Vollständigkeit in der Nennung aller Produkte und Forschungsfelder erhoben.

#### Ass. Dr. Clemens Schöffl

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie,  
Medizinische Universität Graz



# Moderne Wundversorgung

TECHNOLOGISCHE UND  
MEDIZINISCHE ASPEKTE

Paradigma der Wundbehandlung: Bekämpfung der Organ-assoziierten  
Ursache geht immer vor entsprechender Lokaltherapie

**A**nfang der 60er Jahre begann man durch die Forschungsarbeiten von G. Winter, chronische und sekundär heilende Wunden feucht zu verbinden. Durch Versuche an Schweinehaut kam man zur Erkenntnis, dass Wunden mit einem Gewebeschaden bis zur Dermis durch den Erhalt an Feuchtigkeit schneller zur Abheilung gelangen. Durch diverse Entwicklungen von entsprechenden Verbandstoffen konnte dies praktikabel umgesetzt werden. Bis zum heutigen Tag werden immer neue Verbandstoffe entwickelt, um das richtige Wundmilieu zu erreichen. Das bedeutet, Verbandstoffe haben die Eigenschaft, Exsudat auf der Wunde zu belassen, zu viel Exsudat im Verband zu speichern und abzdunsten. Auch apparative Methoden und physikalische Maßnahmen finden immer mehr Zuspruch in der Lokaltherapie von chronischen Wunden.

## Historie

Anfangs wurden Hydrokolloide entwickelt, welche wenig Exsudat binden können und wenig Wasserdampf abdunsten. Dadurch entsteht ein saures Milieu, die Mikroorganismen sind inaktiver und Fibroblasten werden angeregt, ins

Wundgebiet einzuwandern. Bei einer größeren Exsudatmenge ergibt sich das Problem eines Exsudatstaus, was zur Mazeration der Wundumgebung führt. Um dem entgegen zu wirken, wurden Hydrofasern entwickelt. Eine davon ist Carboxymethylcellulose, die das Exsudat in die vertikale Richtung aufsaugt und somit den Wundrand schützt.

Für Wunden mit kaum oder zu wenig Exsudat wurden Hydrogele aufgebracht, die hauptsächlich aus Wasser und Bindemittel bestehen. In späterer Folge wurden Alginat entwickelt, also Verbandstoffe, die aus Bestandteilen der Braunalge und Zellulose bestehen. Durch den Ionenaustausch der Alginsäuren und Calcium mit dem im Wundexsudat enthaltenen Natrium kommt es zu einer Quellwirkung. Die Fibrinbeläge werden aufgeweicht und können so entfernt werden.

Nach und nach kamen auch verschiedene Enzyme zum Einsatz, welche mehrmals am Tag aufgebracht werden mussten, was sich aber mit der Tragedauer der Verbandstoffe, die zwei oder mehrere Tage sein sollte, widersprach. So entstand zunehmend eine größere Menge an Spezialverbänden, welche von den Therapeuten erstmals zwingend

verlangten, die ganze Bandbreite der speziellen Produkteigenschaften zu kennen, und sie dementsprechend, also indikationsgemäß, einzusetzen.

## Entwicklung zur heutigen Wundversorgung

### Verbände – medizin-technische Maßnahmen-Konzepte

In den 90er Jahren, mit zunehmendem Wissen zur Pathophysiologie der chronischen Wunde, wurden Kollagenverbände entwickelt, welche die Gewebe abbauenden Enzyme und Proteasen binden und so den Gewebeaufbau beschleunigen. Auch Hautersatzprodukte waren ein Hoffnungsträger für eine schnelle Abheilung chronischer Wunden, haben sich aber bis heute nicht als Routinebehandlung durchgesetzt.

Eine Revolution in der Lokalthherapie brachte Mitte der 90er Jahre die Unterdrucktherapie. Anfangs wurde der Unterdruck mittels Redonflaschen erzeugt, in späterer Folge wurden immer technologisch hochwertigere Geräte entwickelt, um einen kontrollierten Unterdruck zu erlangen.

In den 90er Jahren wurde zunehmend der Fokus auf die Vorgänge der Wundheilung selbst gelegt. So entstanden Konzepte wie TIME und in weiterer Folge MOIST. Ihre wichtigste Aufgabe ist es, die Wunde in einer einheitlichen Sprache zu beurteilen und auf diese Weise, je nach beurteilter Wundphase, die richtigen aktiven Lokaltherapeutika auszuwählen. Diese Konzepte ersetzen aber nicht die Erfahrung des Behandlers, da sie letztendlich nur die generelle Richtung der notwendigen Behandlungsaspekte vorgeben.

#### Beim TIME Konzept sind folgende Punkte zu beachten:

- T – Tissue (Gewebe/Wundgrund)
- I – Infection/Inflammation (Infektion/Entzündung)
- M – Moisture (Wundflüssigkeit)
- E – Edge (Wundrand/Wundumgebung)

#### Das MOIST Konzept unterscheidet in:

- M – Moisture balance (Exsudatmanagement)
- O – Oxygen balance (Sauerstoffzufuhr)
- I – Infection control (Infektionskontrolle)
- S – Support (Unterstützung der Wundheilung)
- T – Tissue management (Gewebemanagement)

Sowohl bei TIME wie bei MOIST erlangte die Reinigung bei der Versorgung chronischer Wunden eine zentrale Bedeu-

tung und wurde so auch zu einem wichtigen Forschungsgebiet mit immer neuen Erkenntnissen. Wurde anfangs mit NaCl oder Ringerlösung gereinigt, so gibt es heute klare Richtlinien und Anforderungen an ein Wundreinigungsmittel: Wundspüllösungen werden durch ihre positiven Eigenschaften auf die Wundreinigung und Wundphysiologie den neutralen Mitteln vorgezogen.

Auch beim Einsatz von Antiseptika gibt es klare Regeln: „Nur bei Infektion und nur so lange wie nötig“. Bevorzugt werden auch hier Schleimhautantiseptika vom Typ Octenidin in Kombination mit Phenoxyethanol. PVP-Jodhaltige Antiseptika gelangen immer mehr in den Hintergrund, obwohl sie durchaus in bestimmten Fällen ihre Daseinsberechtigung haben. Zur Reinigung von belegten Wunden und auch der Wundumgebung wurden spezielle Pads entwickelt, die durch ihre Faserstruktur bereits eingewanderte Epithelzellen schonen und nur die Beläge entfernen.

Vor jedem Verbandswechsel hat sich auch die sogenannte Nass/Trockenphase etabliert, bei der die Reinigungsmittel durch die dadurch gegebene Einwirkzeit ihr ganzes Wirkspektrum entfalten können und dabei durch physikalische Prozesse die Fibrinbeläge leichter gelöst werden können. Daneben wurden zur Wundreinigung Geräte entwickelt, welche mit Wasserstrahlhochdruck oder Ultraschall die Wundreinigung mechanisch beschleunigen.

## Lokalthherapie chronischer Wunden heute

In den letzten zehn Jahren wurde immer mehr Wert auf die Ursachenbehebung und die Einbindung der Patienten in die Therapie gelegt. Häufige Verbandswechsel werden vermieden und somit eine Wundruhe sichergestellt.

Insbesondere bei der Wundreinigung kam es zu wesentlichen Neuerungen. So wurden die neutralen Reinigungslösungen von den Wundspüllösungen verdrängt. Wo anfänglich polyhexanidhaltige Lösungen den Vorzug hatten, werden jetzt hypochlore Sauerstofflösungen bevorzugt, da sie keine Wundheilungsstörung verursachen und bei korrekter Einwirkzeit antimikrobiell und antientzündlich sind. Zudem sind sie auch geruchsbindend, was gerade bei palliativen Wunden von Vorteil ist.

Bei den Wundaufgaben wird auch nach Exsudationsmenge und Fibrinverhalten unterschieden. Bei wenig Exsudat →

*In den letzten Jahren wurde immer mehr Wert auf die Ursachenbehebung und die Einbindung der Patienten in die Therapie gelegt.*

→ werden Folien oder Hydrokolloide verwendet, mit steigender Exsudatmenge werden Schaumstoffe und Superabsorber bevorzugt. Alginat und Hydrofasern haben nach wie vor ihre Einsatzberechtigung zum Lösen von Belägen oder zum Wundrandschutz.

Bei infizierten Wunden gilt der Grundsatz, lokale Infektion wird lokal und systemische Infektion wird systemisch und lokal therapiert. Gerade bei infizierten Wunden stellen sich Silberverbände in den Vordergrund, welche aktiv Silberionen an die Wunde abgeben und so die Mikroorganismen reduzieren. Von der lokalen Antibiotikagabe wird auf Grund von Sensibilisierungen und Resistenzbildung Abstand genommen. Bei tieferen Wunden wird für das Exsudatmanagement die Unterdrucktherapie bevorzugt, welche mittlerweile auch als kanisterloses System, zur ambulanten Behandlung, Anwendung findet.

*Auch die technischen Möglichkeiten haben in den letzten Jahren zugenommen:*

Entwicklungen in der Photomodulation mittels Low Level Laser oder kaltes gepulstes Licht in verschiedenen Frequenzen sind auf dem Vormarsch. Diese spezielle Art von Licht sollte die Zellen aktivieren und anregen, um die Wundheilung zu beschleunigen.

In den letzten sieben Jahren ist eine starke Zunahme der Lokalthherapie mit kaltem atmosphärischem Plasma zu beobachten. Dabei wird einem Gas entsprechend Energie zugeführt und in verschiedenen Applikationsformen auf die Wunde aufgetragen. So werden Mikroorganismen zerstört und durch elektrische Spannungsfelder die Fibroblasten angeregt, ins Wundgebiet einzuwandern.

Basierend auf der mittlerweile massive Zunahme an aktiven Wundtherapeutika sind die genaue Kenntnis ihrer Eigenschaften und Indikationsstellungen von enormer Wichtigkeit. Diese Kenntnis muss durch eine breite Basisausbildung mit kontinuierlicher Fortbildung gesichert werden.

*Als roter Faden gilt:*

- Zuerst Diagnosestellung und Beseitigen der direkten organischen Ursachen
- Wundreinigung
- Wundbettvorbereitung
- phasengerechte Verbandstoffauswahl

Neben der Lokalthherapie spielt auch die Ernährung eine zunehmende Rolle in der Behandlung chronischer Wunden.

Von den Wundheilungsgesellschaften (z.B. WundD-A-CH) werden Algorithmen und Leitlinien vorgegeben, um die

standardisierte Lokalthherapie bzw. die notwendigen Ernährungsmaßnahmen zu vereinfachen und zu vereinheitlichen.

Nach der initial rein ärztlichen Tätigkeit der Wundbehandlung, rückte Anfang der 90er Jahre zunehmend die Pflege in den Fokus der Behandlung. Dementsprechend entstanden für die Pflege verschiedene spezielle Ausbildungen, welche im englischsprachigen Raum bis zum PhD Studium gehen. Seit 2017 gibt es nun auch eine spezifische, durch die UEMS approbierte, europäische Ausbildung für Ärzte (European Fellows in Wound Healing).

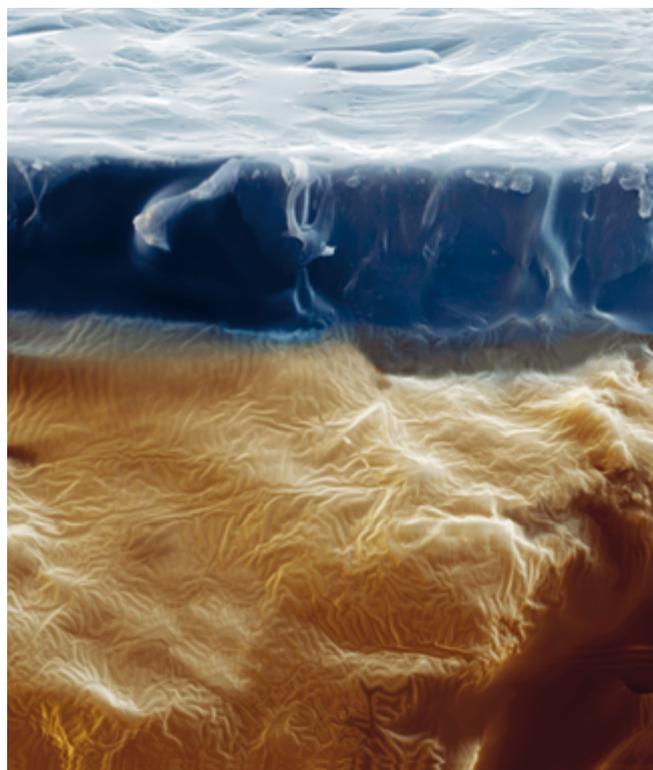
Nur das gelebte interdisziplinäre und interprofessionelle Netzwerk unter aktiver Einbindung unterschiedlicher ärztlicher Fachrichtungen und der speziell ausgebildeten Pflege, zusammen mit der Aufklärung und Adhärenz der Patienten führen zum langfristigen Erfolg der Behandlung chronischer Wunden! ←

*Prim. Univ. Prof. Dr. Robert Strohal*

*Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Akademisches Lehr- und Schwerpunktspital Feldkirch*

*DGKP Gilbert Hämmerle*

*Akademisch. zertifizierter Wundmanager, Wundambulanz Akademisches Lehrkrankenhaus Bregenz*



Farbige rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (SEM) eines Hydrokolloid-Wundverbands.

© Science Photo Library/Eye of Science



# Orphan diseases

## IN DER DERMATOLOGIE

Zahlreiche seltene Krankheiten zeigen dermatologische Manifestationen, enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist für die Behandlung notwendig.

### Was sind Orphan diseases und welche Versorgungsstrukturen gibt es?

Der Begriff Orphan diseases steht für vernachlässigte Krankheiten, für die es keine Therapie gibt. Das englische Wort Orphan bedeutet ins Deutsche übersetzt „Waise“ und diese Wortwahl beinhaltet, dass wenig wissenschaftliche Aktivität und wenig therapeutische Entwicklung für eine gegebene Krankheit vorhanden ist (oftmals aufgrund ihrer Seltenheit bzw. aus ökonomischen Gründen). 8.000 seltene Krankheiten (mit einer Häufigkeit  $\leq 1:2.000$ ), sind bekannt. 6-8 Prozent der Bevölkerung sind betroffen. Das sind in Österreich etwa 400.000 Personen. Zahlreiche Seltene Krankheiten zeigen dermatologische Manifestationen. Orphan diseases mit Erbkomponente werden als Genodermatosen bezeichnet. Weltweit sind schätzungsweise ca. 100 Millionen Patienten von diagnostischen dermatologischen Orphan diseases betroffen. Durch verbesserte Technologien werden immer mehr Mutationen/Krankheiten beschrieben. Dazu gehören klassische Genodermatosen wie die Epidermolysis bullosa, aber auch seltene Karzinome, Hautlymphome, autoimmun-blasenbildende Dermatosen und Vaskulitiden. Diese Krankheiten betreffen aber neben

der Haut nicht selten auch andere Organsysteme. Sie benötigen eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und Netzwerkstrukturen. Erstkontakte und Vorort-Versorgung erfolgen bei der Allgemeinärzt:in und bei der Fachärzt:in. Eine besondere Informations-, Kontakt- und Unterstützungs-Rolle spielen die Selbsthilfegruppen (prorare-austria.org). In Österreich gibt es für dermatologische Orphan diseases in jedem Bundesland Fachabteilungen für Haut- und Geschlechtskrankheiten, die über das Netzwerk der Arbeitsgruppe für Genetik und Regenerative Medizin der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV) miteinander verbunden sind. (ÖGDV - Arbeitsgruppe für Genetik und regenerative Medizin (oegdv.at)) Hier erfolgt die kompetente Abklärung bei Verdacht auf eine Orphan disease. Zur interdisziplinären Vernetzung gibt es in mehreren österreichischen Spitälern sogenannte Zentren Seltener Krankheiten, in denen der Austausch der Expertise innerhalb verschiedener Fachdisziplinen gebündelt wird. Dem Nationalen Aktionsplan für Seltene Erkrankungen (NAP.se) folgend wird derzeit die Expertise in Zentren und Clustern landesweit organisiert (Abb. 1). Auf europäischer Ebene dient das European Reference Network (ERN-)SKIN der internationalen Koordination der →

→ Aktivitäten. Den Netzwerken sowohl auf regionaler als auch auf nationaler und internationaler Ebene gehören auch die Patienten-Organisationen und verschiedene Berufsgruppen an. Der Netzwerkgedanke und die Abstimmung zwischen den verschiedenen Ebenen kommt immer zum Tragen. Zu den Netzwerk-Aufgaben gehören unter anderem die Erarbeitung von Aufklärungsmaterialien, Leitlinien und die Bündelung von Forschungsinitiativen. Für die notwendigen Versorgungsstrukturen ist die Ausbildung und Rekrutierung von Nachwuchspersonal sehr wichtig.

## Diagnostik

Noch kommt es vor, dass Patienten mit Orphan diseases jahrelang durch die Institutionen des Gesundheitssystems irren, bis sie die richtige Diagnose erhalten und/oder eine wirksame Therapie verfügbar wird. Von der EU ausgehend gibt es in den Regierungen vieler europäischer Länder Anstrengungen, die Situation zu verbessern. Zur Diagnostik sind spezialisierte, aufwendige und teure Testverfahren notwendig, die nur an wenigen Orten zur Verfügung stehen. Die Entscheidung darüber, welcher Test zu einer Diagnose führen kann, erfordert Erfahrung an größeren Patienten-Kollektiven. Deshalb werden in Österreich gemäß dem NAP.se einzelne klinische und diagnostische Labore evaluiert, die besondere Erfahrung und Aktivität auf dem Gebiet der dermatologischen Orphan diseases aufweisen. Wenn durch die richtigen Tests in erfahrenen Zentren eine präzise Diagnose gestellt werden kann, dann müssen Wege gesucht werden, wie das Wissen um die Diagnose für die Patienten und den Krankheitsverlauf am besten umgesetzt werden kann. Die Diagnosestellung hat unmittelbare Konsequenzen, es muss eine ärztliche und genetische Beratung folgen und (soweit möglich) die Zuführung zu (oftmals komplexen und individuellen) Therapien.

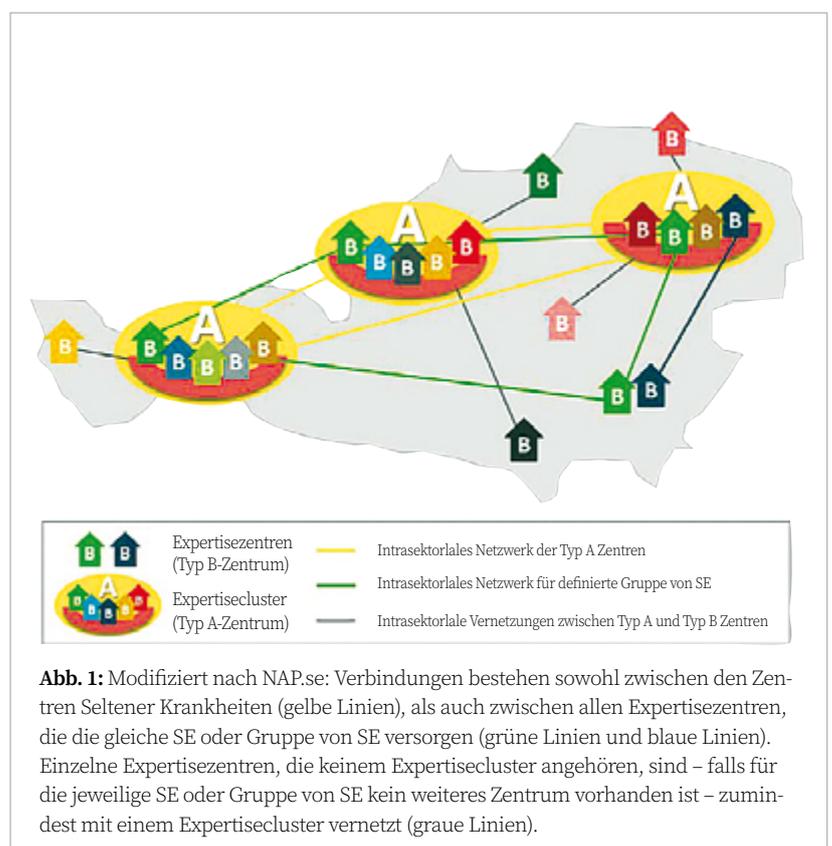
## Undiagnostizierte Patienten

Obwohl immer mehr Orphan diseases ursächlich aufgeklärt werden können, gibt es eine Gruppe von Patienten, bei denen keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann. Hierfür werden in vielen Ländern, so auch in Österreich, sogenannte Undiagnosed Disease Programme aufgebaut, die üblicherweise mit den nationalen Expertisezentren für Seltene Krankheiten eng zusammenarbeiten. Das Ziel ist, die oft langen Latenzzeiten bis zur Diagnose zu verkürzen, bislang ungeklärte Krankheitsbilder einer eindeutigen Diagnose zuzuführen. Auch hierfür sind Netzwerkstrukturen von großer Bedeutung („solving medical mysteries through team science“).

## Klassifikation von Genodermatosen

Aus der Gruppe der Orphan diseases in der Dermatologie lassen sich nach den dominierenden Symptomen Entitäten gruppieren (Blasen, Schuppen = Ichthyosen, Pigmentveränderungen etc.). Zahlreiche Genodermatosen können genetisch geklärt werden und sind in Orphanet und der Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) Datenbank angeführt. Jedoch ist die Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp oft komplex. Sowohl können Mutationen in einem Gen verschiedene Entitäten verursachen, als auch können Mutationen in verschiedenen Genen ähnliche Phänotypen hervorrufen, sodass die symptom-orientierte Klassifikation ihre Schwächen aufweist. Deshalb geht man zunehmend dazu über, weniger nach Symptomen, sondern mehr nach den ursächlichen Moleküldefekten bzw. nach Pathomechanismen zu klassifizieren (zum Beispiel Keratopathien, RASopathien) (Tab. 1).

Wenn nicht Mutationen einzelner Nukleotide der DNA, sondern benachbart liegende chromosomale Deletionen vorliegen, dann sind mehrere Gene auf den Chromosomen betroffen, was sich oftmals klinisch als Syndrom manifestiert. Ein Beispiel wäre die chromosomale Ichthyose, die z.B. mit Entwicklungsstörungen der Hoden oder fehlendem Geruchssinn einhergehen kann. Post-zygotische Mutationen führen zu Mosaizismen, welche sowohl autosomal als →



Tab. 1: Selektierte dermatologische Orphan diseases klassifiziert nach ihrer molekularen Ätiologie/Pathogenese

Molekül/Pathogenese	Ausgewählte Beispiele für Entitäten
Keratinopathien	Epidermolysis bullosa, Epidermolytische Ichthyosen, Palmoplantares Keratoderm, Pachyonychia congenita, Dowling-Degos, Naegeli-Franceschetti-Jadassohn Syndrom
Cornified Envelope	Ichthyosis vulgaris, Loricrin Keratoderm
Lipid Metabolismus	Diverse Ichthyosen (u.a. chromosomale Ichthyose)
Transglutaminase Defizienzen	Lamelläre Ichthyose, Akrales Peeling Skin Syndrom
Proteasen/Proteasom Abnormalitäten	Dermatosparaxis, hereditäres Angioödem, Familiäre Hidradenitis suppurativa, diverse Ichthyosen (u.a. Netherton-Syndrom, Keratoderm)
Desmosomendefekte	Peeling Skin Syndrom, SAM-Syndrom, Keratoderm+Haar+cardiale Syndrome (u.a. Naxos, Carvajal Syndrom)
Connexin/Gap Junction Abnormalitäten	Clouston Syndrom, Ichthyosen (Erythrokeratoderma variabilis, KID-Syndrom), ILVEN, Keratoderm + Innenohrschwerhörigkeit (Vohwinkel)
Andere Zell-Zell Adhäsionsdefekte	Syndromale Ichthyosen, Ektodermale Dysplasien
Interaktion Keratinozyten – Extrazellulärmatrix (ECM)	Epidermolysis bullosa, Kindler-Syndrom
Andere Extrazellulärmatrix (ECM) Abnormalitäten	Cutis laxa, Ehlers-Danlos, Lipiodproteinose, Marfan Syndrom, Stiff Skin Syndrom
ATP-Binding cassette (ABC) Transportdefekte	Ichthyosen (u.a. Harlequin), Pseudoxanthoma elasticum
Kalziumpumpen Abnormalitäten	M. Darier, M. Hailey-Hailey
Andere Transportmolekül-Defekte	Akrodermatitis enteropathica (Zink), Hämochromatose, Hartnup Krankheit, Okulokutaner Albinismus
Kollagenabnormalitäten	Dystrophe Epidermolysis bullosa, Ehlers-Danlos Syndrom
Defekte der Kernmembran	Buschke-Ollendorff Syndrom, Hutchinson-Gilford Progerie, Restriktive Dermopathie
Defekte in Pysin/NOD	Autoinflammatorische Syndrome (u.a. Muckel-Wells, PAPA Syndrom)
Interferonopathien	Familiärer Chillblain Lupus, chromosomale retikuläre Pigmentabnormalitäten
DNA Helicase	Bloom, Rothmund-Thomson, Werner Syndrom
Klassische DNA Reparatur	Xeroderma pigmentosum, Trichothiodystrophie, Muir-Torre Syndrom
Zellzyklus Checkpoint Defekte	Ataxia teleangiectasia
Telomer Abnormalitäten	Dyskeratosis congenita
Ras-opathien	Capillary Malformation-Ateriovenous, Malformation, Neurofibromatose Typ 1, Costello Syndrom, Legius Syndrom
PI3K/AKT Signalweg	Epidermale Nävi, Proteus Syndrom, Venöse Malformationen, Tuberöse Sklerose
G-Proteinaktivierung	Sturge-Weber Syndrom, Phakomatosis pigmento vaskularis, McCune-Albright Syndrom
CANP Defekte	Tuberöse Sklerose Komplex, Peutz-Jeghers Syndrom, McCune-Albright Syndrom
WNT/beta-Catenin Signalweg	Anonychia congenita, Ektodermale Dysplasien, Keratoderm
TGF Signalweg	Buschke-Ollendorff, Marfan Syndrom, Stiff Skin Syndrom
Abnormale zellulärer Vesikel Bildung	Diverse syndromale Ichthyosen, Cutis laxa
Maligne Proliferation kutaner Immunzellen	Kutane Lymphome
Keratinozyten Neoplasien	Seltene Adnextumore
Autoimmunreaktive T-und B-Zellen	Autoimmun-blasenbildende Dermatosen, Kollagenosen
Alteration/Zerstörung der Gefäßwand	Kutane Vaskulitis, Systemvaskulitiden

## Orphan diseases

→ auch X-chromosomal vorliegen können. Bei einem Mosaik sind bestimmte Körper (Haut)-Regionen betroffen und andere nicht. Ein Beispiel wäre die Incontinentia pigmenti.

### Kann man Orphan diseases der Haut behandeln?

Schrittweise gelingt es der Forschung, für erste Orphan diseases ursächliche Behandlungen zu entwickeln. Voraussetzung ist die molekulare Diagnostik (= konkret vorliegende Ursache, die als Ansatzpunkte für gezielte Behandlungsstrategien dient). Ein wichtiges Instrument zur Therapieentwicklung sind heutzutage zentrale Datenbanken und Patienten-Register sowie multizentrische Studien (um ausreichende Patienten-Zahlen zu haben). Es gibt zunehmende Erfolge in der Entwicklung neuer Therapieansätze, wobei sich erst herauskristalisieren muss, welche Wirkmechanismen für verschiedene Krankheiten jeweils am zielführendsten sind. Erprobt werden beispielsweise Gentherapien, das heißt Behandlung auf der DNA-Ebene, oder die Supplementierung von fehlenden Lipiden oder Proteinen. Die Anwendung von Proteaseinhibitoren und von monoklonalen Antikörpern gehören ebenfalls zu dem sich schrittweise erweiternden Therapie-Repertoire. Auch sogenannte small molecules, z.B. mit entzündungshemmenden Eigenschaften, könnten einsetzbar werden.

Noch sind gezielte Behandlungsansätze für die meisten Orphan diseases nicht verfügbar, sodass man vielfach auf symptomatische Therapieformen beschränkt ist. Häufig sind diese symptomatischen Behandlungen aufwendig und bestimmen den Alltag (Beispiele: Wundtherapie bei Epidermolysis bullosa, Keratolyse bei Ichthyosen). Orphan diseases in der Dermatologie bedürfen einer langfristigen Patienten-orientierten Verzahnung von stationärer und ambulanter Versorgung zwischen klinischen Zentren und Fach- bzw. hausärztlicher Betreuung (Abb. 2). Die Krankheiten sind in der Regel chronisch und betreffen oft mehrere Personen einer Familie. Dieses erfordert ganzheitliche Versorgungskonzepte, bei denen eine Einbindung und adäquate Beratung aller relevanten Familienangehörigen sichergestellt wird. Neben der ärztlichen Expertise sind spezialisiertes pflegerisches Können und eine Berufsgruppen-übergreifende Betreuung essentiell, dazu gehören unter anderem medizinische Psychologie, Sozialarbeit, Physikalische Medizin und Diätberatung.

### Gesellschaftliche Bedeutung

Für manche der Therapien und Behandlungskonzepte sind die Finanzierungsstrukturen im Gesundheitssystem noch unklar. Manche Leistungen werden regional unterschiedlich abgedeckt, was die Betroffenen unter Umständen dazu bringt, Wohnort-ferne Therapieangebote wahrzunehmen. Diesbezüglich sollten einheitliche, gemeinsame Fi-

nanzierungskonzept geschaffen werden. Die gesellschaftliche Bedeutung von Orphan diseases ist trotz ihrer Seltenheit sehr hoch, weil einerseits die Summe der vielen einzelnen seltenen Erkrankungen einen beträchtlichen Bevölkerungsanteil ausmacht (in Österreich ca. 400.000) und weil andererseits die Erkrankungen aufgrund ihrer Chronizität eine erhebliche Belastung für die/den Einzelne/n, aber auch für das Gesundheitssystem bedeuten. Für die Zulassung von Medikamenten zur Behandlung von Orphan diseases gibt es spezielle Programme zur Verfahrensbeschleunigung.

Wichtig ist es zu erkennen und zu betonen, dass Orphan diseases für die betroffenen Individuen und ihre Familien lebensbestimmende Belastungen, Herausforderung und Unsicherheiten bedeuten. Die Bemühungen zur Verbesserung der Situation von Patienten mit Orphan diseases gleichen einem Marathon, nicht einem Kurzstreckenrennen. Für weitere Fortschritte ist es notwendig, dass die Kontinuität komplexer und vernetzender Versorgungsstrukturen gegeben und ausgebaut wird. Deshalb muss das öffentliche Bewusstsein für Orphan diseases geschärft werden. ←

Literatur beim Verfasser

Univ. Prof. Dr. Matthias Schmuth

Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Medizinische Universität Innsbruck, Karl Landsteiner Institut für Pädiatrische Dermatologie und Seltene Erkrankungen

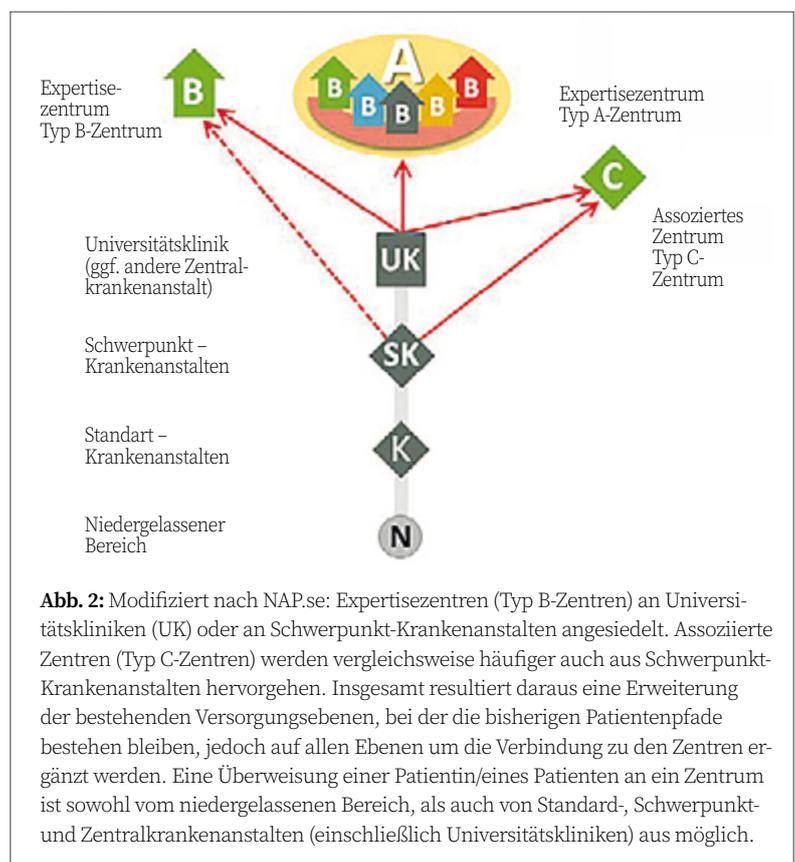


Abb. 2: Modifiziert nach NAP.se: Expertisezentren (Typ B-Zentren) an Universitätskliniken (UK) oder an Schwerpunkt-Krankenanstalten angesiedelt. Assoziierte Zentren (Typ C-Zentren) werden vergleichsweise häufiger auch aus Schwerpunkt-Krankenanstalten hervorgehen. Insgesamt resultiert daraus eine Erweiterung der bestehenden Versorgungsebenen, bei der die bisherigen Patientenpfade bestehen bleiben, jedoch auf allen Ebenen um die Verbindung zu den Zentren ergänzt werden. Eine Überweisung einer Patientin/eines Patienten an ein Zentrum ist sowohl vom niedergelassenen Bereich, als auch von Standard-, Schwerpunkt- und Zentralkrankenanstalten (einschließlich Universitätskliniken) aus möglich.

# Auflichtmikroskopie

## VOM BEGINN BIS HEUTE

Der erste Bericht über die „Dermatoskopie“ (auch „Auflichtmikroskopie“ oder „Epilumineszenzmikroskopie“) stammt aus dem Jahr 1920. Immer noch entwickelt sich die Dermatoskopie stets weiter.

### Geschichte der Auflichtmikroskopie

Johann Saphier benutzte im ersten Bericht über Dermatoskopie Hautveränderungen mit einem Immersionsöl und betrachtete diese anschließend durch ein binokulares Mikroskop. Saphier nutzte die Dermatoskopie allerdings nur zur Beschreibung von entzündlichen Hauterkrankungen; der Nutzen dieser Technik in der Melanomdiagnostik wurde erst einige Jahrzehnte später, nämlich 1971, von Rona MacKie beschrieben, im Jahre 1981 erschien die erste Arbeit zur Unterscheidung von Nävi und Melanomen mittels Dermatoskopie von Fritsch und Pechlaner.<sup>1,2</sup>

Zu diesem Zeitpunkt galt die Dermatoskopie allerdings noch nicht als Standardinstrument oder allgemeine Methode zur Diagnostik von pigmentierten Hautveränderungen. 1989 fand in Hamburg die erste Konsenskonferenz zu einer einheitlichen Terminologie statt und die systematische „Musteranalyse“ wurde erstmals beschrieben.<sup>3</sup> In den nächsten Jahren folgten unter anderem elementare Arbeiten zur „ABCD-Regel“, der „Three-point checklist“ sowie zur korrekten Nävus-Klassifikation,<sup>4,6</sup> denen die Gründung der International Dermoscopy Society durch H. Peter Soyer, Rainer Hofmann-Wellenhof und Giuseppe Argenziano folgte.<sup>7</sup> Seit damals hat die Dermatoskopie eine rasante und bahnbrechende Entwicklung erlebt und wird heutzutage als wichtiges Standardinstrument in der dermatologischen Praxis verwendet; dieser Artikel gibt einen Überblick über die vielfältigen Einsatzgebiete sowie einen Ausblick in mögliche zukünftige Anwendungen.

### Polarisiertes versus nicht-polarisiertes Licht

Nahezu alle derzeit erhältlichen Dermatoskope haben die Möglichkeit, zwischen polarisiertem (PL) und nicht-polarisiertem Licht (NPL) zu wechseln (hybride Geräte) – abhängig davon,

welche Strukturen untersucht werden sollen. Ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Lichtquellen ist, dass bei nicht-polarisiertem Licht zum einen ein Kontaktmedium (Ultraschallgel, Alkohol) notwendig ist, um Reflexions- und Streuphänomene zu verringern und zum anderen der direkte Kontakt mit der Haut, um das stratum corneum durchsichtig erscheinen zu lassen.

Generell können oberflächliche/epidermale Strukturen mit NPL besser dargestellt werden, während sich für tiefer liegende Anteile das PL besser eignet. Auch bei den Farben finden sich einige Unterschiede; so sind Braun- und Blautöne unter PL und helle Farben sowie der blau-weiße Schleier unter NPL besser sichtbar.<sup>8,9</sup> Eine Studie untersuchte zudem speziell bei seborrhoischen Keratosen den Einfluss der Lichtquelle auf die unterschiedlichen Strukturen.<sup>9</sup> Die Autoren konnten zeigen, dass Milien-artige Zysten und Komedo-artige Öffnungen unter NPL besser sichtbar waren (Abbildung 1); vaskuläre Strukturen sowie netzartige Strukturen hingegen waren unter PL besser zu erkennen. Einige weiße Strukturen wie „shiny-white streaks“ oder „rosettes“ sind ausschließlich unter PL sichtbar.<sup>10</sup>

### Nävus- und Melanomdiagnostik

Die Evaluierung von pigmentierten Hautveränderungen respektive die frühe Erkennung von Melanomen ist seit jeher das Kerngebiet der Dermatoskopie. Unzählige Arbeiten<sup>11-19</sup> haben sich in den letzten Jahrzehnten damit befasst, typische Kriterien zu definieren, um Melanome von Nävi zu unterscheiden. Die sogenannte „modifizierte Musteranalyse“ umfasst neben der Asymmetrie in Farben und Strukturen bzw. dem chaotischen Gesamtbild acht Melanom- bzw. Malignitätskriterien:<sup>11,12</sup>

- Dicke retikuläre Linien (Abb. 2)
- Exzentrisch gelegenes strukturloses Areal
- Graue oder blaue Strukturen (vor allem im Gesicht wichtig) →

# Dermtoskopische Bilder



▼ **Abb. 1:** Dermatoskopisches Bild einer Verruca seborrhoeica. Neben der scharfen Begrenzung der Läsion, erkennt man den typisch bräunlich-opaken Hintergrund sowie zahlreiche Milien-artige Zysten und Komedo-artige Öffnungen.



▼ **Abb. 2:** Malignes Melanom mit einer Tumordicke von 0,3mm. In der Auflichtmikroskopie erkennt man, neben unterschiedlichen Brauntönen und schwarzen Arealen, nahezu im gesamten Randbereich verdickte retikuläre Linien sowie, vor allem im kaudalen Bereich, Pseudopodien. Im Zentrum sind ein blau-weißlicher Schleier und einige weiße, sich kreuzende Linien erkennbar. Das weiße Areal im linken kranialen Teil entspricht Regression.



▼ **Abb. 3:** Malignes Melanom mit einer Tumordicke von 1,1mm. Im unteren Bereich erkennt man noch einen kleinen pigmentierten Anteil, während der Großteil der Läsion einen rosafarbenen Hintergrund zeigt, der nur im Randbereich einen bräunlichen Aspekt aufweist. Vor allem im Zentrum erkennt man ein polymorphes Gefäßmuster (geschlängelte und lineare Gefäße sowie ganz vereinzelt Korkenziehergefäße) und außerdem multiple sich kreuzende weiße Linien und mehrere weiße strukturlose Areale.

4a

- • Schwarze Punkte oder Schollen in der Peripherie
- Radiale Linien (Pseudopodien)
- Weiße Linien (Abb. 3)
- Polymorphes Gefäßmuster
- Parallele Linien an der Leistenhaut

Der Vorteil in der Verwendung dieser Methode ist, dass sie unabhängig von der Lokalisation der Läsion anwendbar ist und auch Basalzellkarzinome sowie (nicht-invasive) Plattenepithelkarzinome als bösartig eingestuft werden. Mehrere Arbeiten konnten außerdem zeigen, dass melanozytäre und auch nicht-melanozytäre Hauttumoren mithilfe der Dermatoskopie mit einer deutlichen höheren Treffsicherheit und in früheren Stadien erkannt werden.<sup>16-18</sup>

Zusätzlich zu den obigen „klassischen“ Melanomkriterien sind für Sonderlokalisationen (Gesicht, Kopfhaut, Schleimhäute, Nägel, Akren) auflichtmikroskopische Muster speziell für Nävi und (frühe) Melanome definiert und in ihrer diagnostischen Genauigkeit auch hinreichend belegt.<sup>19-23</sup> Als Beispiel sei hier der subunguale Nävus erwähnt, der sich als meist homogener, brauner Pigmentstreifen präsentiert, sich über die gesamte Länge des Nagels erstreckt und nicht breiter als 3 bis maximal 5mm sein sollte.

## Nicht-melanozytäre Hauttumoren

Sowohl für benigne als auch maligne nicht-melanozytäre Tumoren sind unzählige, sehr valide dermatoskopische Muster beschrieben, die zum einen eine Differenzierung untereinander als auch eine Abgrenzung zum Melanom erlauben.<sup>24-33</sup> Tabelle 1 zeigt eine Auswahl von gut- und bösartigen Tumoren und deren wichtigste dermatoskopische Muster.

## Andere Anwendungsgebiete

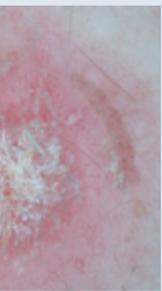
Neben ihrer klassischen Verwendung zur korrekten Einordnung von benignen und malignen Hauttumoren wird die Dermatoskopie in den letzten Jahren auch zunehmend in der allgemeinen Dermatologie in den verschiedensten Indikationen verwendet.

## Inflammoskopie

Der Begriff „Inflammoskopie“ beschreibt die Dermatoskopie von entzündlichen Hauterkrankungen wie etwa der Psoriasis, dem Lichen ruber planus, dem Lupus erythematoses oder der Pityriasis rosea.<sup>34-40</sup> In mehreren Arbeiten hat man sich auch hier auf eine standardisierte Terminologie geeinigt und verwendet zur Klassifizierung von entzündlichen Hauterkrankungen fünf Grundmuster:<sup>38</sup>

- Gefäße (Morphologie und Verteilung)
- Schuppen (Farbe und Verteilung)
- Follikuläre Strukturen (Verhornung, Pigmentierung)
- „Andere Strukturen“ (Farbe, Morphologie)
- Spezifische Clues

Die Psoriasis etwa zeigt dermatoskopisch typischerweise regelmäßig über die Läsion verteilte Punktgefäße, eine deutliche weiße Schuppung (zentral gelegen oder fleckig verteilt) und einen pinken Hintergrund; sie ist somit dermatoskopisch leicht von einem nummulären Ekzem oder einer Pityriasis rosea zu unterscheiden (Abb. 4a und 4b). An dieser Stelle sei auch erwähnt, dass die Dermatoskopie bei Patienten unter einer Biologika-Therapie wertvolle Hinweise auf das Therapieansprechen liefern kann. So konnte gezeigt werden, dass hämorrhagische Punkte, die unter derartigen Therapien auftreten, ein valider Hinweis für ein gutes klinisches Ansprechen sind.<sup>40</sup>



4b



**Abb. 4a:** Dermatoskopisches Bild einer Plaque-Psoriasis mit dem typischen pinken Hintergrund, regelmäßig über die gesamte Läsion verteilten Punktgefäßen sowie einer zentral gelegenen, deutlich silbrig-glänzenden Schuppung.

**Abb. 4b:** Dermatoskopisches Bild eines nummulären Ekzems, welches, im Unterschied zur Psoriasis, einen gelblich-rötlichen Hintergrund sowie fleckig und unregelmäßig verteilte Punktgefäße zeigt; außerdem ist die Schuppung bei nummulären Ekzemen gelblich und in der Regel fleckig über die Läsion verteilt.



**Abb. 5:** Dermatoskopisches Bild von zwei Skabiesläsionen; man erkennt zwei erythematöse Herde, in welchen sich jeweils ein Milbengang zeigt. An den jeweiligen Enden zeigt sich ein kleines braunes Dreieck (vorderer Teil der Milbe) und dahinter eine weißliche Gangstruktur, die an Kondensstreifen erinnert („jet with contrail sign“).



**Abb. 6:** Scharf begrenzte, sehr diskret hellbraune Makula als Bild einer Tinea nigra. Neben sehr zarten hellbraunen Linien findet man, vor allem im kaudalen Bereich, ein paralleles Leistenmuster.

## Entomodermoskopie

Dieser Begriff umfasst die Dermatoskopie von Infektionen und Infestationen der Haut, die durch Parasiten, Viren, Bakterien oder Protozoen verursacht werden<sup>33,35,41-46</sup> - beispielhaft seien hier zwei Dermatosen näher beschrieben. Unterschiedliche Faktoren führten in den letzten Jahren zu einer drastischen Zunahme von Infestationen mit der Milbe *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. Das typische dermatoskopische Muster einer Skabiesinfestation wurde bereits 1997 von Argenziano beschrieben.<sup>44</sup> Es handelt sich zum einen um das „triangle sign“, welches dem vorderen pigmentierten Teil der Milbe entspricht und zum anderen um das „jet with contrail sign“, welches dem Milbengang gleichkommt (Abb. 5). Es konnte anschließend belegt werden,<sup>45</sup> dass sich die diagnostische Sensitivität der Dermatoskopie nicht von der eines klassischen Milbenbefundes unterscheidet (91 versus 90 Prozent).

Die Tinea nigra, verursacht durch *Phaeoannellomyces werneckii*, ist eine harmlose (sub)tropische Schimmelpilzkrankung, die bevorzugt an den Akren auftritt. Da sie klinisch als (hell) braune Makula imponiert, stellt das akrale Melanom eine wichtige Differenzialdiagnose dar. Dermatoskopisch finden sich zarte braune, teilweise gebündelte, Linien; im Unterschied zu akralen melanozytären Läsionen folgen diese Linien oftmals nicht der Anatomie der Leistenhaut (Abb. 6).<sup>34,46</sup>

## Trichoskopie

Die Trichoskopie beschreibt die Dermatoskopie zur Diagnostik von Haar- und Kopfhauterkrankungen. Mit dieser Technik können sowohl die verschiedenen Formen der primären (ver-

narbenden) Alopezien, Haarschaftanomalien, Infektionen (v.a. Mykosen) als auch verschiedene chronisch-entzündliche Dermatosen mit möglicher konsekutiver Alopezie (u.a. Psoriasis, seborrhoisches Ekzem, Lichen planopilaris, diskoider Lupus erythematodes) anhand bestimmter Muster voneinander unterschieden werden.<sup>47-53</sup> Die häufigsten dermatoskopischen Muster einer Alopecia areata etwa sind gelbe Punkte, kurze Vellushaare, schwarze Punkte, abgebrochene Haare und Ausrufezeichen-Haare.<sup>49,52</sup> Auch klinisch zum Teil schwer zu differenzierende Erkrankungen wie die frontal-fibrosierende Alopezie und der Lichen plano-pilaris können anhand trichoskopischer Muster unterschieden werden.<sup>51-53</sup>

## Onychoskopie

Die Dermatoskopie des Nagelorgans wird ebenfalls routinemäßig durchgeführt und erlaubt es uns, melanozytäre Läsionen, chronische Entzündungen (etwa einen Lichen ruber), Infektionen (Mykosen) und auch Nageltraumen zu differenzieren.<sup>22,54</sup> Ein subunguales Hämatom kann klinisch schwer von einer melanozytären Läsion zu unterscheiden sein; dermatoskopisch hingegen kann schon der Farbton auf ein subunguales Trauma hindeuten. Zudem wird die Kapillaroskopie, also die Beurteilung der Gefäße an der Nagelfalz, in der Diagnostik und Differenzierung von Kollagenosen eingesetzt.<sup>22,34</sup>

## Muskoskopie

Die Dermatoskopie von pigmentierten und nicht pigmentierten Läsionen der hautnahen Schleimhäute ist prinzipiell möglich, es wird allerdings oftmals ein Dermatoskop mit einem speziellen Aufsatz benötigt.<sup>21,23</sup>

## Auflichtmikroskopie

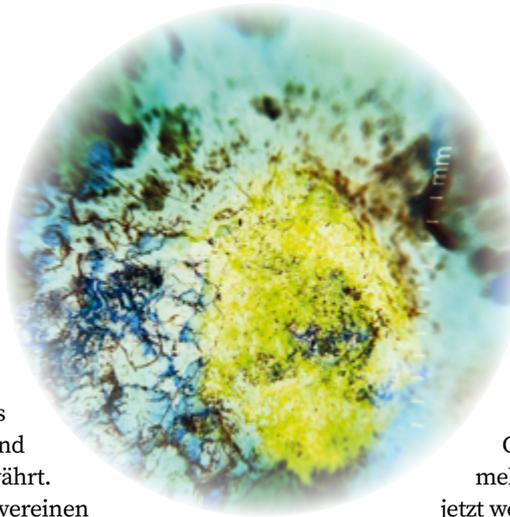
### → Ganzkörperfotographie und Videodermatoskopie

Patienten mit multiplen (atypischen) Nävi stellen im klinischen Alltag häufig eine Herausforderung dar. In diesen Fällen hat sich der 2-Schritte-Algorithmus bestehend aus Ganzkörperfotographie und sequenzieller Videodermatoskopie bewährt. Mehrere Geräte verschiedener Anbieter vereinen diese beiden Methoden und werden in der Hautkrebsvorsorge routinemäßig verwendet.

Mehrere Arbeiten<sup>55-59</sup> haben sich in den letzten Jahren mit dem Nutzen dieses Algorithmus bezüglich früher Melanomerkennung befasst. Es stellte sich heraus, dass nicht nur invasive Melanome eine deutliche geringere Tumordicke zeigten (unter 0,6mm), sondern auch, dass die Exzisionen von Nävi deutlich reduziert werden. Die Untersuchungsintervalle sollten an das individuelle Risiko des Patienten angepasst werden, allerdings gibt es hier keine festen Richtlinien. Patienten mit bekanntem FAMMM-Syndrom (familial atypical mole and multiple melanoma syndrome) oder einzelnen suspekten Läsionen sollten kurzfristig alle drei Monate untersucht werden; für Patienten mit multiplen atypischen Nävi sind Intervalle von sechs bis 12 Monaten ausreichend, während Patienten mit gewöhnlichen Nävi ohne begleitende Risikofaktoren nicht von diesem Algorithmus profitieren.<sup>55,57,59</sup>

## Künstliche Intelligenz

Der Einsatz künstlicher Intelligenz im Sinne von speziell trainierten neuronalen Netzwerken (convolutional neural networks / CNN) zur Diagnostik von Melanomen und deren Abgrenzung zu Nävi steigt stetig an.<sup>60-64</sup> In mehreren Arbeiten konnte eindrucksvoll nachgewiesen werden, dass es durch neuronale Netzwerke möglich ist, Melanome mit einer hohen Sensitivi-



tät und Spezifität (je über 80 Prozent) richtig zu erkennen.<sup>60-62</sup> In einer rezenten Meta-Analyse<sup>60</sup> von 70 Studien konnten die untersuchten neuronalen Netzwerke ähnlich hohe Treffsicherheiten wie die Dermatologen erreichen. Bezüglich der Computer-gestützten Diagnose von nicht-melanozytärem Hautkrebs ist allerdings bis jetzt wenig bekannt. Eine Meta-Analyse<sup>64</sup> konnte zeigen, dass neuronale Netzwerke prinzipiell in der Lage sind, weiße Hautkrebsformen zu erkennen; allerdings zeigten alle untersuchten Arbeiten methodische Mängel, sodass derzeit noch keine gute Evidenz besteht.

## Ausblick in die nahe Zukunft

Die Dermatoskopie hat in den letzten Jahrzehnten eine bahnbrechende Entwicklung erlebt und ist seither ein fester Bestandteil einer jeden dermatologischen Untersuchung. Aber wie geht es weiter? Sicherlich wird es zum Thema künstliche Intelligenz weitere Fortschritte und Erkenntnisse geben (zum Beispiel das automatische Erkennen von subtilen Veränderungen in der sequenziellen Dermatoskopie oder das Auftreten neuer Läsionen). Auch das Screenen (klinisch und auflichtmikroskopisch) von verschiedenen Läsionen durch entsprechend geschulte Applikationen auf dem Smartphone mit anschließender Beurteilung wird in den kommenden Jahren als unterstützendes System immer mehr in den klinischen Alltag Einzug halten. Hierzu müssten allerdings die entsprechende Rechtsprechung und Vergütung geregelt sein. Die Dermatoskopie ist und bleibt ein spannendes, faszinierendes und sich stetig entwickelndes Gebiet der Dermatologie. ←

*Dr. Teresa Kränke, Univ. Prof. Dr. Rainer Hofmann-Wellenhof  
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie,  
Medizinische Universität Graz*

**Literatur:** 1. Saphier J. Die Dermatoskopie. Archiv für Dermatologie und Syphilis, 1920; Band 128:1-19. 2. Deinlein T, Hofmann-Wellenhof R, Haenssle HA, Blum A. Dermatoskopie, sequentielle Videodermatoskopie, Ganzkörperfotographie, künstliche Intelligenz – was bringt uns die Zukunft? Aktuelle Dermatologie. 2020;46:138-142. 3. Bahmer FA, Fritsch P, Kreusch J et al. Terminology in surface microscopy. Consensus meeting of the Committee on Analytical Morphology of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, Hamburg, Federal Republic of Germany, Nov. 17, 1989. J Am Acad Dermatol 23:1159-1162. 4. Nachbar F, Stolz W, Merkle T et al. The ABCD rule of dermoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. J Am Acad Dermatol. 1994 Apr;30(4):551-559. 5. Hofmann-Wellenhof R, Blum A et al. Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi. Arch Dermatol 2001;137:1575-1580. 6. Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I et al. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. Dermatology. 2044;208(1):27-31. 7. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the Internet. J Am Acad Dermatol. 2003;48: 679-693. 8. Wang SQ, Dusza SW, Scope A et al. Differences in dermoscopic images from nonpolarized dermoscope and polarized dermoscope influence the diagnostic accuracy and confidence level: a pilot study. Dermatol Surg. 2008;34(10):1389-95. 9. Gülsersen D, Hofmann-Wellenhof R. Evaluation of dermoscopic criteria for seborrheic keratosis on non-polarized versus polarized dermoscopy. Skin Res Technol. 2019;25(6):801-804. 10. Lieberman TN, Rabinovitz HS, Balagula Y et al. White shiny structures in melanoma and BCC. Arch Dermatol. 2012;148(1):146. 11. Malvey J, Puig S, Argenziano G et al. Dermoscopy report: proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. J Am Acad Dermatol. 2007;57(1):84-95. 12. Kittler H (2007) Dermatoscopy: introduction of a new algorithmic method based on pattern analysis for diagnosis of pigmented skin lesions. Dermatopathol Pract Concept 13. 13. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatology: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. Am Acad Dermatol. 2016;74:1093-1106. 14. Massone C, Di Stefani A, Soyer HP. Dermoscopy for skin cancer detection. Curr Opin Oncol. 2005;17(2):147-53. 15. Ramji R, Oakley A, Rademaker M. Morphological evolution in melanoma in situ using revised pattern analysis. Pigment Cell Melanoma Res. 2021;34(2):163-173. 16. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of

dermoscopy. Lancet Oncol 2002;3:159-165. 17. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. Br J Dermatol. 2008;159(3):669-76. 18. Rosendahl C, Tschandl P, Cameron A, Kittler H. Diagnostic accuracy of dermoscopy for melanocytic and nonmelanocytic pigmented lesions. J Am Acad Dermatol. 2011;64(6):1068-73. 19. Stanganelli I, Argenziano G, Sera F et al. Dermoscopy of scalp tumours: a multi-centre study conducted by the International Dermoscopy Society. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(8):953-63. 20. Ferrari A, Zalaudek I, Argenziano G et al. Dermoscopy of pigmented lesions of the vulva: a retrospective morphological study. Dermatology. 2011;222(2):157-66. 21. Haenssle HA, Fink C, Stolz W et al. Dermoscopy on special locations: Nails, acral skin, face, and mucosa. Hautarzt. 2019;70(4):295-311. 22. Piraccini BM, Alessandrini A, Starace M. Onychoscopy: Dermoscopy of the nails. Dermatol Clin. 2018;36(4):431-438. 23. Blum A, Simionescu O, Argenziano G et al. Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: Results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS). Arch Dermatol. 2011;147(10):1181-7. 24. Álvarez-Salafranca M, Ara M, Zaballos P. Dermoscopy in basal cell carcinoma: An updated review. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2021;112(4):330-338. 25. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D et al. Dermoscopy in the diagnosis and management of basal cell carcinoma. Future Oncol. 2015;11(22):2975-84. 26. Zalaudek I, Argenziano G. Dermoscopy of actinic keratosis, intraepidermal carcinoma and squamous cell carcinoma. Curr Probl Dermatol. 2015;46:70-6. 27. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E et al. Morphological grading and treatment of facial actinic keratosis. Clin Dermatol. 2014;32(1):80-7. 28. Puig S, Romero D, Zaballos P, Malvey J. Dermoscopy of dermatofibroma. Arch Dermatol. 2005;141(1):122. 29. Kopf AW, Rabinovitz H, Marghoob A et al. "Fat finders": a clue in the dermoscopic diagnosis of seborrheic keratoses. J Am Acad Dermatol. 2006;55(6):1089-91. 30. Deinlein T, Richtig G, Schwab C et al. The use of dermoscopy in diagnosis and therapy of nonmelanocytic skin cancer. J Dtsch Dermatol Ges. 2016;14(2):144-51. 31. Gülsersen D, Bostan E, Ersoy-Evans S. The dermoscopic features of seborrheic keratoses according to patient age and anatomic localization. J Cosmet Dermatol. 2021;20(8):2675-2677. 32. Kopf AW, Rabinovitz H, Marghoob A et al. "Fat fingers": a clue in the dermoscopic diagnosis of seborrheic keratoses. J Am Acad Dermatol. 2006;55(6):1089-91. 33. Navarrete-Dechent C, Liopyris K, Rishpon A et al. Association of multiple

**Tab. 1: Auswahl von gut- und bösartigen nicht-melanozytären Tumoren und ihre wichtigsten dermatoskopischen Muster.**

Lentigo solaris	Verruca seborrhoica	Aktinische Keratose	Morbus Bowen	Basalzellkarzinom	Plattenepithelkarzinom
Homogen braune Pigmentierung	Hell- bis dunkelbraune Pigmentierung, teilweise schwarz	Rotes Pseudonetzwerk (Grad I)	In Linien oder Gruppen angeordnete glomeruläre Gefäße	Baumartig verzweigte Gefäße unterschiedlichen Kalibers (nodulärer Typ)	Radial angeordnete Haarnadelgefäße
Retikuläre und/oder gebogene Linien („Fingerabdruck-ähnliche Strukturen“) oder strukturlös	Braun-schwarze Globuli („Komedo-artige Öffnungen“)	Weißlich-gelbliche erweiterte, teils keratotische Follikel auf rötlichem Grund / „Erdbeermuster“ (Grad II)	Rötlich-gelber Hintergrund mit einer weißlich-schuppigen Oberfläche	Große blau-graue ovoide Nester (nodulärer Typ)	Weiße Kreise um die Haarfollikel
Scharf begrenzter, ausgebogener Rand („Mottenfraßartig“)	Weißlich-gelbliche Globuli („Milien-artige Öffnungen“)	Vergrößerte folliculäre Öffnungen auf gelblichem Hintergrund und/oder weißlich-gelbliche Hyperkeratose (Grad III)	Kleine braune oder graue in Linien angeordnete Globuli (pigmentierter Morbus Bowen)	Multiple blau-graue Punkte und Globuli (nodulärer Typ)	Zentrale Ansammlung von Keratin
	Sehr dicke gebogene Linien („fat fingers“) in Verbindung mit Gyri und Sulci („cerebriformes Muster“)	Vier weiße Punkte im Quadrat ähnlich einem 4-blättrigen Kleeblatt („rosettes“)	Grau-braune pigmentierte Areale (pigmentierter Morbus Bowen)	MAY-Globuli (multiple aggregated yellow-white globules) – eher bei Hochrisiko-Subtypen	Weiße strukturlose Areale
	Unterschiedliche Gefäße (Haarnadelartig, irregular linear, geknäult, Punkte, Kommaartig)	Braun-rote Farbe (pigmentiertes Pseudonetzwerk) bei pigmentierten aktinischen Keratosen		Kurze Baumgefäße (superfizieller Typ)	Hämorrhagie (meist zentral und im Bereich der Keratinansammlung)
	Dicke, grobe glänzende Schuppen („mica-like pattern“)		Rhomboidale Linien (braun-graue Doppellinien um vergrößerte Haarfollikel) bei pigmentierten aktinischen Keratosen	Radspeichenartige Areale (superfizieller Typ)	
				Blattartige Strukturen (superfizieller Typ)	

© Science Photo Library/Richard Usatine Md

aggregated yellow-white globules with nonpigmented basal cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):882-890. 34. Zalaudek I, Lallas A, Moscarella E et al. The dermatologist's stethoscope-traditional and new applications of dermoscopy. *Dermatol Pract Concept* 2013;3:67-71. 35. Zalaudek I, Argenziano G, Di Stefani A, et al. Dermoscopy in general dermatology. *Dermatology.* 2006;212(1):7-18. 36. Lallas A, Apalla Z, Lefaki I, et al. Dermoscopy of discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2012;168(2):282-8. 37. Lallas A, Kyrgidis A, Tzellos TG, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol.* 2012;166(6):1198-205. 38. Errichetti E, Zalaudek I, Kittler H et al. Standardization of dermoscopic terminology and basic dermoscopic parameters to evaluate in general dermatology (non-neoplastic dermatoses): An expert consensus meeting on behalf of the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol.* 2020;182(2):454-467. 39. Errichetti E. Dermoscopy of inflammatory dermatoses (Inflammoscopy): An up-to-date overview. *Dermatol Pract Concept.* 2019;9(3):169-180. 40. Lallas A, Argenziano G, Zalaudek I, et al. Dermoscopic hemorrhagic dots: an early predictor of response of psoriasis to biologic agents. *Dermatol Pract Concept.* 2016;6(4):7-12. 41. Tschandl P, Argenziano G, Bakos R, et al. Dermoscopy and entomology (entomodermoscopy) *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7(7):589-96. 42. Zalaudek I, Giacomel J, Cabo H, et al. Entomodermoscopy: a new tool for diagnosing skin infections and infestations. *Dermatology.* 2008;216(1):14-23. 43. Zalaudek I, Argenziano G. Images in clinical medicine. Dermoscopy of nits and pseudonits. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1741. 44. Argenziano G, Fabbrocini G, Delfino M. Epiluminescence microscopy. A new approach to in vivo detection of sarcoptes scabiei. *Arch Dermatol.* 1997 Jun;133(6):751-3. 45. Dupuy A, Dehen L, Bourrat E, et al. Accuracy of standard dermoscopy for diagnosing scabies. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):53-62. 46. Wolf M, Ginter G, Propst E et al. A brown spot on the sole of the foot. *Hautarzt.* 2016;67(5):414-6. 47. Olszewska M, Rudnicka L, Rakowska A, Kowalska-Oledzka E, Slowinska M. Trichoscopy. *Arch Dermatol.* 2008;144(8):1007. 48. Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):1040-8. 49. Waskiel A, Rakowska A, Sikora M et al. Trichoscopy of alopecia areata: An update. *J Dermatol.* 2018;45(6):692-700. 50. Gollinska J, Sar-Pomian M, Rudnicka L. Diagnostic accuracy of trichoscopy in inflammatory scalp diseases: A systematic review. *Dermatology.* 2022;238(3):412-421. 51. Starace M, Orlando G, Iorizzo M et al. Clinical and dermoscopic approaches to diagnosis of frontal fibrosing alopecia: Results from a multicenter study of the

International Dermoscopy Society. *Dermatol Pract Concept.* 2022;12(1):e2022080. 52. Alessandrini A, Bruni F, Piraccini BM, Starace M. Common causes of hair loss – clinical manifestations, trichoscopy and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(3):629-640. 53. Rajan A, Rudnicka L, Szepletowski JC et al. Differentiation of frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris on trichoscopy: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(6):2324-2330. 54. Iorizzo M, Starace M, Di Altobrando A et al. The value of dermoscopy of the nail plate free edge and hyponychium. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(12):2361-2366. 55. Deinlein T, Michor C, Hofmann-Wellenhof R et al. The importance of total-body photography and sequential digital dermoscopy for monitoring patients at increased melanoma risk. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(7):692-697. 56. Salerni G, Carrera C, Lovatto L et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):836-45. 57. Salerni G, Terán T, Puig S et al. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic lesions: a study on behalf on the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(7):805-14. 58. Truong A, Strazzulla L, March J et al. Reduction in nevus biopsies in patients monitored by total body photography. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(1):135-43. 59. Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C et al. Selection of patients for long-term surveillance with digital dermoscopy by assessment of melanoma risk factors. *Arch Dermatol.* 2010;146(3):257-64. 60. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol.* 2018;29:1836-1842. 61. Dick V, Sinz C, Mittlböck M et al. Accuracy of computer-aided diagnosis of melanoma: A meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019 Jun 29. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1375. 62. Tschandl P, Codella N, Akay BN et al. Comparison of the accuracy of human readers versus machine-learning algorithms for pigmented skin lesions classification: an open, web-based, international, diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019;20:938-937. 63. Winkler JK, Fink C, Toberer F et al. Association between surgical skin markings in dermoscopic images and diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for melanoma recognition. *JAMA Dermatol.* 2019 Aug 14. doi:10.1001/jamadermatol.2019.1735. 64. Marka A, Carter JB, Toto E et al. Automated detection of nonmelanoma skin cancer using digital images: a systematic review. *BMC Med Imaging.* 2019;19(1):21

# Hautalterung

## UND AKTINISCH BEDINGTE HAUTVERÄNDERUNGEN

Konsequenter, täglicher UV-Schutz sollte so selbstverständlich sein wie das tägliche Zähneputzen, da im höheren Alter 80 Prozent der Hauterkrankungen UV-induziert sind.

**D**ie Haut, das größte Organ des Körpers, erfüllt Funktionen des Stoffwechsels, der Wärmeregulation und der Immunantwort, darüber hinaus ist sie als äußere Körperhülle Schutz vor Umwelteinflüssen und verfügt über vielfältige Anpassungs- und Abwehrmechanismen. In ästhetischer Hinsicht hat die Haut auch noch Einfluss darauf, ob wir als gesund und attraktiv wahrgenommen werden.

Alterungsprozesse, die physiologischerweise den ganzen Körper betreffen, treten an der Haut als einzigem Organ sichtbar auf. Zur chronologischen, intrinsischen Alterung, dem Verlust an Feuchtigkeit und Elastizität können extrinsische Faktoren wie Lebensgewohnheiten und Umwelteinflüsse zu einer Verstärkung der sichtbaren Hautalterung beitragen. (Abb. 1)

Der Begriff Exposom setzt sich aus den englischen Wörtern exposure und genome zusammen und bezeichnet die Gesamtheit aller internen und externen Einwirkungen auf den Organismus denen ein Mensch in seinem gesamten Leben ausgesetzt ist. Dazu zählen nicht nur Faktoren wie Rauchen, Luftverschmutzung, Medikamente, Stress etc., aber vor allem die Lichteinwirkung. Denn ultraviolette (UV)-Strahlung des Sonnenlichts verursacht einen entscheidenden Anteil der Hautalterung und der Entstehung von weißem Hautkrebs, dem „non-melanoma skin cancer“ (NMSC).

Durch chronische Lichtexposition entsteht eine ledrige Verdickung der Haut und Falten. Dabei kommt es zum Elastizitätsverlust des Bindegewebes, durch Verklumpung der elastischen Fasern, der aktinischen Elastose (AE), dazu kommt eine Dysregulation der Pigmentverteilung. Klinisch sind Altersflecken,



Rechte Bildhälfte: Scheinbar makellose Haut, Links: das gleiche Gesicht durch einen Spezialfilter zeigt UV-bedingte Pigmentverschiebungen.

Hyperpigmentierung und Falten Anzeichen der sonnenbedingten Hautalterung in lichtexponierten Arealen.

An der Medizinischen Universität Graz wurden lichtexponierte und nicht lichtexponierte Hautproben von unter 25-Jährigen und über 80-Jährigen miteinander verglichen. Entnommen wurden jeweils zwei Hautbiopsien, eine vom Hals (lichtexponiert) und die andere am Gesäß (nicht lichtexponiert). In der Gruppe der unter 25-Jährigen konnte weder am Hals, noch im Bereich des Gesäßes eine aktinische Schädigung der elastischen Fasern festgestellt werden. In der Gruppe der über 80-Jährigen zeigte sich im lichtexponierten Areal am Hals eine alterskorreliert zunehmende, deutlich ausgeprägte aktinische Elastose (AE) mit durchschnittlich 0,72 mm Schichtdicke. In der nichtlichtexponierten Gesäßregion der über 80-Jährigen zeigte sich die AE nicht. Diese Studie zeigt anschaulich, dass weniger lichtexponierte Haut von der Degeneration der elastischen Fasern ausgenommen ist. Daraus lässt sich indirekt schlussfolgern, dass AE, also sichtbare Hautalterung, durch präventive Maßnahmen verhindert werden kann.

Zu NMSC zählen Basaliome, aktinische Keratosen (AK) und alle anderen Formen des Plattenepithelkarzinoms (PECA). Die Pathogenese dieser Tumore ist durch die karzinogene Wirkung des UV-Lichts erklärbar. UV-Strahlung schädigt die DNA in betroffenen Keratinozyten. Fällt ein so geschädigter Keratinozyt nicht der Apoptose anheim, und es wird die Kapazität des physiologischen DNA-Reparaturmechanismus überschritten, kommt es ausgehend von der Basalzellschicht zu einer unkontrollierten Vermehrung von Keratinozyten mit der UV-geschädigten DNA (in einem Tumorsuppressorgen beispielsweise wie p53) und zur Entstehung von NMSC. Die so veränderten Zellen können sich sowohl zur Hautoberfläche hin vermehren, wo die Läsion dann als AK sichtbar wird, als auch invasiv unter die Basalzellschicht einwandern und ein invasives Plattenepithelkarzinom bilden.

Die frühen Formen von NMSC, die AK, lassen sich erfolgreich mit neuen Lokalthapien behandeln. Einerseits kann das die photodynamische Therapie mit Licht-Sensitizern im sichtbaren Bereich des Sonnenlichtspektrums sein, andererseits die topische Anwendung von Immunmodulatoren. Zum Beispiel Imiquimod (erhältlich als 5%-Creme und 3,75%-Creme) hat gute Erfolge in der Behandlung von AK gezeigt. Imiquimod ist ein Immunmodulator und initiiert als Toll-like-Receptor-(TLR)-7-Agonist eine zytokininduzierte Entzündungsreaktion, die durch einen Zytochrom-medierten proapoptotischen Effekt zum Untergang von virusinfizierten und malignen Zellen führt. Gesunde Keratinozyten reagieren nicht. Die entstehende →

## Hautalterung

→ Entzündung ist meist nicht auf die klinisch sichtbaren AK beschränkt, sie betrifft auch klinisch noch nicht sichtbare, frühneoplastische Veränderungen durch UV-Schädigung im Sinne einer Feld-Kanzerisierung (field cancerization). So können subklinische AK durch die Imiquimod-induzierte Entzündung sichtbar gemacht, und im Zuge der entfachten Entzündungsreaktion mit nachfolgender Abheilung ohne Operation beseitigt werden, bevor ein fortgeschrittenes Stadium eines Plattenepithelkarzinoms entsteht. Eine neue Substanz mit vergleichbarer Wirkung, aber anderem Mechanismus (Mitosehemmer) ist Tirbanibulin, das als Salbe erhältlich ist.

Der Grad der sichtbaren Hautalterung hängt vom Hauttyp und von der kumulativen Wirkung des UV-Lichts auf die DNA der Keratinozyten mit Schäden an unterschiedlichen Tumorsuppressorgen und Onkogenen sowie der tumorpromovierenden, immunsupprimierenden Wirkung der UV-Strahlung ab. In UV-exponierten Arealen kann eine AK aber auch entstehen, wenn kaum sichtbare Schäden der Haut vorhanden sind - wenn die Kapazität des physiologischen DNA-Reparaturmechanismus überschritten wird. Die AK, zuerst klinisch unsichtbar, kann sich zu einer manifesten AK, aber auch zum Plattenepithelkarzinom weiterentwickeln.

Basierend auf zwei eigenen Fallberichten, in denen gezeigt werden konnte, dass Imiquimod im Bereich UV-exponierter Haut auch klinisch unsichtbare, sog. subklinische AK finden und beseitigen kann, wurde zum Beweis des Vorhandenseins subklinischer AK an der Medizinischen Universität Graz eine klinische Studie an 46 Versuchspersonen (50+) ohne sichtbare AK durchgeführt.

In dieser Studie konnte dargestellt werden, dass chronisch lichtexponierte Haut von über 50-Jährigen bereits so geschädigt ist, dass Imiquimod als Immunmodulator in der Lage ist, geschädigte Zellen zu erkennen und sie im Rahmen einer zytokininduzierten Entzündungsreaktion und den zytochrommedierten proapoptischen Effekt zur Apoptose zu bringen. Der Terminus „subklinische AK“ ist demnach für Läsionen geprägt, die auf klinisch unauffälliger, UV-exponierter Haut, durch das Auftragen von Imiquimod-Creme zur Ausbildung der typischen Immunreaktion führt und so sichtbar gemacht werden können. Mikroskopisch liegen diesen subklinischen Veränderungen sogenannte p53 Patches mutierter Zellen zugrunde. Durch die Entzündungsreaktion auf Imiquimod wird die AK noch vor ihrem klinischen Erscheinen erkannt und behandelt, sozusagen auf dem Weg ihrer Entstehung.

Vernünftiger Umgang mit UV-Exposition, Lichtschutz durch Kleidung und Beschattung, sowie die Verwendung von Sonnenschutz- bzw. Pflegeprodukten mit UV-Filtern, und zwar täglich,

weil Tageslicht auch UV-Anteil hat, können die Haut größtenteils vor den negativen Einflüssen des Exposoms schützen. Wurde dies in der Vergangenheit verabsäumt, steht zur Diskussion, ob man ab einem bestimmten Alter chronisch UV-exponierte

Hautareale mit topischen Immunmodulatoren frühestmöglich behandeln soll, um noch nicht erkennbare, also subklinische, AK durch die damit ausgelöste Entzündung sichtbar zu machen und gleichzeitig zur Abheilung zu bringen, und so die Entwicklung klinisch manifeste AK sowie von Plattenepithelkarzinomen mit allen damit verbundenen Komplikationen zu verhindern. Konsequenter, täglicher UV-Schutz sollte so selbstverständlich sein wie das tägliche Zähneputzen. Er ist jedenfalls als Prophylaxe wichtig, um Schädigung der Keratinozyten vorzubeugen.

Nicht nur Falten und Runzeln sollten uns alarmieren, sondern die Tatsache, dass etwa 80 Prozent der im höheren

Lebensalter auftretenden Hautveränderungen UV-induziert sind, aber mit geeigneten Verhaltensmaßnahmen und Sonnenschutz zu verhindern wären. <

*Literatur bei der Verfasserin*

**Univ. Prof. Dr. Daisy Kopera, MBA**  
Zentrum für Ästhetische Medizin, Klinik für Dermatologie,  
Medizinische Universität Graz



**Abb. 1:** Schlawfe, blasse, dem Alter entsprechende Haut unterhalb der roten Linie, darüber, wo immer UV-Licht einwirken konnte, aktinische Hautalterung mit Falten und Flecken.

© Univ. Prof. Dr. Daisy Kopera

# Basalzellkarzinom

## EPIDEMIOLOGIE UND KLASSIFIKATION

Das Basalzellkarzinom (BCC) ist nach dem 'Carcinoma in situ' vom Typ der aktinischen Keratose der zweithäufigste maligne Tumor beim Menschen. Weltweit wird seit Jahren eine Zunahme der Inzidenzraten beobachtet; diese Steigerung betrifft insbesondere auch aggressive BCCs.

**E**xakte epidemiologische Daten zur tatsächlichen Häufigkeit des BCC fehlen bzw. sind ungenau, weil in vielen Ländern keine Registrierungspflicht für 'Non-Melanoma Skin Cancers' vorliegen. Das BCC ist besonders häufig in den Südstaaten der USA und in Australien mit 3,6 Millionen neu diagnostizierten BCCs pro Jahr in den USA.

Hauptrisikofaktoren zur Entstehung dieses Tumors sind neben einer intermittierenden UV-Exposition, ein heller Hauttyp, Alter (über 60 Jahre), Immunsuppression (Patienten mit Organtransplantation) und das männliche Geschlecht. Dazu kommen Genodermatosen wie das Basalzellnaevus-Syndrom (Gorlin-Goltz).

In der Pathogenese sind Mutationen des PTCH- oder SMO-Gens mit abnormer Aktivierung des Sonic-Hedgehog-Signalweges sowie UV-assoziierte Punktmutationen des TP53-Suppressor Gens von zentraler Bedeutung. Die Ursprungszell-Linie des BCC ist nicht eindeutig definiert. Von verschiedenen Autoren wurde vorgeschlagen, dass die basaloiden Zellen sich von 'germinativen' follikulären

Stammzellen (Trichoblasten) entwickeln oder sich in deren Richtung differenzieren.

Das BCC ist ein eher langsam wachsender lokal infiltrierender Tumor mit bevorzugter Lokalisation an sonnengeschädigter Haut. Selten wird eine Beteiligung palmar-plantarer Areale oder der Mundschleimhaut beobachtet. Klinisch existieren verschiedene Typen des BCCs, welche in Abb.1 dargestellt sind. Alle Formen können Ulceration und gelegentlich auch Pigmentierung aufweisen. →

Tab.1: Histopathologische Typen des Basalzellkarzinoms

- Nodulär, mikronodulär
- Superfiziell, multifokal
- Sklerodermiform, desmoplastisch (Abb. 3)
- Baso-squamös, metatypisch (Abb. 5)
- Fibroepithelialer Tumor (Pinkus)
- Infundibulo-zystisch
- Andere

# Basalzellkarzinom

→ Die makroskopisch-klinische Diagnostik kann mit nicht-invasiven Untersuchungstechniken wie der Dermatoskopie (Abb. 2) oder der konfokalen Lasermikroskopie verbessert werden. Die wichtigsten histopathologischen Varianten des BCCs sind in Tab.1 zusammengefasst.

Für das weitere therapeutische Vorgehen sollte der histopathologische Befund folgende Informationen enthalten: Morphologischer Subtyp, Wachstumsmuster (infiltrativ), Desmoplasie / Fibrosierung (Abb. 3), perineurale Invasion (Abb. 4), Tumordicke (vertikaler Durchmesser), Status der Resektionsränder (Entfernung des Tumors im Gesunden).

Die Anwendung der TNM-Klassifikation ist beim BCC nicht geeignet, weil die Metastasierungsrate sehr niedrig ist (geschätzte Inzidenz 0,0028% - 0,55%). Metastasen werden vor allem in Lymphknoten (Abb. 5), in der Lunge, Haut und Knochen nachgewiesen.

Bestimmend für die Therapieoptionen ist die Einschätzung des Rezidiv-Risikos. Man unterscheidet BCCs mit Niedrig- und Hoch-Risiko.

## Ungünstige prognostische Faktoren

*Ungünstige prognostische Faktoren sind unter anderem:*

- Lokalisation im ‚zentralen‘ Gesichtsbereich und horizontaler Tumor-Durchmesser > 6mm
- Vorbehandlung ( -z.B. Strahlentherapie)

### Histopathologie:

- Subtyp: Micronodulär
- Desmoplastisch (Abb.3)
- Metatypisch (Abb. 5a)
- Perineurales Wachstum (Abb. 4)

Fortgeschrittene BCCs (‘advanced BCCs’) werden aktuell in lokal fortgeschrittene BCCs und metastasierte BCCs (Abb.5) unterteilt. Für beide Formen sind systemische medikamentöse Behandlungen mit mechanismus-spezifischen Molekülen und Checkpoint-Immuntherapien zugelassen.

Von der European Association of Dermato-Oncology (EADO) wurde kürzlich ein Klassifikations-Schema für fortgeschrittene BCCs bzw. ‘difficult to treat BCCs’ basierend auf fünf Gruppen von Mustern (Methode des ‘independent clustering’) vorgeschlagen. Diese Stadieneinteilung könnte für Leitlinien zur Diagnose und Therapieentscheidung sowie für klinische Studien bedeutsam sein.

### Key POINTS

- Das Basalzellkarzinom wird als Tumor follikulärer Stammzellen definiert.
- Weltweit steigende Inzidenzraten des Basalzellkarzinoms (BCC) insbesondere auch fortgeschrittener Tumoren.



**Abb. 1:** BCC: Klinische Typen

- a.) Nodulär
- b.) Superfiziell
- c.) Sklerodermiform / Morphea-artig / Desmoplastisch
- d.) Fibro-epithelialer Tumor ( Pinkus)

**Abb. 2:** Dermatoskopie eines BCCs mit charakteristischem Muster: arborisierende Gefäße und dunkle bläuliche Schollen

**Abb. 3:** BCC: Sklerodermiform / desmoplastisch

**Abb. 4:** BCC: perineurale Infiltration

**Abb. 5:** Metastasiertes BCC

- a.) Primärtumor: metatypisches BCC
- b.) Lymphknotenmetastase des in Abb. 5a dargestellten Tumors

- Stratifizierung nach Rezidiv-Risiko: bedeutsam für Prognose und Therapie.
- Neue Entwicklungen zur Diagnose des Basalzellkarzinoms. ←

Literatur bei der Verfasserin

Priv. Doz. OA Dr. Ingrid H. Wolf  
 Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie,  
 Medizinische Universität Graz

© Priv. Doz. Dr. Ingrid Wolf

# Therapie-Update

## BASALZELLKARZINOM

2013 wurde als First-in-Class-Substanz der Hedgehog-Inhibitor Vismodegib als erste orale systemische zielgerichtete Therapie für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Basalzellkarzinoms zugelassen. Seitdem finden zunehmend systemische Therapien Eingang in die Therapielandschaft dieser Tumorentität. Weitere Substanzen sind Gegenstand laufender klinischer Studien.

### Therapie des BCC

Grundsätzlich sollen Faktoren wie Patientenalter (Lebenserwartung), Patientenpräferenzen, Komorbiditäten sowie Tumorlokalisation- und Ausdehnung in die Therapieentscheidung miteinfließen. So ist es nicht irrelevant zu wissen, dass Zweitkarzinome durchschnittlich mit einer Latenzzeit von mindestens 10 Jahren auftreten, was bei hochbetagten Patienten durchaus bei der Therapieentscheidung eine Rolle spielen kann.

### Operative Tumorentfernung

Nach wie vor gilt die chirurgische Exzision im Sinne einer Resektion im Gesunden (R0-Resektion) mit histologischer Sicherstellung der Diagnose als effektivste Strategie und stellt die Standardtherapie in der Indikation BCC dar. Nach Möglichkeit sollte jeder Patient einer operativen Entfernung des Tumors zugeführt werden. Bei über 95 Prozent der BCC ist die Resektabilität gegeben. Kleinere und superfizielle Tumore können auch mittels Kryotherapie behandelt werden.

### Strahlentherapie

Die Strahlentherapie gilt dann als indiziert, wenn eine R0-Resektion nicht realisierbar ist. Die Nebenwirkungen (AE) werden als relativ gering eingestuft. Gemäß den Ergebnissen einer systematischen Metaanalyse kann insgesamt eine hohe Rate an lokaler Kontrolle bei einer

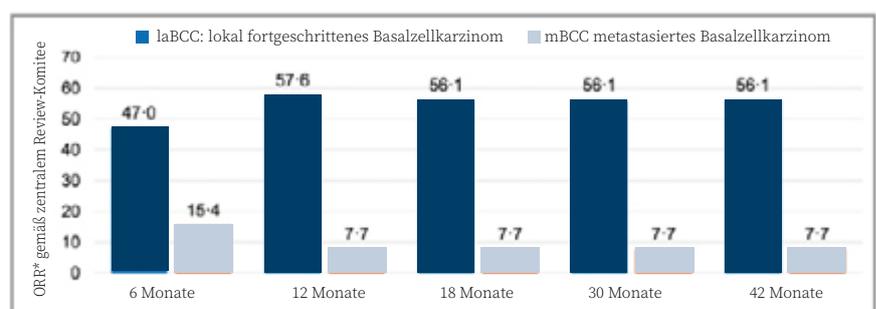
gleichzeitig geringen Komplikationsrate erzielt werden und über 90 Prozent der Patienten berichteten über gute oder exzellente ästhetische Outcomes nach der Radiotherapie.

### Photodynamische Therapie

Durch das Auftragen von photosensitiven Substanzen auf die Tumorerläsionen und die darauffolgende Bestrahlung mit Rotlicht entstehen Sauerstoffradikale, die eine Zerstörung der Tumorzellen bewirken. Darüber hinaus kann als lokale Therapieform auch die ablativ Lasertherapie zum Einsatz kommen.

### Lokale (topische) medikamentöse Therapien

Topische Therapien werden laut den aktuellen S2k-Leitlinien bei Niedrigrisiko-BCC und für ältere multimorbide



**Abb. 1:** Objektive Responderaten laut zentralem Review-Komitee; Zeitspanne seit Randomisierung in der BOLT Studie (nach Dummer R et al., Br J Dermatol 2020; 182:1369–78)

\* ORR: Objektive Responderate

→ Patienten empfohlen und haben auch bei multiplen (superfiziellen) BCC einen Stellenwert. Als Vorteile sind die Möglichkeit einer Applikation zuhause, die Schonung des umgebenden Gewebes und die Vermeidung von Narben zu erwähnen. Die Anwendung von Imiquimod oder 5-Fluorouracil (5-FU) wird vorzugsweise dann empfohlen, wenn Kontraindikationen gegen eine Operation vorliegen. Beide Substanzen sind im Speziellen für die Behandlung von superfiziellen BCC zugelassen. Für Imiquimod ist eine Thera-  
piedauer von sechs, für 5-FU von vier Wochen vorgesehen.

## Systemische medikamentöse Therapie

Zu den derzeit zugelassenen systemischen Therapien zählen einerseits die HH-Inhibitoren, andererseits die Immuntherapie (IO).

### Hedgehog-Inhibitoren

Mit Vismodegib hat im Jahr 2013 die erste oral zu verabreichende Substanz Einzug in die Therapie von BCC gefunden. Vismodegib wird in Form einer Kapsel einmal täglich eingenommen und ist basierend auf den Ergebnissen der offenen Phase-II-Studie ERIVANCE-BCC für Patienten mit lokal fortgeschrittenem (laBCC) oder metastasierten BCC (mBCC) zugelassen, die für eine Operation oder Strahlentherapie nicht in Frage kommen. Die objektive Response-rate (ORR) gemäß der Beurteilung durch ein unabhängiges Review-Komitee lag bei 43 Prozent (laBCC; n=63) bzw. 30 Prozent (mBCC; n=33), wobei bei 21 Prozent (n=13) eine komplette Response bestätigt werden konnte.

Das AE-Profil der HH-Inhibitoren ist vornehmlich durch Muskelspasmen, Alopezie, Dysgeusie, Gewichtsverlust und

Fatigue charakterisiert. Aus Langzeitdaten (Data-Cut-off 39 Monate nach Beendigung der Rekrutierung) zu Vismodegib geht hervor, dass im Verlauf keine weiteren AE beobachtet worden sind und Vismodegib somit ein manageable AE-Profil aufweist.

Mit Sonidegib kam im Jahr 2015 der zweite HH-Inhibitor in Europa zur Zulassung. Die Zulassungsdaten basieren auf der doppelblinden Phase-II-Studie BOLT, in der Sonidegib im randomisierten Design (1:2-Schema) in den Dosierungen 200 (n=79 Patienten) bzw. 800mg (n=151 Patienten) untersucht worden ist. Die ORR lag nach einem medianen Follow-up (FU) von 13,9 Monaten unter der 200mg-Dosis bei 36 Prozent und unter der 800mg-Dosis bei 34 Prozent. Daher - und auch aufgrund des verträglicheren AE-Profiles - kam die 200mg-Dosis zur Zulassung. Die Langzeitdaten (medianes FU: 42 Monate) unterstreichen Wirksamkeit und Sicherheit von Sonidegib: Die ORR-Raten waren anhaltend und betragen gemäß der Beurteilung durch ein unabhängiges Review-Komitee unter der 200mg-Dosis bei laBCC 56 Prozent und bei mBCC 8 Prozent. In Abb. 1 sind die Responderaten - gereiht nach der Zeitspanne seit Randomisierung - abgebildet.

### Immuntherapie

Der PD-1 (programmed death 1) Inhibitor Cemiplimab ist die erste IO in der Therapie des BCC und seit 2021 für die Behandlung von Patienten mit laBCC oder mBCC zugelassen, die unter einem HH-Inhibitor progredient geworden sind oder eine Unverträglichkeit gegen diesen aufweisen. Der Immun-Checkpointinhibitor Cemiplimab wurde in diesem Patientenkollektiv in Form einer offenen, einarmigen Phase-II-Studie in der Dosis von 350mg intravenös alle drei Wochen für bis zu 93 Wochen untersucht. Das mediane FU beim Data-Cutoff im Februar 2020 lag bei 15 Monaten. In die Ergebnisse flossen nur die Daten der laBCC-Patienten (n=84) ein (jene für das mBCC waren noch nicht reif für die Auswertung). Die ORR (primärer Endpunkt) belief sich auf 31 Prozent (n=26 Patienten). In Abb. 2 ist die Tumor-Response dargestellt. Bei immerhin 67 Patienten (84 Prozent) wurde eine Krankheitskontrolle erzielt, diese wurde bei 50 Patienten (60 Prozent) als dauerhaft beurteilt. Die Antitumoraktivität wurde als bedeutsam und das Sicherheitsprofil als akzeptabel eingestuft.

Gegenwärtig befinden sich mehrere IO in klinischen Prüfungen. Auch weitere Substanzen wie das onkolytische Virus Talimogene laherparapvec sind Gegenstand klinischer Prüfungen. ←

Literatur bei den Verfassern

Ao. Univ. Prof. Dr. Rainer Kunstfeld, Dr. Julia Ressler  
Universitätsklinik für Dermatologie  
Medizinische Universität Wien

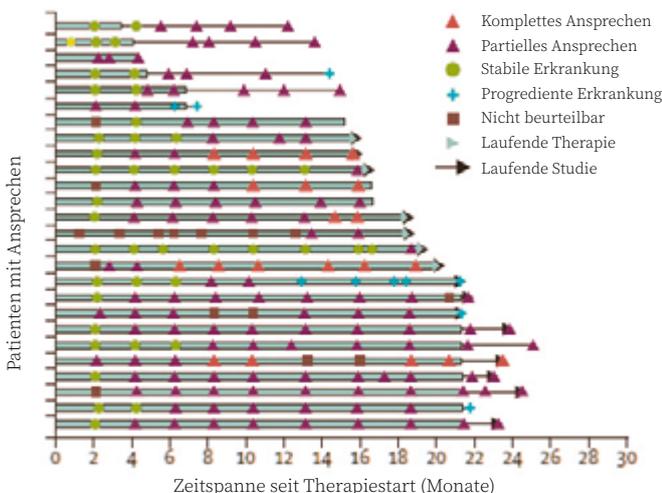


Abb. 2: Ansprechen des Tumors auf Cemiplimab gemäß der Beurteilung durch das unabhängige Review-Komitee (nach Stratigos AJ et al., Lancet Oncol 2021; 22:848–57)