

**Aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie am
Universitätsklinikum Marburg des Fachbereichs Medizin der
Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. med. Michael
Hertl)**

und dem

**Haut-, Allergie- und Laserzentrum im Merckhaus Luisenplatz
Darmstadt (Leitung und Praxisinhaber: Dr. med. Matthias
Herbst)**

***Immunologische Erkrankungen und
Immuntherapie
in der dermatologischen Praxis***

**Kumulative Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von**

Evangelia Diamanti aus Lamia, Griechenland

Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 25.07.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. rer. nat. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. med. Michael Hertl, PD Dr. med. Sigbert Jahn

Korreferent: Prof. Dr. med. Harald Renz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zusammenfassung	4
Englische Zusammenfassung (Summary)	5
Einleitung	6
Zusammenfassung der publizierten Daten	8
Immuntherapie chronisch entzündlicher Dermatosen	
Psoriasis und Psoriasis Arthritis	11
Atopische Dermatitis	14
Urtikaria	17
Biologika-Therapie in der dermatologischen Praxis unter den Bedingungen der Corona-Pandemie. Impfen vor und während immunmodulierender Therapien.	21
Diskussion und Checkliste „Biologika-Therapie in der dermatologischen Praxis“	25
Publikationsliste (eigene Veröffentlichungen)	29
Literaturverzeichnis (Einleitung und Diskussion)	30
Verzeichnis der akademischen Lehrer	32
Danksagung	33

Zusammenfassung

Die chronisch entzündlichen Immundermatosen (Psoriasis mit und ohne Arthritis, Atopische Dermatitis, Urtikaria) stellen einen wichtigen und prozentual großen Anteil an den Krankheitsbildern in einer dermatologischen Praxis dar. Zur Optimierung der Versorgung der Patienten mit immun-dermatologischen Erkrankungen führen wir seit 2019 eine Spezialimmunsprechstunde durch. Hier stellen sich Patienten mit den oben genannten Erkrankungen, aber auch mit Akne inversa, bullösen Dermatosen, mit Hauterscheinungen im Rahmen oder wegen Nebenwirkungen von Therapien bei Autoimmunkrankheiten anderer Organsysteme (zum Beispiel Myasthenia Gravis, SLE, Morbus Sjögren, Multiple Sklerose), mit Immunmangelerkrankungen oder Hyposensibilisierung-Initiierung vor. Immunmodulierende Therapien mit Biologika (monoklonale Antikörper) sowie mit klein-molekularen Arzneimitteln, wie zum Beispiel JAK-Inhibitoren, zeigen ein günstiges Wirkungs-Sicherheits-Verhältnis und werden in unserer Praxis als therapeutisches Prinzip breit eingesetzt. Neben der immunologischen Diagnostik und den Immuntherapien gehört auch der Einsatz von relevanten Impfstoffen zum Gebiet der Immundermatologie. Gerade im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Infektion und der Covid-19 Erkrankung ergaben sich bei unseren Patienten zahlreiche, häufig immunologische Fragen.

Das Management der Therapie entzündlicher Immundermatosen mit immunmodulierenden Biologika ist komplex und umfasst die saubere Indikationsstellung, das Befolgen eines Therapiealgorithmus, das Erkennen und Diagnostizieren von potenziellen Nebenwirkungen sowie die Foto- und schriftliche Dokumentation. Dies in den Alltag einer dermatologischen Praxis organisatorisch und vor allem auch wirtschaftlich einzubetten stellt eine große Herausforderung dar. Die Zusammenarbeit der Praxis mit der Klinik ist, besonders auf dem Gebiet der Immuntherapie und in Zeiten der Corona-Pandemie, von essenzieller Bedeutung. Ein Teil unserer Patienten wurde aus Studien rekrutiert, die an Kliniken durchgeführt wurden.

Durch die immunmodulierende Behandlung von mehr als 200 Patienten unter Praxisbedingungen innerhalb von zwei Jahren, haben wir reichlich Erfahrungen gesammelt. Diese werden in dieser Arbeit zusammengefasst. Die klinischen Daten wurden retrospektiv analysiert. Es werden Therapieverläufe vorgestellt und Schlussfolgerungen gezogen. Mit der vorgelegten Arbeit soll ein Beitrag geleistet werden zur Anwendung von modernen Immuntherapien in der dermatologischen Praxis.

Summary

Chronic inflammatory immune dermatoses (psoriasis with and without arthritis, atopic dermatitis, urticaria) represent an important and procentually large proportion of clinical cases in a dermatological practice.

In order to optimize the care of patients with immune-dermatological diseases, we have been holding special immune consultations since 2019. During these special consultations we have been seeing patients with all of the above-mentioned diseases, but also with acne inversa, bullous dermatoses and skin problems resulting from side effects of therapies for autoimmune diseases of other organ systems (for example, myasthenia gravis, SLE, Sjögren's disease, multiple sclerosis) as well as immune deficiency diseases or hypo sensitization initiation.

Immunomodulating therapies with biologics (monoclonal antibodies) as well as with small-molecule drugs, such as JAK inhibitors, show a favorable effectiveness-safety ratio and are widely used as a therapeutic means in our practice. In addition to immunological diagnostics and immunotherapies, the use of relevant vaccines is also part of the field of immunodermatology. In particular, our patient group had numerous immunological questions relating to SARS-CoV-2 and Covid-19 infections.

Therapy management of inflammatory immune dermatoses with immunomodulating biologics is complex and comprises a clear indication, the consistent following of a therapy algorithm, the identification and diagnosis of potential side effects as well as photo and written documentation. Incorporating all of this into the daily routine of a dermatological practice represents a major challenge in organizational and particularly economical terms. The cooperation between dermatological practice and clinic is essential, especially in the field of immunotherapy and during the corona pandemic. Some of our patients were recruited from studies conducted at clinics.

The immunomodulatory treatment of more than 200 patients under practice conditions over a two-year period allowed us to accumulate extensive experience. This is summarized in this study. Clinical data were analyzed retrospectively. Therapeutic courses are presented and conclusions are drawn. This study is intended to contribute to the application of modern immunotherapies in dermatological practices.

Die Veröffentlichung der Praxisdaten erfolgte in Zeitschriften, welche nach Kriterien der Praktikabilität für Ärzte in der Niederlassung ausgewählt wurden: gut handhabbares Einreichungsverfahren, Unterstützung durch die Herausgeber bei der Manuskriptüberarbeitung, praktikables Copyright-Verfahren. Vor allem lag den Autoren an einer hohen Reichweite der Zeitschriften in der deutsch-sprachigen Dermatologie. Zahlreiche Rückantworten von Kolleginnen und Kollegen zu den Publikationen bestätigten dieses Vorgehen. Die IMPACT-Faktoren der ausgewählten Zeitschriften sind daher geringer (Der Hautarzt 2021: 0,75; Aktuelle Dermatologie 0,06) im Vergleich mit (zum Beispiel) dem JDDG (5,231). Jedoch hielten die genannten Zeitschriften ein Gutachterverfahren vor, welches dem Peer-Review-Verfahren internationaler Journale vergleichbar ist. Zu allen eingereichten Manuskripten erhielt das Autorenteam teils ausführliche Gutachten und konnte die Arbeiten entsprechend ergänzen und korrigieren.

Einleitung

Die Haut ist ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems des menschlichen Körpers [Streilein JW, 1989]. Die Diagnostik immunologischer Hauterkrankungen und deren Immuntherapie, labormedizinische Analysen, Hyposensibilisierung – Begegnungen mit der Immunologie finden auch in einer dermatologischen Praxis im Alltag nahezu ständig statt [Diamanti E et al., 2022]. Das SALT (Skin Associated Lymphoid Tissue), seine Physiologie und Pathologie, machen die Dermatologie zu einer im Gebiet der Immunologie am besten publizierten Fachgruppen. Die Dermatologen verfügen über ein beachtliches Arsenal immunmodulierender Therapeutika für Psoriasis, Psoriasisarthritis, Atopische Dermatitis, Urtikaria, Akne inversa und andere entzündliche Erkrankungen. Viele Dermatosen sind immunologisch bedingt, manche können immunologisch diagnostiziert, viele immunmodulierend mit Biologika therapiert werden [Jahn S et al., 2021]. Für den Dermatologen in der Praxis ist es wichtig zu wissen, dass bestimmte Mechanismen immunologischer Dysregulation z.B. bei der Psoriasis (Interleukin IL-17 und -Rezeptor, IL-23, Tumornekrosefaktor (TNF) alpha) oder bei der Atopischen Dermatitis (IL-4, IL-13 und-Rezeptor) mittels Biologika immunmodulierend korrigiert und die Erkrankungen hoch effektiv therapiert werden können [Bieber T, 2019; Klimek L et al., 2020; Lauffer F et al., 2020]. Dafür wurden monoklonale Antikörper entwickelt. Diese sind für bestimmte Indikationen zugelassen und sind aufgrund ihrer Spezifität sehr sicher in der Anwendung [Jahn S, 2020]. Deswegen sollten wir von „Immunmodulation“ anstelle von „Immunsuppression“ sprechen. Letzterer Begriff sollte Medikamenten wie MTX und Ciclosporin oder Depletionstherapien (CD20, CD19, CD52) vorbehalten sein. Monoklonale Antikörper („-mab“) und Fusionsproteine („-cept“) sind seit Jahren fester Bestandteil der Therapie chronisch entzündlicher

Hauterkrankungen (Anmerkung: Die Nomenklatur der biotechnologisch hergestellten Antikörper wurde jüngst durch die WHO-Expertengruppe einer Änderung unterzogen; siehe auch [Weiser K, 2022]). Die Bindungsspezifität monoklonaler Antikörper resultiert in einem ausgesprochen vorteilhaften Nutzen-Risiko-Verhältnis mit einem sehr günstigen Sicherheitsprofil, auch und gerade in der Langzeitanwendung. Für eine dermatologische Praxis bringt der Einsatz dieser modernen Medikamente mit Jahrestherapiekosten bis 20.000 € jedoch besondere organisatorische und betriebswirtschaftliche Herausforderungen. In unserer Praxis haben wir eine Spezialsprechstunde Immundermatologie etabliert. Hier erfolgt eine besonders sorgfältige Dokumentation von Diagnose, Therapieentscheid und -verlauf. In der Spezialsprechstunde behandelten wir in den hier dokumentierten 2 Jahren (2019-2021) etwa 220 Patienten mit Systemtherapien, darunter etwa 200 mit Biologika im Sinne der Immunmodulation. Aus immunologischer Sicht erfolgen anamnestische und labormedizinische Vorbereitungen gemäß der entsprechenden Leitlinien und Experten-Stellungnahmen [Wollenberg A et al., 2016; Nast A et al., 2021; Werfel T et al., 2021; Zuberbier T et al., 2022]. Weiterhin wird bei allen Patienten vor einer Systemtherapie mit Biologika ein Routinescreening mit großem Blutbild, Leber- und Nierenfunktions- sowie Entzündungswerten durchgeführt, um im Falle von ursächlichen oder nicht-ursächlichen Nebenwirkungen einen Ausgangswert vorhalten zu können. Das therapeutische Arsenal der monoklonalen Antikörper wird gegenwärtig durch die Jak-Inhibitoren (Baricitinib, Upadacitinib, Abrocitinib, Tofacitinib, u.a.) erweitert [Traidl S et al., 2022]. Man kann von einer sehr guten Wirksamkeit der kleinmolekularen Substanzen im Vergleich mit den monoklonalen Antikörpern ausgehen. Die orale Applikation ist eine wichtige Ergänzung bestehender Therapien. Das Labormonitoring gestaltet sich etwas aufwändiger. Im Sinne einer Nebenwirkungsprophylaxe werden Patienten älter als 50 Jahre, die mit JAK-Inhibitoren therapiert werden, gegen Zoster geimpft. Die retrospektive Analyse der in den Publikationen sowie in dieser Arbeit dargelegten klinischen Fälle fand im Wesentlichen in der Zeit vor der Zulassung der Jak-Inhibitoren in der Atopischen Dermatitis statt. Dank guter Wirksamkeitsdaten und inzwischen erfolgter positiver Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG-Bewertungsverfahrens (Abrocitinib) führt an dem Einsatz dieser Substanzgruppe kein Weg mehr vorbei. Entsprechende Selektionskriterien diskutieren wir im Abschnitt „Atopische Dermatitis“. Wir nutzen für das eigene Verständnis, vor allem aber auch für die Patientenaufklärung die etwas vereinfachende Einteilung der Dermatosen gemäß der in deren Pathogenese dominierenden Zytokinmuster in „Th1- und Th2-Erkrankungen“. Daraus ergibt sich die Erläuterung der therapeutischen Blockaden sowie die Möglichkeit auftretender Nebenwirkungen nebst dem notwendigen Monitoring. Mit Biologika als moderne Therapeutika behandeln wir trotzdem nur ein Symptom (vermehrte lokale

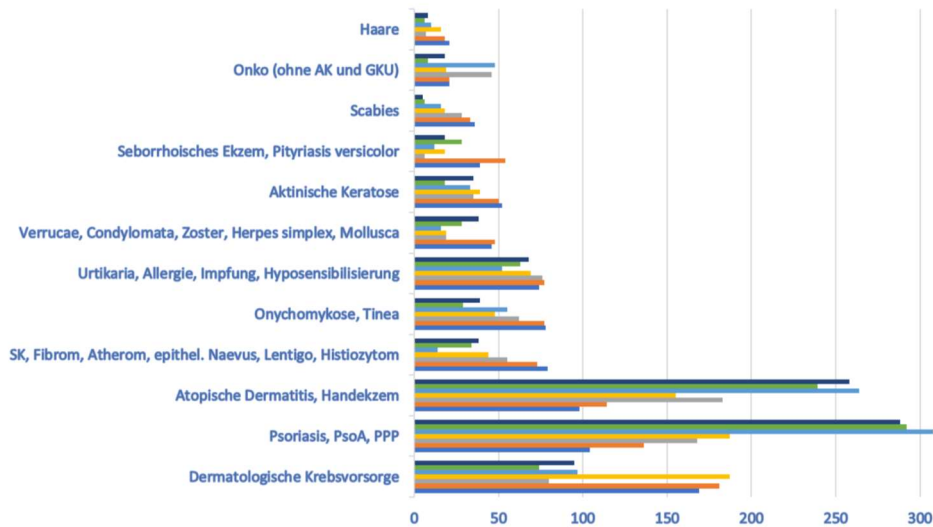
Zytokinproduktion, gestörtes Zytokingleichgewicht) - wenn auch sehr spezifisch. In den wenigen Fällen, wo eine Therapie beendet wurde, haben wir schnelle und zum Teil schwere Rezidive innerhalb von weniger als vier Monaten beobachtet. Die meisten unserer mit Biologika therapierten Patienten erweisen sich als sehr diszipliniert bezüglich der Einhaltung der therapeutischen Vorgaben (hohe Patientenadhärenz). Dies galt auch und gerade für die Zeit der Corona-Pandemie. Bei der Betreuung von Patienten mit chronisch entzündlichen Dermatosen unter dem Einfluss der Coronavirus-Pandemie haben wir viele Erfahrungen gesammelt und konnten uns frühzeitig auf publizierte Stellungnahmen von Experten und Fachgesellschaften verlassen [Schön MP et al, 2020; Grabbe S et al., 2020; Bogdan C, 2021]. Die Entwicklungen im Bereich der immunmodulierenden Biologika stellten natürlich häufig die Frage nach einem Off Label Use bei weiteren Erkrankungen, die im Rahmen der Spezialsprechstunde diagnostiziert wurden: Bullöses Pemphigoid, palmoplantare und pustulöse Psoriasis, Alopezia areata, Akne inversa, Gesichts-betonte Atopische Dermatitis, Lichen ruber. Wir haben einen Off Label Use strikt vermieden und uns streng an den Text der Zulassung gehalten. Wir haben in zwei Fällen mit Krankenkasse und Medizinischem Dienst der Krankenkasse (MDK) einen Weg gefunden, eine nicht zugelassene Indikation mit einem Biologikum zu behandeln. In zwei weiteren Fällen haben wir uns diesbezüglich an das ausgewiesene Studienzentrum der Hautklinik der Universität Frankfurt/Main gewandt.

Zusammenfassung der publizierten Daten

Immuntherapie chronisch entzündlicher Immundermatosen

Zur optimalen Versorgung von Patienten mit immun-dermatologischen Krankheitsbildern, immunmodulierenden Therapien bzw. mit Hautkrankheiten bei Bestehen einer Autoimmunkrankheit, führen wir, wie schon bereits erwähnt, seit September 2019 die Spezialsprechstunde Immundermatologie in unserer Praxis durch. Diese ist ein wichtiger Bestandteil der dermatologischen Facharzt-Ausbildung in unserem Praxis Team. Die immunologisch bedingten chronisch-entzündlichen Dermatosen spielen in Patientengut einer dermatologischen Praxis eine wichtige, jedoch bei weitem keine exklusive Rolle (Abbildung 1).

Abbildung 1: Alltag in der dermatologischen Praxis*.



*An einem ärztlichen Arbeitsplatz der Praxis Haut-, Allergie- und Laserzentrum im Merckhaus Luisenplatz Darmstadt (Leitung und Praxisinhaber: Dr. med. Matthias Herbst) wurde über 2 Jahre jeder Patientenkontakt mit der Indikation/Diagnose notiert. Dies geschah strikt anonym. Es liegt also in der Natur dieser Analyse, dass in den „Kontakten“ einzelne Patienten mehrfach vertreten waren. Jeweils eine Säulenfarbe zeigt den Anteil der Indikationen in 1000 ausgewerteten Kontakten. Die dritte 1000-er „Kohorte“ fällt in den Zeitraum der ersten Corona-Pandemiewelle in Quartal 1 und 2 im Jahre 2020. Die hier dargestellten Daten sollen illustrieren, welchen Aufwand ärztlicher Tätigkeit (Kontakte) einzelne Indikationen erzeugen.

Etwa 30% der Arztkontakte wurden durch Patienten mit immunologisch bedingten chronisch entzündlichen Dermatosen generiert. Grund genug, die komplexe Diagnostik, Dokumentation und das Therapiemanagement in eine Spezialsprechstunde Immundermatologie auszugliedern. Zum Patienten-Klientel einer auf Immunologie fokussierten Sprechstunde gehören Patienten mit Psoriasis und/oder Psoriasis Arthritis, Neurodermitis, Urtikaria, Akne inversa, Patienten mit dermato-onkologischen Erkrankungen, oder Patienten die im Rahmen von klinischen Studien eine immunmodulierende Therapie erhalten hatten oder Patienten mit einer Autoimmunkrankheit anderer Organsysteme (zum Beispiel Myasthenia Gravis, SLE, Morbus Sjögren, Multiple Sklerose), die sich mit einer Hautkrankheit oder mit dermatologischen Symptomen ihrer Grunderkrankung oder Hautnebenwirkungen der Therapien derselben vorstellten. Die Zahl der in der Spezialsprechstunde betreuten Patienten mit Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises wuchs im dokumentierten Zeitabschnitt. Dies ist sicherlich auch auf die schwierige rheumatologische Versorgungslage in unserem KV-Gebiet zurückzuführen. Struktur und Verantwortlichkeiten der Spezialsprechstunde ermöglichten die

ausführliche Dokumentation, Erhebung entsprechender Scores, Dokumentation der Lebensqualitätsbeeinträchtigung im DLQI, Blutuntersuchungen, klinische Verlaufskontrollen, Impfstatus- und Impflückenanalyse, Studiendokumentation wenn relevant, Fotodokumentation sowie Aufklärungsgespräche für bevorstehende Immuntherapien. Weiterhin erfolgen Falldiskussionen im Team und kleine Fortbildungen inklusive Information über neueste Fachliteratur. Unsere Immunologie-Sprechstunde dient auch zur Fortbildung für Weiterbildungsassistenten. Hospitationen von Fachkollegen wurden durchgeführt. Im Jahr 2020 betrug die Netto-Sprechstundenzeit 234 Stunden im Folgejahr 288 Stunden. Pro Stunde wurden 3,26 Patienten im Jahr 2020 gesehen, 3,35 im Jahr 2021. Es wurden 26% GKV-Scheine durch Kontakte im Jahr 2020 und 54% im Jahr 2021 abgerechnet als indirektes Maß der Wiederbestellrate. Patienten mit weiteren Diagnosen über beide Jahre, die während der Spezialsprechstunde behandelt wurden sind Akne inversa (4 Patienten), M Behcet (2), Follikulitis decalvans (2), Hyposensibilisierung (4), IgA-Mangel (3), Mastozytose (2), Mucosis fungoides und Parapsoriasis en plaques (4), Pemphigoid (1), Sjögren (2), Sklerodermie und Morphea (3), SLE (4), Vitiligo Kind (3), Lichen ruber verrucosus (4), Alopecia areata (3) sowie nicht geplante Notfälle (44). Es wurden 7000 Patientenkontakte ausgewertet, davon 1729 aus der Spezialsprechstunde. Die Kontakte pro Stunde über etwa 2 Jahre, die wir in der Normalsprechstunde hatten, liegen bei 5,7/Stunde vs. 3,4/Stunde in der Spezialsprechstunde. Das entspricht etwa einer Einbestellung von 6/Stunde „Normal“ und 4/Stunde „Spezial“. Die Patientenkontakte eines Arztes wurden nach Indikationen erfasst und in Gruppen eingeteilt. Die Ärztin oder der Arzt führte normale Sprechstunden sowie die Spezialsprechstunde Immundermatologie durch. Die „No show“ Patienten wurden einzeln gezählt und ausgewertet. Überraschenderweise sind die Zahlen vergleichbar bei der „Normal“ - und der „Spezialsprechstunde“. Wie die Zahlen im Jahresvergleich der Spezialsprechstunde zeigen, gab es, wohl Pandemie-bedingt, im Jahr 2021 einen deutlichen Anstieg, was sicher auch mit der Situation einer Immunerkrankung und einer Immuntherapie und dem resultierenden Wunsch nach Kontaktreduktion in Pandemiezeiten zu tun hatte. Die Kontaktfrequenz in der Spezialsprechstunde blieb über 2 Jahre etwa vergleichbar mit Werten um 3,3 Patienten pro Stunde. Der Anteil „Scheine“ ist im Jahr 2021 gegenüber 2020 deutlich gestiegen. Mögliche Gründe dafür sind, dass es im Jahr 2021 mehr Langzeit-Behandelte gab, die meist selbst spritzen und nur 1x im Quartal zum Check und zur Nachverordnung kamen. Das sind wahrscheinlich vor allem die Dupilumab-Patienten, von denen mehr als 70% selbst injizieren. Der Anteil der Psoriatiker auf Tildrakizumab und Risankizumab (Injektion 1x im Quartal) ist ebenso gestiegen. Es sind im Jahr 2021 mehr Patienten, die zur einmaligen Immundiagnostik kamen und dann in der „normalen Sprechstunde“ weitergeführt wurden. Wir sind im Jahr 2021 unter dem Eindruck

der anhaltenden Pandemie dazu übergegangen, die Patienten weniger häufig in der Praxis zu begrüßen (und haben dafür auch eine gewisse Routine entwickelt).

Immuntherapie chronisch entzündlicher Dermatosen

Psoriasis und Psoriasis Arthritis. (Zusammenfassung aus Publikation 3)

Die Psoriasis ist eine entzündliche, chronisch rezidivierende Hauterkrankung, die uns in der dermatologischen Praxis sehr häufig und in sehr unterschiedlicher Form begegnet. Neben anderen Komorbiditäten sind es v. a. Gelenke, Knorpel, Enthesen und Sehnen, deren Infiltration mit aktivierten T-Lymphozyten (ähnlich wie in den Psoriasisplaques auf der Haut) zu Entzündung, Schmerz, Bewegungseinschränkung und im weiteren Verlauf zu Destruktionen führt. Etwa 30 % der Psoriasis-Patienten entwickeln im Verlauf eine PsA. Das Erkrankungsbild hinsichtlich Haut- und Gelenkbefall und dem jeweiligen Schweregrad ist äußerst heterogen und stellt damit hohe Anforderungen an Diagnostik und Therapie. Oft werden die Manifestationen der PsA erst Jahre nach Erstaufreten erkannt, jedoch ist ein möglichst frühes therapeutisches Intervenieren ratsam, um Progression und irreversible Gelenkschäden zu verhindern oder aufzuhalten und nicht zuletzt die deutlich eingeschränkte Lebensqualität und berufliche Beeinträchtigungen zu verbessern. Wir führten eine retrospektive Datenauswertung einer Kohorte durch. Es wurden 40 Patienten mit Psoriasisarthritis in der Immunologie Sprechstunde ausgewählt und ausschließlich vorhandene Daten ausgewertet. Bei 60% der Fälle erfolgte die Diagnostik außerhalb unserer Praxis, 17/40 mit Röntgenbefunden, 2/40 mit Ultraschallbefunden. Aktuell wird die Diagnose klinisch und anamnestisch gestellt und die Schwere der Erkrankung wird mittels PASI, DAPSA, NAPSI und DLQI bewertet. Hinsichtlich des DAPSA (Disease Activity in PSoriatic Arthritis) verwenden wir die übliche Schweregradeinteilung: 0–4 Remission, 5–14 niedrige, 15–28 mittlere, > 28 hohe Krankheitsaktivität, resultierend aus der Untersuchung von 66 Gelenken auf Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung sowie anamnestischen Angaben der Patienten. Häufig berichten die Patienten von „springenden Schmerzen“. Dies sind teils mehrwöchige, teils mehrmonatige Schmerzsymptome an ganz unterschiedlichen Gelenken (Handgelenk, Schultergelenk, Sprunggelenk, Spann), die sogar zu Bewegungseinschränkungen führen, jedoch ohne Folgeerscheinungen sistieren können und evtl. rezidivieren. Wir werten dieses Symptom v. a. als Zeichen der Enthesitiden. Als „Late-Onset-Psoriasis“ wurden solche Patienten gezählt, bei denen die ersten Hautsymptome auftraten, als sie mehr als 90 % ihres damaligen Lebensalters erreicht hatten. Zur Diagnosestellung und zur Beurteilung des Schweregrades analysieren wir routinemäßig großes Blutbild, C-reaktives Protein, CCP, Rheumafaktor. In Vorbereitung auf eine Systemtherapie kommen hinzu Leber- und Nierenfunktionswerte, Hepatitis- und HIV-Serologie, Quantiferon-Test zum Ausschluss einer

Tuberkulose.

Vor dem Therapieentscheid („Woche 0“) erfolgt die o. g. Basisdiagnostik, bestehend aus Anamnese, Untersuchung, Schweregradbeurteilung mit den genannten 4 Scores, labormedizinischer Untersuchung und Fotodokumentation. Nachfolgend wird dem Patienten ein Therapievorschl ag unterbreitet, ein Aufklärungsgespräch durchgeführt und das Patienteneinverst andnis schriftlich eingeholt. Das Monitoringprogramm (PASI, DAPSA, DLQI, Fotodokumentation) erfolgte i. d. R. in Woche 4, 8, 16 und, nachfolgend, 1-mal pro Quartal. Laboranalysen erfolgten in Abhängigkeit vom Pr eparat (Fachinformation). Alle Medikamente wurden streng nach Zulassungstext indiziert, dosiert, verabreicht und monitoriert. Wir betreuten innerhalb von 18 Monaten über 100 Patienten mit Psoriasis vulgaris, von denen etwa 45 eine PsA hatten. Das Erkrankungsalter unterschied sich nicht nach den Geschlechtern. Late-Onset-Verläufe kamen in 15% der Fälle vor und in keinem der 40 Fälle traten die Gelenksymptome vor den Hautsymptomen auf. Alle Patienten, die bereits ein Biologikum erhalten hatten, waren von Rheumatologen eingestellt worden. Diese betreuten wir entweder dermatologisch mit oder übernahmen sie in Absprache in die Spezialsprechstunde. Es waren 2 Patienten aus klinischen Studien, 2 mit jahrelanger systemischer Steroidtherapie, 2 mit Acitretin vorbehandelt, 32 mit topischen Therapien und 8 ohne bisherige dermatologische Behandlung. Patienten mit Psoriasis und PsA zeigten ein buntes Bild hinsichtlich des Hautbefalles. Am häufigsten wurde eine Nagelpsoriasis beobachtet. Da uns in der Betreuung von Patienten mit Psoriasis und PsA immer wieder auch allergologische Themen begegneten, wurde eine Auswertung der Patientenunterlagen hinsichtlich atopischer Befunde vorgenommen. Dabei wurden eigene klinische Beobachtungen, anamnestiche Befragung, Klinikbriefe sowie dokumentierte Befunde in der Kartei berücksichtigt. Das parallele Vorkommen von Atopie und Psoriasis bzw. PsA wird kontrovers diskutiert. Es besteht die Lehrmeinung, dass eine atopische Diathese eher protektiv in Bezug zu Autoimmunkrankheiten wie Psoriasis ist. Wir möchten lediglich darauf verweisen, dass eine Psoriasis allergische Phänomene nicht ausschließt. In einigen Fällen hätten wir durchaus eine Hyposensibilisierung für indiziert erachtet. Darauf haben wir jedoch verzichtet, da die Fachinformationen der entsprechenden Allergenpräparate den Passus „kontraindiziert bei immunmodulierender Systemtherapie“ (o. a.) enthielten. Dies ist fachlich in wissenschaftlichen Publikationen nicht belegt, aber wir vermeiden, wie bereits beschrieben, Off Label Use Situationen. Von ca. 1000 Patientenkontakten in der Praxis wurden im Durchschnitt 120 mit der Diagnose Psoriasis vulgaris (inkludierend PPP, Psoriasis guttata und inversa) generiert (12%). Von diesen wurden bei etwa 30% der Kontakte Patienten mit PsA vorstellig. Häufig waren ein negativer Rheumafaktor im Serum sowie ein negativer radiologischer Befund die Basis der Diagnose „unklare Arthritis“. Dabei hätte die Anwendung

der CASPAR-Kriterien, also ein Blick auf Nägel, Haaransatz, Ellenbogen und Leistengegend, vielleicht den Weg zur Diagnose PsA beschleunigt. Minimale Zeichen der Psoriasis mit massiven Gelenkbeschwerden (axial, peripher mit schweren Daktylitiden und Enthesitiden) oder eine schwere Psoriasis mit PASI > 30, begleitet von eher unspezifischen Schmerzsymptomen einer Enthesitis und einem geschwollenen Gelenk sind zu beobachten. Wir verwenden zur Bewertung der Krankheitsaktivität der PsA den DAPSA-Score. Dieser enthält anamnestische Angaben des Patienten kombiniert mit Ergebnissen der körperlichen Untersuchung. Zu einem weniger gewichtigen Teil fließt der CRP-Wert ein. Die Erhebung des DAPSA-Scores ist auch ein Beitrag zur Patientenführung und -beurteilung. Nachdem wir selbst bei ausgeprägter klinischer Daktylitis einen negativen Röntgenbefund der PsA erhielten, haben wir diese Methode zumindest für die frühe PsA-Diagnostik als Suchmethode verlassen. Es sind offensichtlich die Enthesitiden, z. B. im Bereich der Fingergelenke, die Ursache der Schmerzen in der frühen Phase einer PsA sind. Wir sehen wahrscheinlich in der Praxis viel mehr Patienten mit einer „Psoriasis-Enthesitis“ als mit „Psoriasis-Arthritis“. Das therapeutische Arsenal zur Behandlung von Psoriasis mit und ohne PsA hat sich inzwischen deutlich ausgeweitet und umfasst Biologika zur Blockade pro-inflammatorischer Zytokine (TNF alpha; IL-17, IL-17-Rezeptor, IL-23) sowie eine Reihe von anti-inflammatorischen niedrigmolekularen Medikamenten (MTX, Dimethylfumarat, Apremilast, JAK-Kinase-Hemmer). In Abhängigkeit von der Indikation sowie vom Zulassungsstatus der Medikamente haben wir versucht, einen Algorithmus zur individuellen Auswahl des therapeutischen Vorgehens zu etablieren, dem wir über Monate konsequent folgen und den wir in Anbetracht neuer Zulassungen und Zulassungserweiterungen ständig aktualisieren (Tabelle 5 in Publikation 3). Die Therapie der Psoriasis pustulosa palmoplantaris (PPP) stellt eine Herausforderung dar, sowohl hinsichtlich des Mangels zugelassener Medikamente als auch wegen der Schwierigkeit der Beschreibung der Schwere der Erkrankung, weil der PASI hier nicht anwendbar ist. In unserer Kohorte wurden 4 Patienten mit Adalimumab-Biosimilar (TNF-Blockade) und eine Patientin mit MTX behandelt. Wir haben bisher keine eindeutigen Kriterien zur Auswahl einer IL-17- versus einer IL-23-Blockade. Teilweise richten wir uns nach der Existenz von Darmbeschwerden (pro IL-17, contra IL-23-Blockade), was in der Literatur umstritten ist, teilweise gab es bereits erfolgreiche oder erfolglose Vortherapien. In einigen Fällen spielte die Injektionshäufigkeit eine Rolle. Die 8- oder 12-wöchentliche Injektion der IL-23-Blockierer (immer in der Praxis) wurde von einigen Patienten häufiger zu verabreichenden Immunmodulatoren vorgezogen. Wir beobachteten auch unter der Pandemiesituation bei unseren Patienten eine große Compliance und Adhärenz. Während dieser Zeit erlitt keiner unserer Patienten eine klinisch relevante SARS-CoV-2-Infektion. Zum Zeitpunkt der Finalisierung des Manuskriptes waren 19/ 40 Patienten zumindest einmalig gegen

SARS-CoV-2 geimpft, 5 davon in unserer Praxis. Sowohl mRNA- als auch Adenovirale Vektorimpfstoffe kamen zum Einsatz. Es wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Wir konnten zeitnah keine Auswirkungen auf die laufenden Therapien feststellen.

Immuntherapie chronisch entzündlicher Dermatosen

Atopische Dermatitis (Zusammenfassung aus Publikation 2)

Es werden die Ergebnisse einer retrospektiven Datenauswertung von 44 Patienten einer Praxiskohorte präsentiert, deren atopische Dermatitis (AD) mehrmonatig bis zu 3 Jahre lang mit dem Interleukin-4/13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab behandelt wurde. Die Betreuung der Patienten erfolgte in der Spezialsprechstunde Immunologie, in der die aufwendige Dokumentation realisiert werden konnte. Die therapeutische Effizienz unter Praxis-Alltagsbedingungen erwies sich als sehr gut (Anteil Patienten EASI [Eczema Area and Severity Index] 50, 75, 90 nach 16 Wochen: 94, 84, 60 %) und anhaltend (86 % EASI 90 nach 52 Wochen Therapie). Eine Patientengruppe mit starker Beteiligung der Gesichtshaut sowie periorbitalem und/oder konjunktivalem Befall neigte häufiger zu Rezidiven und benötigte eine zusätzliche lokale Therapie. Bei allen 44 Patienten wurden keine Nebenwirkungen festgestellt, sodass sich Dupilumab als eine sichere und effiziente Therapie erwies. Die atopische Dermatitis ist eine Erkrankung, bei der eine gestörte Funktion der Hautbarriere verbunden mit der Aufnahme von Allergenmaterial und ein entsprechend sensibilisiertes Immunsystem sich gegenseitig befördern. Dies wird von psychosomatisch-psychodermatologischen Faktoren begleitet. Dank zunehmendem Verständnis der vielfältigen pathogenetischen Faktoren und Mechanismen ist die Zahl der Interventionsmöglichkeiten gewachsen, sodass eine Vielzahl von therapeutischen Entwicklungen zur Verfügung stehen. Derzeit stellt sich zunehmend die Frage, welches Präparat für welchen Patienten am besten geeignet ist. Etwa 220 Patienten pro Jahr mit AD (inklusive atopischem Handekzem) völlig unterschiedlicher Schweregrade und mit sehr unterschiedlichen Krankheitsgeschichten werden in unserer Praxis vorstellig. Im Rahmen der Spezialsprechstunde Immundermatologie wurden innerhalb von 21 Monaten 37/44 der in der Kohorte charakterisierten Patienten auf die Therapie mit Dupilumab eingestellt. In die Analyse kamen weitere 7 Patienten, die vorher mit Dupilumab in Kliniken behandelt wurden, wo die EASI-Analysen nicht vollständig über den Zeitverlauf vorlagen. Es wurden Patienten von anderen dermatologischen Praxen oder vom Hausarzt vorgestellt mit der Bitte um Therapieeinstellung. Es kamen Patienten auf Anraten Dupilumab-behandelter Patienten sowie andere mit aktuell andauernder oder vorheriger systemischer Therapie mit Ciclosporin oder systemischen Kortikosteroiden. Viele Patienten waren lange Zeit ohne dermatologische Behandlung und erhielten weder lokale, UV-Licht- oder systemische Therapien. Eine Patientin übernahmen wir

aus einer Phase-III-Studie mit einem JAK-Inhibitor mit einem schweren Rezidiv, und behandelten nach Studienschluss mit Dupilumab. Bei allen Patienten erfolgte vor Therapiestart die Bestimmung des EASI, die Abfrage des Juckreiz-NRS (Numerische Rating-Skala 0-10) -Scores sowie die Erhebung der Lebensqualität mit dem DLQI (Dermatology Life Quality Index)-Fragebogen. Außerdem wurde der anamnestisch höchste EASI bestimmt, indem Daten aus früheren Konsultationen in unserer oder anderen Praxen, Angaben aus Klinikbriefen, Handyfotos und Berichte der Patienten herangezogen wurden. Der Durchschnitts-EASI bei Therapiestart lag unwesentlich unter dem anamnestisch erhobenen Wert (21 vs. 25), konnte aber individuell stark abweichen. Durch Fotodokumentation wurden die Schwere der Erkrankung und deren Ausbreitung erfasst. Es erfolgte die Erhebung des Impfstatus. Bei allen Patienten wurde eine einmalige Analyse von Basisblutwerten (Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter) sowie ein REAST (Reversed Enzyme Allergo Sorbent Test) vorgenommen.

Es wurden Patienten mit AD im Erwachsenenalter behandelt. Einige erlitten ein Krankheitsrezidiv nach in der Kindheit bestehenden AD und nachfolgend jahrelanger Remission jenseits des 40. Lebensjahres. Bei einem Teil der Patienten bestanden atopisch-allergische Begleiterkrankungen, wie Rhinokonjunktivitis, Urtikaria, Nahrungsmittelallergien, allergisches Asthma bronchiale sowie Polyposis nasi. Bei nahezu allen Patienten mit Verdacht auf AD erfolgte die Bestimmung des Gesamt-IgE im Serum sowie der Antigenspezifitäten (REAST). Wir charakterisieren die Patienten unserer Kohorte als „IgE erhöht“ bei Werten >200 IU/ml und als „Allergenpositiv“ bei $>$ Klasse 2 (ab „mäßig positiv“) für 2 unterschiedliche Allergengruppen. In der Regel werden 8 Spezifitäten getestet. Dazu gehören immer die Baumpollen (Birke, Hasel, Erle), Mix von frühblühenden Gräsern, Roggen, Hausstaubmilben (*Dermatophagoides pteronyssinus* et *farinae*), Schimmelpilzmischung, Tierhaare oder -epithelien. Die IgE-Spiegel im Serum unserer Patienten variierten stark. Soweit das bei der limitierten Kohortengröße beurteilbar ist, haben wir keine Korrelationen zwischen IgE-Spiegeln und Schweregrad (EASI) festgestellt. Die Erhebung von EASI, DLQI, Pruritus-Score sowie die Fotodokumentation erfolgten in Woche 0 (Therapiestart), 4, 8 und 16. In Woche 16 kam es zum „Therapieentscheid“, der gemeinsam von Patienten, MFAs (Medizinische Fachangestellte) und Ärzten besprochen wurde. Im Falle der Therapiefortsetzung erfolgte die Dokumentation des Verlaufes (s. oben) 1-mal pro Quartal. Die Daten zur Wirksamkeit von Dupilumab im Zeitverlauf, dokumentiert anhand des EASI, der Pruritusreduktion ($>$ minus 4 Punkte gegenüber Ausgangswert) sowie der Verbesserung der Lebensqualität (DLQI-Reduktion um 50 bzw. 75 %) wurden in Tabelle 3, Publikation 2 illustriert. Für etwa die Hälfte der Patienten konnte eine Analyse 1 Jahr nach Therapiestart dokumentiert werden. Die Mehrzahl der Patienten reagierte mit sehr schnellem Ansprechen. Etwa 90 % der

Patienten erreichten die Halbierung des EASI nach 4 Wochen. Bei 21/39 Patienten wurde ein EASI 50 bereits nach 2 Wochen festgestellt. Parallel dazu kam es zu einer raschen Reduktion des Pruritus und zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Bezüglich der Arzneimittelsicherheit stellten wir fest, dass für alle 19 Patienten mit anamnestisch oder bei Therapieeinstellung bestehender Beteiligung des Gesichtes und/oder der Augen die Abheilung des Ekzems an diesen Lokalisationen teilweise stark verzögert erfolgte. Wir haben keinen Fall eines Auftretens einer Gesicht- und Augenbeteiligung gesehen, wo dies im bisherigen Krankheitsverlauf nicht schon bekannt gewesen wäre. Eine augenärztliche Mitbetreuung wurde veranlasst und entsprechend die Konjunktivitis mit steroidhaltigen Tropfen behandelt. Die Hauterscheinungen im Gesicht heilten bei allen Patienten ab, jedoch erst in einem Zeitraum von 18-28 Wochen. Diese Patienten neigten zu Rezidiven. 6 Patientinnen berichteten von einer „nachlassenden Wirkung“ des Medikamentes wenige Tage vor der folgenden Injektion (leichter Juckreiz, Erythem an Prädispositionsstellen). An den Injektionsstellen wurden keine lokalen Reaktionen beobachtet. Es wurden keine systemischen Nebenwirkungen (Infektion, Allergie) berichtet oder gesehen. Nach 12 Wochen durften die Patienten in häuslicher Umgebung selbst spritzen. Es gibt bei Atopikern IgE-vermittelte und IgE-unabhängige Entzündungsmechanismen. Bei der extrinsischen AD soll der IgE-Spiegel mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren. Bei unseren Patienten mit intrinsischer AD konnten wir dennoch spezifische Reaktivitäten messen, was jedoch keine Beziehung zum Therapieerfolg mit Dupilumab hat. Da wir mit Dupilumab immunologisch einen pathogenetischen Faktor blockieren und nicht seine Entstehung müsste nach heutigem Verständnis lebenslang behandelt werden. Bei den Patienten, die eine Therapiepause wünschten, sahen wir nach wenigen Monaten ein starkes Wiederaufflammen von Juckreiz und Entzündung. In unserer Kohorte zeigte sich nach 52 Wochen ein EASI-75 bei 86% der Patienten. Das ist bedeutend besser als in den Zulassungstudien. Vergleiche einer beschreibenden Fallserie (unsere Kohorte) mit Ergebnissen großer Phase-III-Studien sind jedoch nur sehr bedingt möglich, da es erhebliche Unterschiede z. B. in der Möglichkeit der Anwendung von Begleittherapien gibt. Bezüglich SARS-CoV-2 haben wir bei allen Patienten mit Dupilumab die Therapie fortgesetzt bzw. neu begonnen. Bis Juni 2021 waren mehr als 50% dieser Patienten mit dem RNA (Ribonukleinsäure)- Impfstoff Comirnaty[®] (BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Deutschland) geimpft. Wir haben nachfolgend keine Beeinträchtigung des klinischen Therapieverlaufes beobachtet. Neben dem Anti-IL4/13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab werden weitere Zytokin- und Zytokinrezeptorantagonisten sowie eine ganze Gruppe von JAK-Inhibitoren entwickelt. Daher besteht die Hoffnung, in den nächsten Jahren für die Patienten mit AD ein ähnliches therapeutisches Repertoire anbieten zu können, wie es für die Psoriasis seit Jahren besteht. Zum Zeitpunkt der retrospektiven Datenanalysen und der Erstellung der Publikationen,

auf denen diese Promotionsschrift basiert, gab es in der Praxis wenig Erfahrungen mit der Anwendung eines anti-IL-13-Antikörpers (Tralokinumab) sowie von Jak-Inhibitoren, da deren Zulassung (Baricitinib, Upadacitinib, Abrocitinib) erst in den letzten 2 Jahren erfolgte. Im Praxisteam wurden mögliche Selektionskriterien diskutiert: Dupilumab und Tralokinumab (monoklonale Antikörper zur Zytokinblockade): (1) Patientinnen und Patienten, die 14-tägige Injektionen bevorzugen, (2) Patienten, die in der Krankheitsgeschichte keine starke Beteiligung der Gesichtshaut und der Augen hatten, (3) möglicherweise Patientinnen mit Kinderwunsch. Für den Einsatz von Jak-Inhibitoren spricht: (1) Bevorzugung der per os Einnahme gegenüber Injektionen, (2) anamnestisch oder aktuell klinisch hohe Evidenz für eine Beteiligung von Gesichtshaut und Augen. In Anbetracht der sehr positiven Nutzenbewertung der Jak-Inhibitoren durch den GBA (Gemeinsamer Bundesausschuss) sollte der Therapientscheid hier zukünftig sehr sorgfältig dokumentiert, und Aktualisierungen von Leitlinien und Expertenmeinungen berücksichtigt und zitiert werden.

Immuntherapie chronisch entzündlicher Dermatosen

Urtikaria (Zusammenfassung aus Publikation 1)

Mit einer Prävalenz von 0.7-1,0% (altersgruppenabhängig) gehört die Chronische Urtikaria (CU) zu den häufigen dermatologischen Erkrankungen. Die CU ist gekennzeichnet durch das Auftreten juckender Quaddeln mit oder ohne begleitendem Angioödem über einen Zeitraum länger als 6 Wochen. In Abhängigkeit davon, ob die Quaddeln spontan (ohne erkennbare Ursachen) auftreten, wird die Chronisch Spontane Urtikaria (CSU) von der Chronisch Induzierbaren Urtikaria (CIndU; Trigger: physikalische Reize, körperliche Belastung, Kontakt, Wasser) unterschieden. Das gleichzeitige Auftreten von CSU und CIndU bei ein und demselben Patienten wurde beschrieben. Etwa 60% der Patienten mit CSU berichten über ein begleitendes Angioödem. Die Degranulation der Mastzellen ist das pathologische Schlüsselereignis der CSU. Nach neuesten Erkenntnissen werden 2 Pathogenesetypen von CSU für die meisten Erkrankungsfälle verantwortlich gemacht: Typ I Autoimmunität (IgE reagiert mit Autoallergenen) und Typ IIb Autoimmunität (IgG oder IgM Autoantikörper reagieren mit Mastzellrezeptoren). Die Bestimmung des Schweregrades bei den Patienten mit CSU erfolgte in unserer Patientenkohorte mit dem UAS7 (*Urticaria Activity Score 7*). Die Patienten werden dazu gebeten, über 7 aufeinanderfolgende Tage (meist über die Woche vor dem nächsten Sprechstundentermin) anhand eines Fragebogens die Intensität der Quaddeln sowie des Pruritus zu dokumentieren. Hinsichtlich des Auftretens der Quaddeln wurde pro Tag bewertet: keine (Score 0), < 20 (1), 20-50 (2), > 50 (3). Der Pruritus geht in den Score ein als: 0 (kein Juckreiz), 1 (leichter Juckreiz, eben gerade bemerkbar), 2 (mittelschwerer Juckreiz, den Schlaf

oder Tagesaktivitäten nicht beeinträchtigend), 3 starker, beeinträchtigender Juckreiz. Daraus ergeben sich ein Minimum-UAS7 von 0 (keine Krankheitsaktivität) sowie ein Maximalwert von 42 (schwere Krankheitsaktivität). Bei allen Patienten erfolgte eine Laboranalyse mit Differentialblutbild, CRP, IgG anti TPO (teilweise) und Gesamt IgE gemäß Leitlinie (013-028I_S3_Klassifikation-Diagnostik-Therapie-Urtikaria_2022-04.pdf (awmf.org)). Es erfolgte weiterhin die Bestimmung von spezifischem IgE (sog. Atopiepanel im RAST: Baumpollen, Gräser, Hausstaubmilben, ggf. weitere nach Anamnese), ANA, Rheumafaktor. Es wurde die Immunreaktion auf Borrelien und Yersinien routinemäßig erfasst (dies ist Laborroutine in unserer Praxis und geht über die Anforderungen der Leitlinie, s.o., hinaus). Wenn möglich erfolgte eine Fotodokumentation. Dies wurde zumeist von den Patienten durch Überlassung von Handy-Fotos ermöglicht. Wir führten eine retrospektive Datenanalyse von 26 Patienten mit der Diagnose CSU durch (Charakteristika der Patientenkohorte dargestellt in Tabelle 2 in Publikation 1). Davon wurden 12 Patienten mit Omalizumab behandelt. Es überwogen Patientinnen. In der Gesamtkohorte sahen wir bei mindestens 8 weiteren Patienten die Indikation für eine anti-IgE-Therapie mit Omalizumab als gegeben und führten entsprechende Aufklärungsgespräche. Die Patienten lehnten jedoch ab wegen deutlicher und anhaltender Besserung nach Predisolonstoss unter Weitergabe von Antihistaminika in Standarddosierung (n=4) oder Ängsten bezüglich der Corona-Pandemie. Zwei stellten sich nicht wieder vor. Für alle Patienten der Omalizumab-Subkohorte lagen UAS7-Erhebungen im Verlauf der Therapie vor, für die meisten als 4-wöchentliche Dokumentation. Diese waren im Durchschnitt schwerer erkrankt als die Gesamtkohorte und ihre Erkrankung dauerte länger an. Alle hatten Vortherapien. Bei 6 von 12 Patienten waren im Erkrankungsverlauf der CSU mehr als 4 verschiedene Antihistaminika verordnet worden. Sieben Patienten der Subkohorte wiesen neben der CSU begleitend eine CIndU auf, zumeist eine cholinergische (n=5) Form. Acht Patienten waren vorab (teilweise mehrfach) stationär behandelt worden, alle gehörten in die Omalizumab-Subkohorte. Gemäß Leitlinie wurde bei allen Patienten 4-6 Wochen vor dem Start der Therapie mit Omalizumab eine schrittweise Dosisescalation der Antihistaminika vorgenommen: Fexofenadin (7 Patienten), Desloratadin (2 Patienten) und Cetirizin (2 Patienten). Bei 4 von 12 Patienten erfolgte eine Vorbehandlung mittels interner Kortikosteroide gem. unserem Praxis-internen, von der Leitlinie leicht abweichenden Therapiealgorithmus (siehe Abbildung 1 in Publikation 1). Bei zwei Dritteln der Patienten resultierte die Omalizumabbehandlung in einer deutlichen klinischen Besserung (UAS7 unter 3), etwa ein Drittel erreichte Erscheinungsfreiheit zwischen Therapiewoche 4 und 16 (Tabelle 3, Publikation 1). Bei dieser geringen Fallzahl meinen wir den Trend zu sehen, dass ein guter Therapieeffekt stets früh (Woche 4, 8) jedoch nicht mehr später eintritt. Der gebesserte Zustand bzw. die Erscheinungsfreiheit hielten bei der Hälfte der

Patienten ohne Einnahme eines Antihistaminikums mehr als 8 Wochen an. Die längste uns bekannt gewordene Remission in unserer Kohorte dauerte mehr als 12 Monate. Wir haben bei keinem der 12 Patienten Nebenwirkungen durch Omalizumab gesehen, weder lokal noch systemisch. Die vergleichende Auswertung von demographischen Daten und labormedizinischen Befunden zeigt, dass bei den 8 Respondern (Teil- und Vollremission) in drei Fällen anamnestisch ein Angioödem aufgetreten war, jedoch bei 3 von 4 Non-Responderinnen. Ein Vergleich der IgE-Serumkonzentrationen ergab keinen Bezug zum Ansprechen, jedoch haben wir nur in der Gruppe der Non-Responderinnen bei 3 von 4 Patientinnen spezifische IgE-Bindung an Atopene (RAST) gesehen. In unserer Praxiskohorte der Urtikariapatienten wurden bei 8/26 begleitend Formen der CInDU diagnostiziert, 5x bestand eine cholinergische Urtikaria. Für uns stellt die Differenzierung zwischen CSU und CInDU im Praxisalltag eine Herausforderung dar, da die Entitäten häufig überlappen. In einer großen chinesischen Omalizumab-Kohorte hatten 18/138 Patienten beide Formen der Chronischen Urtikaria. Die Wirksamkeit der anti-IgE-Behandlung mit Omalizumab in unserer kleinen Kohorte retrospektiv zu bewerten ist sehr schwer, da diese hinsichtlich Therapiedauer, Dosierung, Vorbehandlung in der Klinik, anderer medikamentöser Vorbehandlung und Begleitmedikation sehr heterogen waren. Bei einem Drittel der Patienten wurde unter Omalizumab Erscheinungsfreiheit erreicht. Bei einem weiteren Drittel kam es zu einer deutlichen Besserung der klinischen Symptome auf UAS7 unter drei. Bei Patienten mit sowohl CSU als auch CInDU sahen wir, dass entweder beide Formen gebessert wurden bis zur Remission oder beide Formen bestehen blieben im Sinne eines Non-response. Bei 4/12 Patienten gab es kein Ansprechen, trotz Omalizumab-Dosiserhöhung und/oder Intervallverkürzung (Klinik) sowie Hinzugabe von systemischen Kortikosteroiden und/oder Cyclosporin. Diese Urtikaria-Fälle erscheinen therapieresistent, zumindest, was das anti-IgE-Prinzip angeht. Interessanterweise haben uns zwei dieser Patienten berichtet, dass es ihnen nach Absetzen aller Urtikariamedikamente und, in einem Fall, Betreuung durch eine Heilpraktikerin, deutlich besser gehe. Offensichtlich gibt es auch bei schwersten CSU-Fällen eine Spontanremission. Eine Patientin war über 10 Monate nach 6 Omalizumab-Gaben erscheinungsfrei, eine andere nach zwei Zyklen (16 und 32 Wochen) 10 Monate lang. Wir bewerten die Tatsache, dass sich weitere Patienten nicht wieder vorstellten als positives Zeichen für anhaltende Besserung, können den möglichen Therapierfolg aber, gerade in Pandemiezeiten, wie so oft in solchen Situationen nicht objektivieren. 4 unserer Patienten wurden während der Omalizumabtherapie gegen SARS-CoV-2 geimpft (alle mit Comirnaty®). Ein Einfluss auf den klinischen Therapieverlauf wurde nicht beobachtet. Omalizumab wurde im Jahr 2014 durch die European Medicines Agency (EMA) zugelassen für die Therapie der CSU. Der Wirkmechanismus erscheint unklar und ist zumindest vielfältig: Bindung und Beseitigung von

IgE, Herunterregulation der IgE-Fc-Rezeptoren (Fc_εR), Hemmung der Bindung von IgE an hoch- und niedrigaffine Fc_εR, Hemmung der Aktivität von Mastzellen. Bei der Entscheidung für eine anti-IgE-gerichtete Therapie mit Omalizumab ist zu berücksichtigen, dass die CSU eine vergleichsweise hohe Rate an Spontanremissionen zeigt. Die Prognose bleibt unvorhersehbar, scheint jedoch mit Krankheitsschwere, dem Auftreten von Angioödemem sowie Autoimmunphänomenen zu korrelieren. Bei etwa der Hälfte unserer Patienten sahen wir zum Zeitpunkt der Konsultation in der Sprechstunde keine Urticae oder Angioödemem. Die Patienten können sich im Schub ohne Termin vorstellen. Wenn möglich wird die Schwere der Erkrankung auch anhand von Handy Fotos beurteilt. Bei einem Drittel der Patienten (Gesamtkohorte) und 7/12 Omalizumab-behandelten Patienten traten im Erkrankungsverlauf der CSU Angioödemem auf. Die in den Leitlinien geforderte Dosiserhöhung bei der Gabe von Antihistaminika haben wir in allen Fällen 4-6 Wochen lang vor der Therapie mit Omalizumab durchgeführt. Bei 9/12 Patienten gab es keinen (UAS7 unverändert oder höher), bei 3/12 einen geringen therapeutischen Effekt (UAS7 Reduktion um 10%). Laut Fachinformation [Omalizumab, Novartis, Fachinformation, Version Juli 2020] ist Omalizumab zugelassen für die Therapie der CSU und wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren als „Zusatztherapie ... bei unzureichenden Ansprechen auf eine Behandlung mit H1 Antihistaminika angewendet“. Wir haben uns strikt an diesen Zulassungstext gehalten. Alle Patienten haben während der Omalizumab-Behandlung das Antihistaminikum verordnet bekommen, mit dem auch direkt vorher behandelt worden war.

Zusammenfassend stellt sich die CSU in der Praxis als äußerst heterogenes Krankheitsbild dar, was sich auch im unterschiedlichen Ansprechen auf anti-IgE-Therapie mit Omalizumab widerspiegelt. Die anti-IgE-Therapie wird auch weiterhin eine wichtige Rolle in der Behandlung der CSU spielen. Neue Produkte stehen vor der Zulassung. Ligelizumab, ebenfalls ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, bewies in Studien eine superiore klinische Wirksamkeit. Interessant dürften auch Entwicklungen mit dem in atopischen Erkrankungen zugelassenen und bewährten IL4-/IL-13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab sein, wo erste Ergebnisse zweier Phase-III-Zulassungsstudien (CUPID-Programm) bei der CSU positiv zu bewerten und entsprechende Publikationen zu erwarten sind. Die Urtikariapatienten sind, mehr noch als die mit Atopischer Dermatitis oder Psoriasis, eine sehr heterogene dermatologische Patientengruppe hinsichtlich Subtypen, Erkrankungsdauer, Vorbehandlung und Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen. Die anti-IgE-Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Omalizumab stellt eine wirksame und sichere Behandlung für zumindest einen Teil der Patienten dar. Aus den dermatologischen Leitlinien zur Urtikaria kann ein Anamnese- und Therapiealgorithmus erstellt werden, der beim Management dieser Patienten hilfreich ist. Der

UAS7 (*Urticaria Activity Score*, 7 Tage bestimmt) erweist sich als robuster Parameter zur Beurteilung von Schweregrad, therapeutischem Ansprechen und Therapieverlauf.

Biologika-Therapie in der dermatologischen Praxis unter den Bedingungen der Corona-Pandemie. Impfen vor und während immunmodulierender Therapien.

(Zusammenfassung aus den Publikationen 4,5)

Mit dem Ausbruch der Corona-Pandemie stellten sich schnell und besonders bei Patienten unter systemischen Therapien ganz konkrete Fragen zu einer Fortsetzung und/oder Unterbrechung der Therapie. Die für die Therapie chronischer Hauterkrankungen eingesetzten Biologika sind hoch spezifische immunmodulierende (nicht suppressive) Medikamente, zumeist monoklonale Antikörper, die hinsichtlich Virusinfektionen (Zoster, Herpes Virus) keine bis wenige Nebenwirkungssignale zeigen. Wir sind bei unseren Therapieentscheidungen in Pandemiezeiten von folgenden Tatsachen ausgegangen: SARS-CoV-2 wird von den Zellen des angeborenen (innaten) und des erworbenen (adaptiven) Immunsystems abgewehrt. Dabei spielen T- und B-Lymphozyten eine wichtige Rolle, die ihrerseits Interleukine und Antikörper produzieren. Wenn diese Abwehrreaktion entgleist und es zu massenhafter Produktion solcher proentzündlichen Zytokine (Zytokinsturm) kommt, kann eine lebensbedrohliche Erkrankung vor allem in der Lunge entstehen mit nicht selten fatalem Ausgang. Unsere Patienten mit chronischen Dermatosen leiden vor allem im Schub an einer hohen Entzündungslast mit erhöhter Zytokinproduktion. Also sollten wir weiter therapieren bzw. schwere Fälle weiterhin einstellen und damit die Zytokinlast reduzieren. In Anbetracht fehlender Rezeptorstrukturen als Viruseintrittspforten darf geschlossen werden, dass die intakte Haut nicht das Target einer Coronavirusinfektion ist, möglicherweise jedoch die verletzte oder entzündete Haut. Es wird intensiv diskutiert, ob eine SARS-CoV-2- Infektion über die üblichen Wege (Atemtrakt) ursächlich für Hauterscheinungen ist oder Hauterkrankungen modifiziert oder ob es sich um eine zufällige Parallelität handelt. Die nach enorm kurzer Entwicklungszeit zugelassenen Impfstoffe, basierend auf etablierten Plattformen und den Forschungsarbeiten an SARS- und MERS- (Middle Eastern Respiratory Syndrome) Viren, ermöglichten es, der weltweiten Coronapandemie ein wirkvolles Instrument entgegen zu setzen. Das intensiv diskutierte Sensibilisierungspotential der Impfstoffe (vor allem PEG und Derivate) hat sich als äußerst seltenes klinisches Ereignis herausgestellt. Bei begründetem Verdacht können Untersuchungen in dafür spezialisierten Kliniken durchgeführt werden.

Krankheitsprävention durch Impfen stellt für uns einen wichtigen Bestandteil der Immundermatologie dar. Wir haben uns bemüht, nahezu alle Patienten unserer Spezialsprechstunde Immundermatologie, vor allem diejenigen unter Immunmodulation, gegen

SARS-CoV-2 sowie alle Patienten älter als 50 Jahre gegen Zostervirus (s.u.) zu impfen. Die Impfung gegen SAR-CoV-2 ist das Hauptinstrument zur Eindämmung der gegenwärtigen Coronaviruspandemie und zur Vermeidung schwerer, nicht selten tödlicher COVID-19-Erkrankungen. Wir haben in unserer Praxis etwa 60 Patienten mit chronischen Immundermatosen mit und ohne Biologika-Therapie überwiegend mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty selbst geimpft. Weitere 40-50 Patienten wurden in der hausärztlichen Praxis sowie in Impfzentren geimpft. Dies erfuhren wir zumeist erst im Nachhinein. Eine Steuerung der Impfung (Intervall nach letzter Gabe des Biologikums etc.) erwies sich, zumindest zu Beginn der Verfügbarkeit der Impfstoffe, als sehr schwierig. In keinem Fall sahen wir jedoch einen Einfluss der Impfung auf den Krankheits- oder Therapieverlauf. Wir haben auch mit Shingrix, dem Zosterimpfstoff vor allem bei Patienten mit chronischen Immundermatosen vor und während der Behandlung mit Systemtherapien (v.a. Biologika) reichlich Erfahrungen gesammelt. Shingrix, ein rekombinanter, adjuvantierter Totimpfstoff ist zugelassen für die Anwendung zur Prävention des Herpes Zoster sowie der Postzosterneuralgie für Personen ab 50 Jahren sowie ab 18 Jahren bei Personen mit erhöhtem Risiko, an Herpes Zoster zu erkranken [Fachinformation Shingrix®, GSK, Stand: August 2020]. Die Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) lautet: Zweimalige Impfung von Personen im Alter über 60 Jahren im Abstand von mindestens zwei, maximal sechs Monaten sowie Impfung von Personen im Alter über 50 Jahren mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung für das Auftreten eines Herpes Zoster infolge einer Grundkrankheit (es folgen acht chronische inflammatorische Erkrankungen, eine dermatologische Indikation ist nicht dabei). Laut Robert-Koch-Institut habe die Mehrzahl der Deutschen eine Windpockenerkrankung durchgemacht oder sei geimpft, weshalb eine serologische Testung vor der Zosterimpfung nicht notwendig sei. Im Falle einer Negativität wäre vor der Herpes-zoster-Impfung zunächst eine Varizella-zoster-Impfung notwendig. Die STIKO erlaubt die Impfung von Patienten mit Totimpfstoff zeitnah vor oder unter „immunsuppressiver Therapie“. Dabei werden keine Unterschiede gemacht zwischen immunmodulierenden Biologika, welche proinflammatorische Zytokine blockieren (TNF, Interleukin [IL]-17, IL-23) und denen, die allergische Mechanismen unterdrücken (Immunglobulin E [IgE], IL-4/13R, IL-13). Die Zostererkrankung selbst tritt bei dermatologischen Patienten unter Biologikatherapie nicht gehäuft auf. Für die Januskinase (JAK)-Inhibitoren sieht dies jedoch möglicherweise etwas anders aus. Wir haben uns daher dazu entschlossen, unsere Biologikapatienten über 50 Jahre mit Shingrix® zu impfen. Wir beginnen die Therapie bei diesen Patienten unabhängig von der Zosterimpfung und impfen gegebenenfalls „nach“. Bei den über 50-jährigen Patienten mit atopischer Dermatitis, die wir mit JAK-Inhibitoren behandeln, wird die erste Impfdosis vor Therapiestart verabreicht. Wir erfragen eine durchgemachte Windpockenerkrankung oder -

impfung anamnestisch im Rahmen der Impflückenanalyse – in ausgewählten Fällen (z.B. systemische Langzeittherapie) wird eine serologische Überprüfung durchgeführt. Die geimpften Patienten zeigten weder eine Beeinflussung des klinischen Therapieverlaufes unter T1- oder T2-Biologika noch Impfreaktionen oder Nebenwirkungen. Der Zosterimpfstoff Shingrix sollte zukünftig, im Sinne eines optimalen Therapiemanagements, allen Patienten unter Biologika- oder JAK-Inhibitoren-Therapie verabreicht werden, nicht zuletzt, um eine Zostererkrankung unter Therapie zu vermeiden (Publikation 5). Aus der beiden großen Register PsoBest (Psoriasis) und TREAT (atopische Dermatitis) kommt man zu dem Schluss, dass eine Unterversorgung der Patienten mit chronisch entzündlichen Dermatosen bezüglich immunmodulierender Therapien herrscht. Etwa 1.200 (von > 4000) dermatologischen Praxen setzen laut Registern die Biologika ein. Dies ist in jedem Einzelfall eine strategische und betriebswirtschaftliche Einzelentscheidung, die gut überlegt sein will (siehe Checkliste im Kapitel Diskussion). In den Klinikambulanzen bestehen durch die Patientenrekrutierung für klinische Studien andere Schwerpunkte. Es wurden Zentren aufgebaut, die fokussiert diese Therapien anbieten. Die Antwort kann nur in einer besseren aufwandsgerechten Vergütung liegen, denn abgesehen von den Onkologika gehören die Biologika zu unseren besten (aber auch teuersten) Arzneimitteln. Während der Pandemie haben wir die Systemtherapie mit Biologika konsequent fortgesetzt. Nur in einem einzigen Fall wurde auf Wunsch der Patientin die therapeutische TNF- α -Blockade unterbrochen und vier Monate später wiederaufgenommen (Auswertung Stand 2021). Aus immunologischer Sicht ist das Beibehalten der Therapie mit Biologika während der Corona-Pandemie sicherlich indiziert. SARS-CoV-2 verursacht bei schweren Verläufen eine Zytokin-Dysbalance, die mit dem Zytokinsturm ihren Höhepunkt erreicht und fatal enden kann. Immunmodulierende Therapien, die sich ja gegen die überschießende Zytokinproduktion bei entzündlichen Dermatosen richten, sollen im Falle einer Infektion die „Absprunghöhe“, also das Ausgangsniveau an entzündlichen Zytokinen, bei unseren Patienten niedriger halten. Dieser Umstand könnte möglicherweise zu einem günstigeren Verlauf beitragen. Hinzu kommt, dass die IL-17-IL-23-Achse für eine antivirale Antwort des Immunsystems nicht entscheidend ist und es in den großen Arzneimittelsicherheitsdatenbanken, herkömmliche Viren betreffend, auch keine derartigen Sicherheitssignale gibt. Zudem möchten wir die stationäre Einweisung dermatologischer Patienten wegen ihren Dermatosen vermeiden und auch im Falle einer anderen schweren Erkrankung (zum Beispiel kardiologischen Ursprungs) eine stationäre Aufnahme weniger problematisch gestalten. Nach der Zulassung der ersten mRNA-basierten Impfstoffe und des ersten Adenovirus-vektorbasierten Impfstoffes gegen SARS-CoV-2, bei denen es sich um Totimpfstoffe handelt, haben wir im Mai 2021 begonnen, ausgewählte Patienten mit chronischen Dermatosen unter immunmodulierender Therapie mit dem mRNA-

Impfstoff Comirnaty selbst zu impfen. In der von uns beobachteten Patientenkohorte haben wir keinen Einfluss der Impfung auf klinische Krankheits- und/oder Therapieverläufe gesehen. An einer Kasuistik (Publikation 4) wurde erläutert, in welchem Maße die Corona-Pandemie Einfluss auf den Praxisalltag hatte und welche hohen Anforderungen an klinische und immunologische Diagnostik in der Praxis gestellt werden. In unserer Sprechstunde erfolgte die Vorstellung eines 55-jährigen Patienten, der 19 Tage zuvor eine Antibiotika-Therapie mit Amoxicillin und Metronidazol wegen einer Parodontose begonnen hatte. Acht Tage später seien erste makulöse Hautveränderungen aufgetreten, die vom Hausarzt systemisch (20mg Prednisolon pro Tag) und topisch mit Steroiden behandelt wurden. Wegen Progredienz erfolgte drei Tage später die fachärztliche Vorstellung in unserer dermatologischen Praxis. Die Ehefrau des Patienten war aufgrund entsprechender, milder COVID-Symptomatik auf SARS-CoV-2 mit dem PCR-Test positiv getestet worden. Daher erfolgte bei unserem Patienten in den nachfolgenden 18 Tagen 2-mal ein SARS-CoV-2-Antigen-Test mit jeweils negativem Ergebnis. Wir sahen einen 55-jährigen Patienten in gutem Allgemeinzustand. Bei Erstvorstellung gab es keine Anzeichen einer COVID-Erkrankung, insbesondere keine Dyspnoe, keinen Husten oder Fieber. Am gesamten Körper (> 50 % Hautoberfläche) fanden sich konfluierende, großflächige, livid-rote Maculae, vereinzelt beginnende Blasenbildung mit positivem Nikolsky-Zeichen bei starkem Juckreiz. Eine beginnende Schleimhautbeteiligung ergab sich aus blutigen Krusten v. a. im Unterlippenbereich. Eine Augenbeteiligung wurde nicht festgestellt. Labormedizinisch fielen Neutrophilie und Lymphopenie, eine dezente CRP-Erhöhung sowie ein leicht erniedrigter IgG-Spiegel auf. Das IgE war leicht erhöht und zeigte schwache Reaktivität (Klasse 1) mit Penicillin und Amoxicillin. Eine allergische Prädisposition wird durch die bekannte Wespengift-Sensibilisierung erhärtet. Anhand der klinischen und Laborbefunde stellten wir die Diagnose einer Toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN). Aufgrund des anamnestisch erhobenen Verdachts auf eine SARS-CoV-2-Infektion (Ehefrau infiziert, K1) erfolgten die Aufnahme und der dermatologische Therapiestart zunächst auf der spezialisierten Corona-Station der Darmstädter Klinik, was sich im Nachhinein als richtig erwies, weil der dritte PCR-Test am Tag nach der Aufnahme positiv war. Daher wurde auf die sonst übliche ausführliche Diagnostik und weitere Fotodokumentation zunächst verzichtet und nach klinischer Symptomatik und anamnestischer Erkenntnis die TEN entsprechend mit systemischen Steroiden (initial 240 mg/Tag, 14 Tage 120 mg/Tag) begleitet von Pantoprazol-Gabe und topisch mit stark potentem Steroid therapiert. Nach der Entlassung aus der stationären Behandlung erfolgte ambulant die Dosisreduktion um 20mg alle 3 Tage bis zum Absetzen nach 3 Wochen. Der im Dezember 2020 durchgeführte SARS-CoV-2-Antikörper-Test wies IgG-Positivität (abgelaufene Infektion) aus und wurde für ihn und die K1-Person im Januar bei der vorerst letztmaligen Vorstellung in unserer Praxis bestätigt. Der

Patient erhielt einen Allergiepass mit den in Frage kommenden zu meidenden Antibiotika und wurde in der Allergieabteilung der Darmstädter Hautklinik zur weiteren allergologischen Abklärung vorgestellt. Die Frage wird intensiv und bis heute diskutiert, ob eine SARS-CoV-2-Infektion über die üblichen Wege (Atemtrakt) ursächlich für Hauterscheinungen ist oder Hauterkrankungen modifiziert oder ob es sich um eine zufällige Parallelität handelt. Das Auftreten eines EEM, SJS oder einer TEN wurde durch andere Teams selten im Zusammenhang mit einer Coronavirus-Infektion festgestellt. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass jeglicher Verdacht auf COVID-19 vor einer Aufnahme in ein spezialisiertes Zentrum einer Isolation bis zur infektionsbiologischen Abklärung bedarf. Insofern war die gute Zusammenarbeit von Praxis und Klinik in unserem Fall sehr wichtig und führte (bei Verdacht auf SARS-CoV-2-Infektion) zunächst zur Aufnahme des Patienten auf eine spezialisierte „Corona-Station“, wo er dermatologisch mitbetreut wurde.

Diskussion und Checkliste „Biologika-Therapie in der dermatologischen Praxis“

Die Rolle der Immunologie in der Dermatologie wird nicht zuletzt deutlich durch die Erweiterung der Weiterbildungsordnung um die Zusatzweiterbildung Immunologie, die nunmehr auf Länderebene in dermatologischen Kliniken und Praxen umgesetzt werden kann [[WBO 2020 Aenderung 1 2020 09 16.pdf \(laekh.de\)](#); Seite 326; aufgerufen zuletzt 22.11.2022]. Darin enthalten ist auch das Management von Patienten mit schwersten Immundermatosen unter Behandlung mit immunmodulierenden Substanzen, vor allem monoklonalen Antikörpern. Es handelt sich hierbei um preisintensive Therapeutika mit Jahrestherapiekosten von bis zu 20.000 €. Von einigen Substanzen wurden etwas preisgünstigere Biosimilars eingeführt, die wir (im Falle Adalimumab) konsequent nutzen. Es sind also unsere schwersten (abgesehen von den Onkologie-Patienten) Krankheitsfälle, die wir mit den teuersten Medikamenten unseres Arsenal behandelnd. Allein dies sollte die sorgfältige und konsequente Dokumentation von Indikationsstellung, Diagnostik und Therapieverlauf erfordern. Diese Arbeiten, von denen wir nicht wissen, in welchem Maße sie im Falle betriebswirtschaftlicher Prüfungen sie wirklich verlangt werden, erfordern einen Ressourcenaufwand, der nicht in der GKV-Honorierung abgebildet ist. Aus unseren Gesprächen mit Fachkollegen wissen wir, dass die Herangehensweise an diese Aufgaben völlig unterschiedlich ist und von der Verordnung in der „Normalsprechstunde“ bis zur Fokussierung/Spezialisierung der Praxis auf Biologika-Therapien reicht. Wir sind sozusagen einen „Mittelweg“ gegangen mit dem Aufbau einer Spezialsprechstunde Immundermatologie, eingebettet in den Alltag einer dermatologischen Praxis mit breitem Angebot. Es ist auch bekannt, dass zahlreiche dermatologische Praxen keine immunmodulierenden Systemtherapien

(Biologika) anwenden. Wir halten dies in keinem Falle für einen Wertmaßstab, wie dies häufig auf entsprechenden Diskussionsforen adressiert wird. Vielmehr sollte es eine sehr bewusste Entscheidung sein, Therapien mit Biologika managen zu wollen oder aber den Fokus der Praxis auf andere, ebenso wichtige, dermatologische Themen zu lenken und die Ressourcen entsprechend einzusetzen. Ungefähr 25 verschiedene monoklonale Antikörper (die Zahl ändert sich ständig, und zwar nach oben), 4 JAK-Kinase-Inhibitoren, mindestens 5 weitere kleinmolekulare Substanzen bilden heute das therapeutische Arsenal für immunologisch bedingte chronisch entzündliche Dermatosen. Wobei die topische Therapie sowie systemische Begleittherapien nicht vernachlässigt werden dürfen [Körber A et al., 2019]. Die Auswahl des richtigen therapeutischen Prinzips (allein für die Psoriasis drei Hauptprinzipien der Immunmodulation) stellt die behandelnden Ärzte vor Herausforderungen [von Kiedrowski R et al., 2011; Armstrong AW et al., 2019]. Und ein Ende der Entwicklung und Markteinführung neuer Substanzen ist nicht abzusehen, zumal immer detailliertere Erkenntnisse über die Immunpathogenese chronischer Dermatosen veröffentlicht werden [Boehncke WH & Schön MP, 2015; Weidinger S, Novak N, 2016]. Die von uns betreuten mehr als 100 Patienten auf immunmodulierenden Systemtherapien stellen in Hinsicht Aufwand möglicherweise eine gewissen Obergrenze für die Kapazitäten der Praxis dar. Aber es werden immer mehr, was vor allem auch daran liegt, dass es keine Algorithmen oder Biomarker für eine Therapiebeendigung gibt. Nehmen wir die Psoriasis/Psoriasisarthritis, wo wir zum Beispiel mit großem therapeutischem Erfolg das IL-17 blockieren. Hören wir auf damit, wird logischerweise wieder IL-17 produziert und es kommt zum Rezidiv. Dieses aber ist beim schweren Psoriatiker gefürchtet, also werden viele dieser Patienten vehement die kontinuierliche Fortsetzung der Therapie einfordern. So kommen in einer Praxis unserer Größe pro Jahr 30-40 Patienten hinzu und dies übersteigt nach 3 Jahren die organisatorischen Möglichkeiten, ganz abgesehen von den betriebswirtschaftlichen Problemen, die sich aus der Unterfinanzierung der Honorarleistung bei diesen Patienten ergeben. Was also tun, wenn Hausärzte Patienten überweisen, Patientenorganisationen und vor allem erfolgreich therapierte Patienten die Praxis empfehlen, Studienkliniken die Patienten nach Studienende in die Praxis schicken zwecks Weiterführung einer adäquaten Therapie? Wir haben darauf natürlich keine definitive, geschweige denn eine helfende Antwort. Die Zusammenarbeit mit den Kliniken gerade bei der Therapie immunologisch bedingter Erkrankungen ist von großer Bedeutung. Vor allem lokale Fortbildungsveranstaltungen werden genutzt, diese Arbeitskontakte zu fördern. Das hilft auch manchmal im Falle von (wissenschaftlich begründbaren) Off label Entscheidungen. Wir können an Hand der in dieser Arbeit vorgestellten und in den entsprechenden zugrundeliegenden Arbeiten keine allgemeingültigen Empfehlungen abgeben. Dies liegt immer

im Ermessen der jeweiligen Praxis. Eine Entscheidung pro Anwendung von Biologika in einer dermatologischen Praxis wird immer ethische („ich will“) und betriebswirtschaftliche Aspekte („ich kann“) Voraussetzungen haben. Wir fassen hier Beobachtungen aus strikt retrospektiven Kohortenanalysen [Doll R, 2001; Grimes DA et al., 2002] und die Erfahrungen zusammen, die wir in der Praxis im Zusammenhang mit der Einrichtung und Durchführung der Spezialsprechstunde in unserer Darmstädter Praxis gemacht haben und geben dieser Aufstellung den Namen „Checkliste“ (Tabelle 1).

Tabelle 1: Checkliste zum Einsatz von Biologika in der dermatologischen Praxis.
Zusammenfassung eigener Erfahrungen aus der Praxis: Haut-, Allergie- und Laserzentrum im
Merckhaus Luisenplatz Darmstadt (Leitung und Praxisinhaber: Dr. med. Matthias Herbst)

Fragestellung	Bemerkungen und eigene Beobachtungen
Sollen Biologika in größerem Umfang verordnet werden oder nur in Einzelfällen?	Wir halten für die Betreuung von > 100 Patienten auf Biologikatherapien die Einrichtung einer dedizierten Struktur (Sprechstunde) für notwendig. Dies ergibt sich aus dem ermittelten Zeitbedarf für Diagnostik und Dokumentation.
Können/sollen notwendige Ressourcen für die Betreuung der Biologika-Patienten dediziert eingesetzt werden? Besteht bei allen Teammitgliedern die notwendige fachliche Qualifikation?	Dies ist sicherlich die alles entscheidende Frage. Die Betreuung einer größeren Gruppe von Biologika-Patienten „nebenbei“ halten wir zumindest nach unseren Qualitätsstandards für nicht möglich. Es bedarf eines Teams aus mindestens einer ärztlichen und einer MFA-Kraft, die für eine bestimmte Arbeitszeit ausschließlich die Biologika-Patienten diagnostizieren, therapieren und dokumentieren. Natürlich „fehlen“ diese Ressourcen für andere Praxistätigkeiten. Die Honorare decken den Aufwand nicht.
Wird eine Beteiligung an Registern, nicht-interventionellen oder interventionellen Studien in Erwägung gezogen?	Logische Konsequenz aus der vorhergehenden Frage. Auch Register wie PsoBest und TREAT verlangen zunächst einmal – Ressourcen, die in anderen Abläufen fehlen oder zusätzlich finanziert werden müssen.
Wird eine Struktur zur Betreuung von Biologika-Patienten vom übrigen Praxisteam unterstützt? Ist das Team darin ausreichend geschult, wird regelmäßig kommuniziert, existieren ggf. SOPs?	Ob an der Anmeldung, am Praxistelefon, im OP bei der evtl. Probeentnahme, das ganze Praxisteam ist an der Betreuung dieses Patientenkollektivs beteiligt. Dies funktioniert nur, wenn alle die Bedeutung der Therapien entsprechend verstanden haben.
Gibt es dedizierte Kommunikationskanäle für Patienten mit Biologika-Therapien?	Wir haben versucht, schnelle Kontakte über eine spezielle Mailadresse zu gewährleisten. Biologika-Patienten benötigen (zum Beispiel bei Rezidiven, evtl. Nebenwirkungen etc.) eine schnelle Kontaktmöglichkeit. Dies geht am „normalen“ Praxistelefon unter.
Besteht eine zuverlässige Konsultationsmöglichkeit für Ärzte/MFAs in Sachen Biologika-Therapie?	Wendet die nächstgelegene Klinik Biologika an? Gibt es Kontakte zu einer Universitätsklinik mit Studienzentrum? Gibt es Wege für schnelle Überweisungen bzw. ggf. stationäre Einweisungen? Gibt es ggf. eine Schwerpunktpraxis in der Nähe, zu der gute Kontakte bestehen?
Gibt es etablierte Arbeitskontakte zu einem rheumatologischen Zentrum?	Die meisten der Therapieentscheidungen bei Patienten mit PsA werden mit Rheumatologen abgestimmt. Dazu sollte „man sich kennen“.
Gibt es ein Studienzentrum in der Nähe?	Studienzentren, besonders wenn es sich um Privatkliniken handelt, suchen Zentren mit der Bereitschaft, die Medikation bei GKV-Patienten adäquat fortzusetzen. Einmal begonnen, kann so recht schnell ein erheblicher Behandlungsbedarf entstehen.
Soll das Thema Biologika/Immuntherapie oder Immundermatologie auf der Praxis-Homepage sichtbar gemacht werden?	Bei der bestehenden Unterversorgung muss mit hohem Interesse gerechnet werden. Sind Kapazitäten vorhanden, um rasche Therapieentscheidungen zu treffen?
Sind bestimmte logistische Anforderungen gegeben?	Es klingt banal, aber ein kontrollierter Kühltank (für die Aufbewahrung zumindest der Spritzen für die ersten Injektionen), eine leistungsfähige und gut verfügbare Fotodokumentation, ein dedizierter Spritzenraum (zumindest für die Dauer der Spezialsprechstunde) sollten vorhanden/verfügbar sein.
Wie steht die zuständige KV zu Biologika-Verordnungen? Gibt es Kontakte zu Kostenträgern (z.B. einer stark vertretenen BKK)?	Die Voraussetzungen diesbezüglich dürfen als äußerst heterogen eingeschätzt werden.
Bestehen gute Arbeitskontakte zur Pharmazeutischen Industrie?	Informationen zu neuen Entwicklungen (Indikationen, Studien, Packungsgrößen, Injektionshilfe) werden am besten von den Mitarbeiterinnen der Pharmazeutischen Unternehmen transportiert, ebenso wie die sehr hilfreichen Patienteninformationen. Es lohnt sich nach unserer Erfahrung für diese Gespräche einen dedizierten Zeitraum zu vergeben. Derzeit besuchen mehr als 20 Mitarbeiterinnen (Schätzwert) die Praxis regelmäßig allein zur Betreuung von Biologika.

Publikationsliste – Veröffentlichung der Ergebnisse

1. Diamanti E, Föhr J, Papageorgiou A, Herbst M, Jahn S. Anti-IgE-gerichtete Therapie der Urtikaria in der dermatologischen Praxis. Die Dermatologie, 2022; 73:788-794
2. Jahn S, Föhr J, Diamanti E, Herbst M. Therapie der atopischen Dermatitis mit Dupilumab. Hautarzt 2021; 72:1071-1078
3. Jahn S, Diamanti E, Föhr J, Papageorgiou A, Herbst M. Psoriasisarthritis (PsA) – retrospektive Datenanalyse einer Praxis-Kohorte und Schlussfolgerungen für Diagnostik und Therapie. Aktuelle Dermatologie 2021; 47:1-9
4. Herbst M, Diamanti E, Papageorgiou A, Jahn S. Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) – durch, verstärkt durch oder parallel zur einer SARS-CoV-2-Infektion. Aktuelle Dermatologie 2021; 47:457-460
5. Jahn S, Diamanti E, Heller T, Papageorgiou A, Herbst M. Zosterimpfung unter Biologikatherapie. Ästhetische Dermatologie & Kosmetologie 2021; 13:25-27

Publikationsliste – weitere Themen-relevante Veröffentlichungen

6. Diamanti E, Föhr J, Papageorgiou A, Herbst M, Jahn S. Immunologie in der dermatologischen Praxis – wieviel, warum, wann? Aktuelle Dermatologie 2022; 48:201-208
7. Jahn S, Diamanti E, Herbst M. Immunologie Update für Dermatologen – woran wird geforscht? Aktuelle Dermatologie 2022; 48:209-217
8. Jahn S, Herbst M, Diamanti E. Einsatz von Biologika in der Dermatologischen Praxis. Ästhetische Dermatologie & Kosmetologie. 2021; 13:26-29

Literaturverzeichnis (Einleitung und Diskussion)

Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, Betts KA, Augustin M. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. JAMA Dermatol 2020, doi 10.1001/jamadermatol.2019.4029

Bieber T. Novel therapies based on the pathophysiology of atopic dermatitis. J Dtsch Dermatol Ges 2019; 17: 1150-1162

Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet 2015, 386:983-94

Bogdan C. Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO). Hautarzt 2021; <https://doi.org/10.1007/s00105-021-04761-0>

Diamanti E, Föhr J, Papageorgiou A, Herbst M, Jahn S. Immunologie in der dermatologischen Praxis – wieviel, warum, wann? Aktuelle Dermatologie 2022; 48:201-208

Doll R Cohort studies. History of the method. II. Retrospective cohort studies. In: Sozial- und Präventivmedizin 2001; 46: 152-160

Grabbe S, Beissert S, Enk A. Systemische Immunsuppression in Zeiten von COVID-19: Müssen wir umdenken? J Dt Derm Ges 2020; 18: 810-4

Grimes DA, Schulz KF (2002) Cohort studies: Marching towards outcomes. Lancet 359: 341-345

Jahn S. Sicherheit von Biologics. Pathomechanismen immunologischer Nebenwirkungen verursacht durch monoklonale Antikörper. MMP 2020; 43: 479-87

Jahn S, Herbst M, Diamanti E. Einsatz von Biologika in der Dermatologischen Praxis. Ästhetische Dermatologie & Kosmetologie. 2021; 13:26-29

Klimek L, Pfaar O, Worm M et al. Anwendung von Biologika bei allergischen und Typ-2-entzündlichen Erkrankungen in der aktuellen Covid-19-Pandemie. Allergo J 2020; 29:14-27

Körper A, Wilsmann-Theis D, Augustin M et al. Topische Therapie bei Psoriasis vulgaris – ein Behandlungspfad. J Dtsch Dermatol Ges 2019, 17: Supplement 4.

Lauffer F, Eyerich K, Boehncke W-H et al. Zytokine der IL-17-Familie bei der Psoriasis. J Dt Derm Ges 2020; 18: 675-81

Nast A, Altenburg A, Augustin M et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm – Teil2: Therapiemonitoring, besondere klinische Situationen und Komorbidität. J Dt Derm Ges 2021; 19:1092-117

Schön MP, Berking C, Biedermann T et al. COVID-19 und Immunregulation – von grundlegenden und translationalen Aspekten zu klinischen Implikationen. J Dt Derm Ges 2020; 18: 795-809

Streilein JW. Skin associated lymphoid tissue. Immunol Ser 1989; 46:73-96

Traidl S, Freimooser S, Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of the atopic dermatitis. Allergol Select 2021; 5:293.304

Von Kiedrowski R, Dirschka T, Kirchesch H et al. Psoriasis vulgaris – ein praxisnaher Behandlungspfad. Der Deutsche Dermatologe 2011; 9 (Suppl): 1-8

Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet 2016; 387:1109-22

Weiser K. Abschied von „mab“ – neue internationale Freinamen (INN) für monoklonale Antikörper). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit (Informationen aus dem PEI und dem BfArM). 2022, Ausgabe 2:31-35.

Werfel T et al. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem, atopische Dermatitis). Entwicklungsstufe 2 Sk, 2021. [013-027I S2k Neurodermitis Aktualisierung-Systemtherapie 2021-05.pdf \(awmf.org\)](#). Zuletzt aufgerufen: 22.11.2022.

Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and pediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venerol 2016; 30:729-47

Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S et al. S3-Leitlinie: Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Urtikaria. 2022; ([013-028I S3 Klassifikation-Diagnostik-Therapie-Urtikaria 2022-04.pdf \(awmf.org\)](#), zuletzt geöffnet 21.11.2022)

Meine akademischen Lehrer in Athen waren folgende:

I. Adamakis, P. Aggelogianni, A. Alexopoulou, S. Athanaselis, M. Anagnostouli, I. Anastasiou, K. Anastasopoulou, E. Antoniou, L. Aravantinos, A. Armakolas, M. Augeris, P. Bakas, G. Barzelis, Th. Basilakopoulos, I. Basileiadis, S. Basileiou, S. Basilopoulou, A. Bezakis, A. Beleglaki, P. Blaxogiannopoulos, D. Blaxodimitropoulos, N. Blaxos, M. Boulgarelis, G. Bruoni, A. Chantioannou, N. Dafnios, T. Demestika, G. Daikos, D. Dikaios, E. Dimakakos, A-M. Dimopoulos, C-A Dimopoulou, Y. Dousi-Anagnostopoulou, M. Eleftheriadis, M-A. Evangelopoulou, K. Evangelou, E. Evstathopoulos, C. Gakiopoulou, A. Gari, A. Garoufi, M. Gauriatopoulou, H. Georgalas, E. Goga, B. Gorgoulis, G-C Graziou, S. Grigoriou, N. Iakobidou, H. Iliopoulos, E. Kapsogeorgou, P. Karaiskos, M. Karamouzis, E. Kararizou, K-A. Karavanaki, E. Kastritis, A. Katsampas, M. Katsanou, N. Katsilampros, E-K. Katsougianni, A. Katsoukou, N. Kavatsas, G. Kimnionis, C. Kittas, E. Kirodimos, D. Kokkinos, G. Koliass, K. Konstantinidis, M. Konstantoulakis, P. Korkolopoulou, L. Kosiva, S. Koulocheri, N. Koulouris, A. Konstantopoulos, A. Kotanidou, G. Kreatsas, D. Kremastinos, S. Ktenidou-Kartali, P. Lagiou, A. Lasaris, E. Manios, S. Manolakopoulos, G. Maramanolis, A. Margaritis, E. Marinos, C. Markopoulos, D. Mitropoulos, E. Mosxou, I. Mourouzis, P. Moutsatsou-Ladikou, X. Moutsopoulos, B. Mpenetou, S. Mpakatselos, A. Mpimpas, L. Nakopoulou, A. Naska, M. Noutsou, E. Oikonomou, S. Orfanos, K. Panoulis, E. Papadavid, N. Papadopoulos, O. Papadopoulos, P. Papaggelopoulos, Th. Papaioannou, D. Papakonstantinou, P. Papanagiotou, Th. Papanigopoulos, A. Papavasileiou, A. Paraskeva, E. Patsouris, E. Piperaki, D. Rigopoulos, C. Roussos, P. Sakellaropoulos, E. Samoli, I. Seggas, M. Simopoulou, X. Spiliopoulou, L. Stefanis, G. Stratakos, A. Stratigos, P. Tasios, A. Thanopoulou, S. Theocharis, K. Theodoraki, G-E. Thomopoulou, Th. Troupis, A. Tsioufas, M. Tsolia, G. Tzimagiorgis, F. Zagouri, L. Zerva, A. Zigogianni

Danksagung

Eine medizinische Dissertationsschrift unter den Bedingungen des Praxisalltages zu erstellen, verlangt ein hohes Maß an Eigenengagement und kollegialer Unterstützung. Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Michael Hertl für die Möglichkeit, das Promotionsverfahren an der von ihm geleiteten Klinik für Dermatologie und Allergologie am Universitätsklinikum Marburg einleiten zu dürfen sowie für wissenschaftliche Diskussion, Rat und akademische Betreuung. Herrn Dr. med. Matthias Herbst (Praxisinhaber Darmstadt) danke ich für die Möglichkeit, die entsprechenden Daten in seiner Praxis erheben zu dürfen und für viel kollegiale Unterstützung. Dem Team der Spezialsprechstunde Immundermatologie, Julia Föhr, Tatjana Heller und Katharina Emmerich sowie den Schwestern und Ärzten der Praxis in Darmstadt danke ich für die gute fachliche und kollegiale Zusammenarbeit. Mein Dank gilt Herrn PD Dr. med. Sigbert Jahn für die Zusammenarbeit beim Erstellen der Publikationen, für die Unterstützung bei der Datenauswertung und für die Beratung bei der Erstellung der Dissertationsschrift. Mein besonderer Dank gilt meiner Familie für die Geduld und die immerwährende Unterstützung in nicht immer einfachen (Pandemie-) Zeiten.

Dermatologie
<https://doi.org/10.1007/s00105-022-05023-3>
Angenommen: 31. Mai 2022

© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2022



Anti-IgE-gerichtete Therapie der Urtikaria in der dermatologischen Praxis

Evangelia Diamanti · Julia Föhr · Andria Papageorgiou · Matthias Herbst · Sigbert Jahn
Dermatologische Praxis Dr. Herbst & Kollegen, Darmstadt, Deutschland

Zusammenfassung

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse von 26 Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria (CSU), von denen 12 mit Anti-IgE-Therapie (Omalizumab) behandelt wurden, vorgenommen. Die Subkohorte der Omalizumab-therapierten Patienten hatte schwerere und länger andauernde klinische Verläufe, war mit verschiedenen Therapien und häufig stationär vorbehandelt und zeigte häufiger ein begleitendes Angioödem. Die Erhebung des Urticaria Activity Scores aus den 7-Tages-Werten für Quaddeln und Juckreiz (UAS7) war ein wichtiges und geeignetes Instrument für die Indikationsstellung und Beurteilung des Therapieverlaufes unter Praxisbedingungen. Ein aufwendiges Laborscreening hingegen scheint wenig aussagestark für Schwere, Prognose und Therapieverlauf. Omalizumab erwies sich als gut verträgliche und sichere Therapieoption. Ein Drittel der Patienten erreichte Erscheinungsfreiheit, ein weiteres eine sehr gute Besserung. Bei einem Drittel blieb die Wirkung komplett aus, selbst wenn die Omalizumab- und/oder die Begleittherapien eskaliert wurden.

Schlüsselwörter

Allergie · Chronisch spontane Urtikaria · Immuntherapie · Omalizumab · Retrospektive Datenanalyse

Die chronische Urtikaria ist gekennzeichnet durch das Auftreten juckender Quaddeln mit oder ohne begleitendes Angioödem über einen Zeitraum länger als 6 Wochen [15, 22]. In Abhängigkeit davon, ob die Quaddeln spontan (ohne erkennbare Ursachen) auftreten, wird die chronisch spontane Urtikaria (CSU) von der chronisch induzierbaren Urtikaria (CIndU; Trigger: physikalische Reize, körperliche Belastung, Kontakt, Wasser) unterschieden [18]. Das gleichzeitige Auftreten von CSU und CIndU bei ein und demselben Patienten wurde beschrieben [9]. Etwa 60% der Patienten mit CSU berichten über ein begleitendes Angioödem. Mit einer Prävalenz von 0,7–1,0% (altersgruppenabhängig) gehört die chronische Urtikaria zu den häufigen dermatologischen Erkrankungen [16]. Die Degranulation der Mastzellen ist das pathologische Schlüsselereignis der CSU. Nach neuesten Erkenntnissen werden 2 Pathogenesetypen von CSU für die meisten Erkrankungs-

fälle verantwortlich gemacht [16]: Typ-I-Autoimmunität (IgE reagiert mit Autoallergenen) und Typ-IIb-Autoimmunität (IgG oder IgM-Autoantikörper reagieren mit Mastzellrezeptoren). Abgesehen von diesen Definitionen und Zahlen stellt die Urtikaria für die dermatologische Praxis eine v. a. zeitaufwendige Erkrankung hinsichtlich Anamnese, Leidensdruck, dermatologischer und immunologischer Diagnostik sowie dem Therapiemanagement dar. Im Unterschied zu den anderen häufigen Dermatosen (atopische Dermatitis, Psoriasis) sieht der Dermatologe die Hautveränderung bei den CSU-Patienten häufig nicht beim Vorstellungstermin in der Praxis und ist bei der Bewertung des Schweregrades auf sorgfältige anamnestische Erhebung, ergänzt durch Fotos von Patientenhandys, angewiesen. Wir stellen die Daten einer Patientenkohorte „chronisch spontane Urtikaria“ sowie einer Subkohorte „Omalizumab-Therapie“ aus unserer Praxis vor und diskutieren



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Anamneseerhebung bei Patienten mit CSU
Erkrankungsverlauf Zeitpunkt der ersten Urtikae Verweildauer der Urtikae auf der Haut, kleine oder große Urtikae Schübe, Schubfrequenz, Saisonalität Auslöser für Schübe Begleitendes Angioödem Familiäre Prädisposition
Begleiterkrankungen Atopische Erkrankungen (atopische Dermatitis, allergische Rhinokonjunktivitis, Asthma) Nahrungsmittelallergien und/oder -unverträglichkeiten Schilddrüsenerkrankungen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes Infekte im zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der Urtikaria Konsultation anderer Facharztgruppen (Internisten, Rheumatologen, Zahnärzte)
Bisherige Behandlung Medikamentöse Behandlung der Urtikaria Medikamentenanamnese (andere, z. B. NSAR)

praxisnahe Aspekte von Diagnose und Therapie.

Retrospektive Datenauswertung

Es erfolgt eine retrospektive Datenanalyse von Patientendaten. Es wurden keine ergänzenden Daten erhoben [11]. Einziges Einschlusskriterium war die Diagnose CSU (alle Patienten) bzw. die Therapie mit Omalizumab (Subkohorte).

Die Bestimmung des Schweregrades bei den Patienten mit CSU erfolgte in unserer Patientenkohorte mit dem UAS7 (*Urticaria Activity Score* 7). Die Patienten werden dazu gebeten, über 7 aufeinanderfolgende Tage (meist über die Woche vor dem nächsten Sprechstundentermin) anhand eines Fragebogens die Intensität der Quaddeln sowie des Pruritus zu dokumentieren. Wir bitten die Patienten, dies einmal am Tag zu tun, und halten dies für realistischer als die 2-mal tägliche Analyse, die zum UAS7TD führt. Beide Scores sind laut Studien vergleichbar [12]. Hinsichtlich des Auftretens der Quaddeln wurde pro Tag bewertet: keine (Score 0), <20 (1), 20–50 (2), >50 (3). Der Pruritus geht in den Score ein als: 0 (kein Juckreiz), 1 (leichter Juckreiz, eben gerade bemerkbar), 2 (mittelschwerer Juckreiz, den Schlaf oder Tagesaktivitäten nicht beeinträchtigend),

Tab. 2 Charakteristika der Patientenkohorte („CSU“) und der Subkohorte („CSU/Omalizumab“)	Kohorte „CSU“ (alle Patienten <i>n</i> = 26)	Subkohorte „CSU/Omalizumab“ (<i>n</i> = 12)
Parameter		
Alter (Jahre; Durchschnitt [Median])	38 [33]	40 [35]
Geschlecht (w:m)	22:4	11:1
Erkrankungsdauer der CSU (Monate)		
Durchschnitt [Median]	19 [8]	33 [14]
Anteil Patienten mit begleitendem Angioödem	8/26 (31 %)	6/12 (50 %)
Begleitend andere Formen der CU (CInDU und cholinergische Urtikaria)	8/26	7/12
Begleitend Erkrankungen des atopischen Formenkreises	10/26	2/12
Begleitend Angioödem	8/26	7/12
Therapien vor Erstvorstellung:		
Antihistaminika	20/26	10/12
Prednisolon-Stoß	6/26	4/12
Cyclosporin	2/26	2/12
Omalizumab	2/26	2/12
Hyposensibilisierung	5/26	1/12
Ohne	6/26	–
Zahl der Patienten mit erhöhtem IgE-Spiegel ^a	4/24	2/11
Spezifische IgE-Bindung an Allergene („Atopie“)	11/24	3/11
Schwerster UAS7 anamnestisch	<i>n</i> = 21	<i>n</i> = 12
Durchschnitt [Median]	21 [14]	30 [28]
Stationäre Aufenthalte	8/26	8/12

^aIgE-Serumspiegel erhöht bei Werten > 100 IU/ml

3 starker, beeinträchtigender Juckreiz [7]. Daraus ergeben sich ein Minimum-UAS7 von 0 (keine Krankheitsaktivität) sowie ein Maximalwert von 42 (schwere Krankheitsaktivität). Es wurden anamnestische Daten v. a. hinsichtlich Krankheitsdauer und -verlauf, familiärer Prädisposition, Vortherapien und verdächtiger Trigger ausgewertet (■ Tab. 1). Bei der Erhebung anamnestischer Angaben (z. B. schwerster UAS7 im Krankheitsverlauf) helfen Handy-Fotos, über welche die meisten unserer Patienten verfügen. Bei allen Patienten erfolgte eine Laboranalyse mit Differenzialblutbild, CRP, IgG-anti-TPO (teilweise) und Gesamt-IgE gemäß Leitlinie (013-0281_S3_Klassifikation-Diagnostik-Therapie-Urtikaria_2022-04.pdf [awmf.org], zuletzt geöffnet 27.04.2022). Es erfolgte weiterhin die Bestimmung von spezifischem IgE (sog. Atopiepanel im RAST: Baumpollen, Gräser, Hausstaubmilben, ggf. weitere nach Anamnese), ANA, Rheumafaktor. Es wurde die Immunreaktion auf Borrelien und Yersinien routinemäßig erfasst (dies ist Laborroutine in unserer Praxis und geht über die Anforderungen der

Leitlinie, s. oben, hinaus). Wenn möglich, erfolgte eine Fotodokumentation. Dies wurde zumeist von den Patienten durch Überlassung von Handy-Fotos ermöglicht.

Resultate

Charakterisierung der Praxiskohorte „chronisch spontane Urtikaria“ und der Subkohorte „Omalizumab-Therapie“

Wir führten eine retrospektive Datenanalyse von 26 Patienten mit der Diagnose CSU durch. Wir fassen alle (auch die Omalizumab-therapierten) Patienten in der Praxiskohorte „chronisch spontane Urtikaria“ zusammen und stellen die 12 Omalizumab-behandelten Patienten in der Subkohorte „Omalizumab-Therapie“ extra und vergleichend dar (■ Tab. 2). Das klare zahlenmäßige Übergewicht weiblicher Patientinnen fällt auf (22/26). Bei 3 Patienten der Gesamtkohorte wurde der UAS7 anhand von klinischen Angaben in der Patientenakte hergeleitet. Bei weiteren 5 Patienten lagen diese Daten im Detail nicht vor. In der

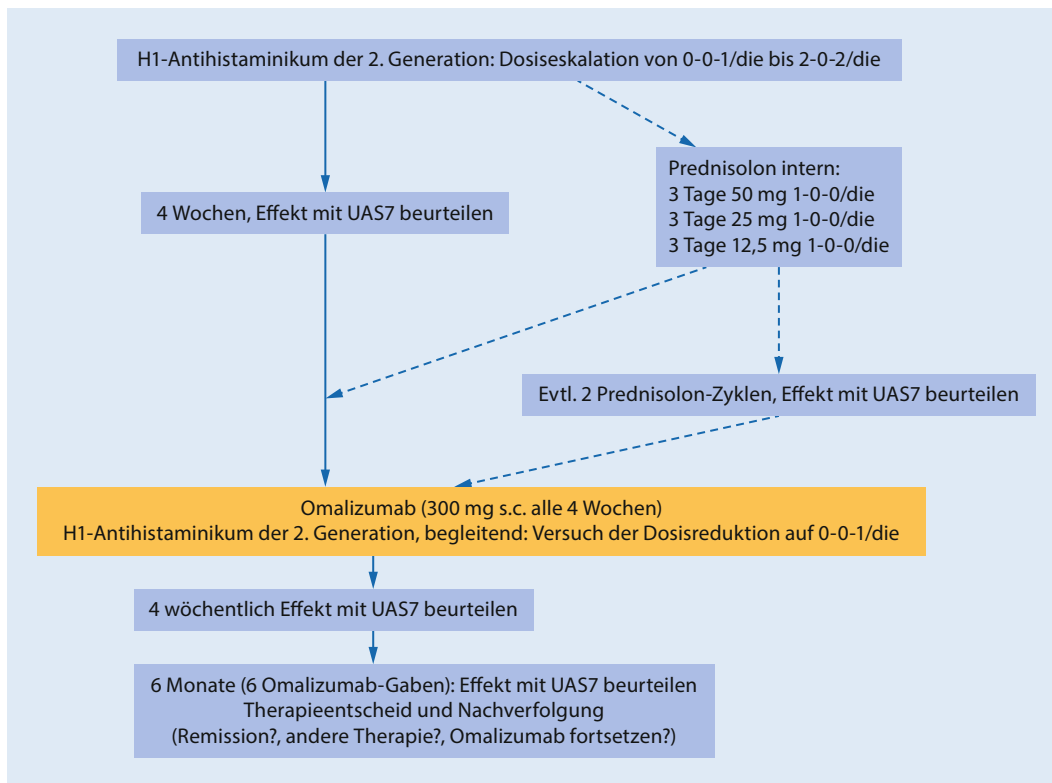


Abb. 1 ◀ Therapiealgorithmus in Anlehnung an Leitlinie und Expertenkonsensus [4] und andere Autoren [7, 14]

Gesamtkohorte sahen wir bei mindestens 8 weiteren Patienten (von insgesamt 15) die Indikation für eine Anti-IgE-Therapie mit Omalizumab als gegeben und führten entsprechende Aufklärungsgespräche. Die Patienten lehnten ab wegen deutlicher und anhaltender Besserung nach Prednisolon-Stoß unter Weitergabe von Antihistaminika in Standarddosierung ($n=4$) oder Ängsten bezüglich der Corona-Pandemie ($n=2$). Zwei Patienten stellten sich nicht wieder vor.

Praxisubkohorte „Omalizumab-Therapie“

Für alle Patienten der Omalizumab-Subkohorte lagen UAS7-Erhebungen im Verlauf der Therapie vor, für die meisten als 4-wöchentliche Dokumentation. Die Omalizumab-Patienten waren im Durchschnitt schwerer erkrankt als die Gesamtkohorte, und ihre Erkrankung dauerte länger an. Alle Patienten der „Subkohorte Omalizumab“ hatten Vortherapien. Bei 6 von 12 Patienten waren im Erkrankungsverlauf der CSU mehr als 4 verschiedene Antihistaminika verordnet worden (anamnestische Angaben, teils aus Klinikbriefen, teils aus Patientengesprächen). Sieben Patienten

der Subkohorte wiesen neben der CSU begleitend eine CInU auf, zumeist eine cholinergische ($n=5$) Form. Die detaillierte Diagnostik erfolgte auch in darauf spezialisierten klinischen Einrichtungen und soll hier nicht im Detail dargestellt werden.

Omalizumab-Therapieverläufe

Acht Patienten waren vorab (teilweise mehrfach) stationär behandelt worden, alle gehörten in die Omalizumab-Subkohorte. In 2 Fällen waren die Patienten mit Omalizumab anbehandelt. In 2 Fällen wurde die Omalizumab-Behandlung im Klinikbrief empfohlen.

Gemäß Leitlinie wurde bei allen Patienten 4 bis 6 Wochen vor dem Start der Therapie mit Omalizumab eine schrittweise Dosisescalation der Antihistaminika vorgenommen: Fexofenadin (7 Patienten) bis auf 4-mal 180 mg pro Tag, Desloratadin (2 Patienten) bis auf 4-mal 5 mg pro Tag und Cetirizin (2 Patienten) bis auf 4-mal 10 mg pro Tag. Bei 4 von 12 Patienten erfolgte eine Vorbehandlung mittels interner Steroide gemäß unserem praxisinternen, von der Leitlinie abweichenden Therapiealgorithmus (Abb. 1). Die Wahl dieser Therapie war der Schwere des Ver-

laufes oder logistischen Gründen (verlängerte Wochenenden) geschuldet im Sinne eines Bridging.

Bei zwei Dritteln der Patienten resultierte die Omalizumab-Behandlung in einer deutlichen klinischen Besserung (UAS7 unter 3), etwa ein Drittel erreichte Erscheinungsfreiheit zwischen Therapiewoche 4 und 16 (Tab. 3). Soweit das bei der geringen Fallzahl zu bewerten ist, meinen wir, den Trend zu sehen, dass ein guter Therapieeffekt stets früh (Woche 4, 8), jedoch nicht mehr später eintritt (Abb. 2). Bei einer Patientin sahen wir zunächst einen mäßigen therapeutischen Erfolg (UAS7 Reduktion von 36 auf 10) und bei Wiederholung der Therapie eine komplette Remission ab Woche 8 (s. erste Kasuistik; Abb. 2 s. Markierungen). Der gebesserte Zustand bzw. die Erscheinungsfreiheit hielten bei der Hälfte der Patienten ohne Einnahme eines Antihistaminikums mehr als 8 Wochen an. Die längste uns bekannt gewordene Remission in unserer Kohorte dauerte mehr als 12 Monate. Wir haben bei keinem der 12 Patienten Nebenwirkungen durch Omalizumab gesehen, weder lokal noch systemisch.

Die vergleichende Auswertung von demografischen Daten und labormedizini-

Tab. 3 Therapieverläufe unter Omalizumab-Behandlung von Patienten mit CSU						
USA7 = 0 Woche 4	USA7 = 0 Woche 8	USA7 = 0 Woche 12	USA7 = 0 Woche 16	USA7 = 0 Woche 20	USA7 = 0 Woche 24	Remission > 8 Wochen
2/11	4/11	3/9	4/9	3/9	3/10	5/10

schen Befunden zeigt, dass bei den 8 Respondern (Teil- und Vollremission) in 3 Fällen anamnestisch ein Angioödem aufgetreten war, jedoch bei 3 von 4 Non-Responderinnen. Ein Vergleich der IgE-Serumkonzentrationen ergab keinen Bezug zum Ansprechen, jedoch haben wir nur in der Gruppe der Non-Responderinnen bei 3 von 4 Patientinnen spezifische IgE-Bindung an Atopene (RAST) gesehen.

Besondere Kasuistiken

Die 27-jährige Patientin (medizinischer Fachberuf) mit einer Erkrankungsdauer von ca. 5 Monaten dokumentierte (Handy) und berichtete schwere Schübe (UAS7 bis 42). Die Behandlung war bis dato mit 3 verschiedenen Antihistaminika inklusive Dosiseskulation sowie 2-maliger Prednisolon-Therapie (50, 25, 12,5 mg pro Tag je 3 Tage) erfolgt. Auffällig war eine stationäre Sanierung einer *Helicobacter-Gastritis* 2 Jahre vor Erstvorstellung bei uns. Wir initiierten die Therapie mit Omalizumab (2-mal 150 mg in 4 Zyklen 4-wöchentlich) und erreichten eine deutliche Symptomreduktion (UAS7 36 auf 10). Auf Wunsch der Patientin wurde die Therapie beendet. Nach 6 bis 8 Wochen kam es zum Rezidiv mit UAS7 = 35. Wir starteten umgehend eine Re-Therapie mit Omalizumab und erreichten nach 8 Wochen eine komplette Remission (UAS7 = 0). Wir verlängerten die Therapie bis Woche 32. Wir sahen die Patientin 8 Wochen nach Therapieende mit UAS7 = 0, seitdem erfolgte keine Wiedervorstellung.

Die 22-jährige Patientin war an einer CSU, einer cholinergischen CIndU (seit mehreren Jahren) sowie einer atopischen Dermatitis (seit der Kindheit) erkrankt. Im Alter von 17 bis 18 Jahren erfolgte eine Behandlung in der Klinik mit Omalizumab 2-mal 150 mg s.c. 4-wöchentlich über 1,5 Jahre. Nach anamnestischen Angaben der Patientin sei es unter der Therapie zur Besserung, jedoch nicht zur Vollremission der Urtikaria gekommen. Wir beobachteten ein deutliches Rezidiv der Urtikaria

und therapierten wiederum mit Omalizumab (2-mal 150 mg sc. 4-wöchentlich) mit gutem Ergebnis hinsichtlich der CSU (UAS7 von 24 auf 3) nach 6 Monaten Therapie, jedoch exazerbierte die atopische Dermatitis trotz topischer Therapie mit Klasse-II- und Klasse-III-Steroiden. Drei Monate nach Abschluss der Omalizumab-Therapie kam es zum Rezidiv der CSU. Wir erreichten deren Besserung und eine anhaltende Remission der atopischen Dermatitis mit einer Dupilumab-Therapie, die wir 4 Monate nach Abschluss der Behandlung mit Omalizumab begannen [8]. Wir beobachteten einen stabilen, kontrollierten klinischen Zustand der atopischen Dermatitis und der Urtikaria über 14 Monate. Die Patientin wurde dann aufgrund eines Umzugs in einer anderen dermatologischen Praxis entsprechend weitertherapiert.

Die 23-jährige Patientin litt seit ihrem 10. Lebensjahr (seit 13 Jahren) an einer CSU mit begleitender cholinergischer Urtikaria sowie heftigen und häufigen Angioödem. Sie wurde in der Klinik bereits 1 Jahr mit Omalizumab behandelt. Dabei wurden Eskalationen der Dosis (3-mal 150 mg pro Woche) und des Therapierhythmus (2-wöchentlich) vorgenommen. Begleitend wurde mit Prednisolon intern sowie verschiedenen Antihistaminika behandelt. Zum Zeitpunkt unserer Mitbetreuung war parallel Cyclosporin verabreicht worden (100 mg 2-mal täglich per os). Zu keiner Zeit kam es zu einer Symptombesserung. Dies wurde in **Abb. 1** schematisch mit einem gleichbleibenden Verlauf mit UAS7 = 42 illustriert. Es handelt sich hierbei um rekonstruierte Daten aus Klinikbriefen und anamnestischen Angaben. Nach 3,5 Jahren Therapie beendete die Patientin auf eigenen Wunsch jegliche medikamentöse Therapie und begab sich in naturheilkundliche Betreuung. Wir hatten noch Monate später telefonischen Kontakt, es „gehe ihr gut“.

Diskussion

Die Urtikaria ist eine sehr besondere Hauterkrankung. Im Unterschied zu den chronischen Dermatosen Psoriasis und atopische Dermatitis sitzen häufig Patienten mit sehr hohem Leidensdruck, jedoch ohne Hautsymptome vor Ärzten und MFAs. Im besten Fall werden häufig sehr anschauliche Handyfotos von Urtikariae und Gesichtsschwellungen vorgewiesen. Entsprechend aufwendig gestalten sich Anamnese und Diagnostik. Eine kooperative Einstellung seitens der Patienten (UAS7-Dokumentation) ist notwendig und hilfreich. Die meisten der hier ausgewerteten und v. a. die Omalizumab-behandelten Patienten betreuten oder betreuen wir in einer Spezialsprechstunde „Immundermatologie“ [13].

In unserer Praxiskohorte der Urtikariapatienten wurden bei 8/26 begleitend Formen der CIndU diagnostiziert, 5-mal bestand eine cholinergische Urtikaria. Vielleicht zufälligerweise gehörten 7 dieser Patienten zu den Omalizumab-Therapierten. Dies kann natürlich auch daran liegen, dass in dieser Subkohorte aufmerksamer diagnostiziert wurde oder das gleichzeitige Bestehen mehrerer Urtikariaentitäten den Leidensdruck vergrößerte. Für uns stellt die Differenzierung zwischen CSU und CIndU im Praxisalltag eine Herausforderung dar, da die Entitäten häufig überlappen. Ob morphologisch/klinische Unterschiede (Größe der Quaddeln, Juckreizintensität) eine wirkliche Abgrenzung erlauben, erschien uns fraglich. In einer großen chinesischen Omalizumab-Kohorte hatten 18/138 Patienten beide Formen der chronischen Urtikaria [5]. Solche Befunde werden von anderen Autoren bestätigt. Bauer et al. [4] beschreiben eine CIndU bei 20% der Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria. Therapeutisch werden bei der CIndU v. a. Antihistaminika eingesetzt [17]. Omalizumab, welches die Zulassung (in der Dermatologie) einzig für die CSU hat, wird laut Leitlinie (013-0281_S3_Klassifikation-Diagnostik-Therapie-Urtikaria_2022-04.pdf [awmf.org]), zuletzt geöffnet 27.04.2022) als Zweitlinientherapie und damit selten verwendet, obwohl seine Wirksamkeit bei CIndU gezeigt werden konnte [1]. Die therapeutische Effizienz von Omalizumab

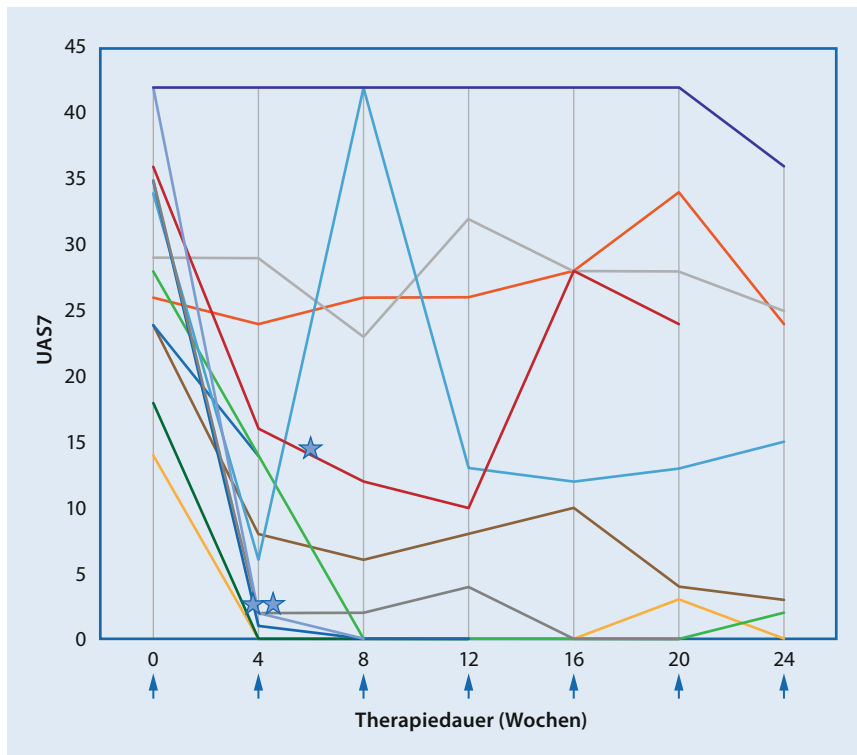


Abb. 2 ▲ Therapieverläufe unter Omalizumab bei Patienten mit CSU. (Pfeile illustrieren den Zeitpunkt der Omalizumab-Gaben). (* Patientin im 1. Therapiezyklus Omalizumab, ** dieselbe Patientin im 2. Therapiezyklus nach 8-wöchiger Pause [s. Text])

war in allen Subgruppen einer großen chinesischen Kohortenstudie vergleichbar, 65 % aller Patienten erreichten eine volle Remission, 22 % eine Teilremission. Die Autoren heben hervor, dass in der Gruppe der Non-Responder ein niedrigerer IgE-Spiegel und häufiger Anti-Thyroid-Autoantikörper gemessen worden wären. Etwa zwei Drittel der Patienten in Vollremission erlitten ein schnelles Rezidiv. Bei diesen Patienten (gekennzeichnet durch höhere IgE-Spiegel und eine längere Krankheitsdauer) wurde die Omalizumab-Therapie mit gutem Response wieder aufgenommen und bis zu 15 Monate fortgesetzt [5]. Es ist nicht einfach, die Wirksamkeit der Anti-IgE-Behandlung mit Omalizumab in unserer kleinen Kohorte retrospektiv zu bewerten, da diese hinsichtlich Therapiedauer (12 bis 32 Wochen, 3-mal Re-Therapie), Dosierung, Vorbehandlung in der Klinik, medikamentöser Vorbehandlung und Begleitmedikation sehr heterogen war. Bei einem Drittel der Patienten wurde unter Omalizumab Erscheinungsfreiheit erreicht. Bei einem weiteren Drittel kam es zu einer deutlichen Besserung der klinischen Symptome auf

UAS7 unter 3, was einer 5- bis 10fachen Reduzierung gegenüber dem Ausgangswert entspricht. Hinsichtlich der Patienten mit sowohl CSU als auch ClndU sahen wir in den wenigen Fällen ein „Entweder/Oder“: Entweder beide Formen wurden gebessert bis zur Remission, oder beide Formen blieben bestehen im Sinne eines Non-Response. Bei 4/12 Patienten gab es kein Ansprechen, obwohl die Therapieführung mit Omalizumab-Dosiserhöhung und/oder Intervallverkürzung (Klinik) sowie der Hinzugabe von systemischen Steroiden und/oder Cyclosporin eskaliert wurde. Diese Urtikariafälle erscheinen therapieresistent, zumindest, was das Anti-IgE-Prinzip angeht. Interessanterweise haben uns 2 dieser Patienten berichtet, dass es ihnen nach Absetzen aller Urtikariamedikamente und in 1 Fall Betreuung durch eine Heilpraktikerin deutlich besser gehe. Offensichtlich gibt es auch bei schwersten CSU-Fällen eine Spontanremission. In der Praxis ist es schwer, die Remissionsdauer für eine Therapie zu bewerten, weil dies von der Bereitschaft der Patienten abhängt, sich erscheinungsfrei wieder vorzustellen. Eine Patientin war

über 10 Monate nach 6 Omalizumab-Gaben erscheinungsfrei, eine andere nach 2 Zyklen (16 und 32 Wochen) 10 Monate lang. Wir bewerten die Tatsache, dass sich weitere Patienten nicht wieder vorstellten, als positives Zeichen für anhaltende Besserung, können den möglichen Therapieerfolg aber, gerade in Pandemiezeiten, wie so oft in solchen Situationen nicht objektivieren. In ihrer großen Urtikariakohorte dokumentieren Chen et al. [5] ein Angioödem bei einem Drittel der Patienten; 87 % sprachen auf Omalizumab-Behandlung an, 93 % nahmen parallel Antihistaminika.

Vier unserer Patienten wurden während der Omalizumab-Therapie gegen SARS-CoV-2 geimpft (alle mit Comirnaty, BioNTech, Mainz, Deutschland). Ein Einfluss auf den Therapieverlauf wurde nicht beobachtet.

Immunglobulin E (IgE) und sein Rezeptor $Fc\epsilon R1$ spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der CSU (Review: [2]). Chen et al. fanden bei 61 % ihrer Patienten erhöhtes IgE im Bereich 49–309 IU/ml. Ob der IgE-Spiegel in CSU-Patienten pathognomonisch erhöht ist und dabei mit der Krankheitsaktivität korreliert, wird weiterhin diskutiert. Möglicherweise lassen sich anhand der IgE-Spiegel Subkohorten der CSU-Patienten mit unterschiedlichen Pathogenesemechanismen einteilen. Non-Responder auf Omalizumab hatten in der Regel niedrigere IgE-Spiegel [5, 16]. Die Gruppe mit den niedrigen IgE-Spiegeln könnte an einer Autoimmunurtikaria vom Typ IIb erkrankt sein, welcher spät und eher mäßig auf die Anti-IgE-Therapie (Omalizumab) anspricht [2]. In unserer Kohorte wurden bei 4/24 Patienten erhöhte IgE-Werte (> 100 IU/ml) gemessen. Unabhängig vom IgE-Serumspiegel sahen wir spezifische IgE-Bindung an atopietypische Allergene (Baum- und Gräserpollen, Hausstaub) bei 11/24 Patienten. Interessanterweise sahen wir dies in der Subkohorte der Omalizumab-therapierten Patienten ausschließlich, und zwar bei 3 von 4 Non-Responderinnen. Möglicherweise lassen die beobachteten Autoimmunphänomene die Urtikaria (CSU) in die Nähe anderer Autoimmunerkrankungen rücken. Die Assoziation mit Autoimmunthyreoididen ist hinlänglich beschrieben [10]. Zwei unserer 25 Patienten hatten eine medikamentös einge-

stellte Hashimoto-Thyreoiditis mit Autoantikörpern, in 1 Fall sahen wir niedrigtitrige ANA (1:160).

Es gibt möglicherweise einen Zusammenhang zwischen cholinergischer ClnD und Atopie (Review: [18, 23]). Wir stellen bei 10/26 Patienten mit CSU klinische Symptome atopischer Erkrankungen (atopische Dermatitis, Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis) fest.

Omalizumab wurde im Jahr 2014 durch die European Medicines Agency (EMA) zugelassen für die Therapie der CSU. Der Wirkmechanismus erscheint unklar und ist zumindest vielfältig: Bindung und Beseitigung von IgE, Herunterregulation der IgE-Fc-Rezeptoren (Fc_εR), Hemmung der Bindung von IgE an hoch- und niedrigaffine Fc_εR, Hemmung der Aktivität von Mastzellen [6]. Bei der Entscheidung für eine anti-IgE-gerichtete Therapie mit Omalizumab ist zu berücksichtigen, dass die CSU eine vergleichsweise hohe Rate an Spontanremissionen zeigt. Die wenigen diesbezüglichen epidemiologischen Studien ergaben, dass in 70 % der Patienten die Urtikaria 1 Jahr dauerte, in 11 % der Patienten 5 Jahre (Review: [7, 9]). Die Prognose bleibt jedoch unvorhersehbar, scheint mit Krankheitschwere, dem Auftreten von Angioödemem sowie Autoimmunphänomenen zu korrelieren [7].

Eine extensive Labordiagnostik der CSU scheint wenig zielführend, wird doch bei der großen Mehrzahl der Patienten kein Trigger gefunden [7]. Eine der Ausnahmen scheinen nichtsteroidale Antirheumatika zu sein, deren Einnahme anamnestisch abzuklären ist [3]. Dies gilt auch für Infektionserreger, wo die Beweislage dünn ist [7], mit Ausnahme, möglicherweise, von Gebieten, in denen Parasiten endemisch sind [22]. Die Frage, ob die Präsenz von oder der stattgehabte Kontakt zu Infektionserregern die ursprünglich auslösende Ursache einer CSU sein könnte, wird seit Langem diskutiert [20]. Das Persistieren von Antigenen der Infektionserreger in der Haut könnte ebenso eine Rolle spielen, wie das Einwandern entsprechend aktivierter, evtl. kreuzreagierender T-Lymphozyten oder IgE-Moleküle. In unserer Kohorte sahen wir anhand der serologischen Routineuntersuchungen bei 9/23 Patienten IgG-Antikörper gegen Erreger als Beweis für eine stattgefundene Infektion

(IgM und damit eine akute Infektion sahen wir nicht). Am häufigsten (6/23) wurde eine immunologische Reaktion gegen *Yersinia enterocolica* nachgewiesen. Bei 2 Patientinnen wurde zu einem frühen Zeitpunkt der Urtikariaerkrankung eine antibiotische Therapie einer *Helicobacter-pylori*-Infektion durchgeführt, jedoch dauerte die CSU an.

Bei etwa der Hälfte unserer Patienten sahen wir zum Zeitpunkt der Konsultation in der Sprechstunde keine Urtikariae oder Angioödemem. Um trotzdem eine zügige Beurteilung der Schwere der Erkrankung und ggf. Therapieeinleitung zu realisieren, werden die Patienten gebeten, sich im Schub sofort („ohne Termin“) vorzustellen, was eine gewisse Flexibilität des Praxisteam erfordert. Außerdem verfügen die meisten der Patienten über Handy-Fotos. Bei einem Drittel der Patienten (Gesamtkohorte) und 7/12 Omalizumab-behandelten Patienten traten im Erkrankungsverlauf der CSU auch Angioödemem auf, was in der Häufigkeit vergleichbar ist mit anderen Kohorten [5]. Wir haben in keinem Fall das Auftreten eines isolierten Angioödems (also ohne gleichzeitiges Auftreten von Urtikariae) beobachtet oder anamnestisch erhoben.

Die in den Leitlinien [15] geforderte Dosiserhöhung bei der Gabe von Antihistaminika haben wir in allen Fällen 4 bis 6 Wochen lang vor der Therapie mit Omalizumab durchgeführt. Bei 9/12 Patienten gab es keinen (UAS7 unverändert oder höher), bei 3/12 einen geringen therapeutischen Effekt (UAS7 Reduktion um 10%). Eine ausführliche systematische Literaturrecherche verweist auf eine geringe Datenqualität, die keine Aussage hinsichtlich eines therapeutischen Effektes erhöhter Antihistaminikadosierungen bei CSU-Patienten erlaubt [19]. Laut Fachinformation (Omalizumab, Novartis, Version Juli 2020) ist Omalizumab zugelassen für die Therapie der CSU und wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren als „Zusatztherapie ... bei unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1 Antihistaminika angewendet“. Wir haben uns strikt an diesen Zulassungstext gehalten. Alle Patienten haben während der Omalizumab-Behandlung das Antihistaminikum verordnet bekommen, mit dem auch direkt vorher behandelt worden war, jedoch in der „normalen“ Tagesdosierung.

Zusammenfassend stellt sich die CSU in der Praxis als äußerst heterogenes Krankheitsbild dar, was sich letztendlich auch im unterschiedlichen Ansprechen auf Anti-IgE-Therapie mit Omalizumab widerspiegelt. Die Anti-IgE-Therapie wird auch weiterhin eine wichtige Rolle in der Behandlung der CSU spielen, neue Produkte stehen vor der Zulassung. Ligelizumab, ebenfalls ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, bewies in Studien eine superiore klinische Wirksamkeit [21]. Interessant dürften auch Entwicklungen mit dem in atopischen Erkrankungen zugelassenen und bewährten IL4-/IL-13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab sein, wo erste Ergebnisse zweier Phase-III-Zulassungsstudien (CUPID-Programm) bei der CSU positiv zu bewerten und entsprechende Publikationen zu erwarten sind (s. Beilage JDDG No.1, 2022).

Fazit für die Praxis

- Die Urtikariapatienten sind, mehr noch als die mit atopischer Dermatitis oder Psoriasis, eine sehr heterogene dermatologische Patientengruppe hinsichtlich Subtypen, Erkrankungsdauer, Vorbehandlung und Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen.
- Die Anti-IgE-Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Omalizumab stellt eine wirksame und sichere Behandlung für zumindest einen Teil der Patienten dar.
- Aus den dermatologischen Leitlinien zur Urtikaria kann ein Anamnese- und Therapiealgorithmus erstellt werden, der beim Management dieser Patienten hilfreich ist. Der UAS7 (Urticaria Activity Score, 7 Tage bestimmt) erweist sich als robuster Parameter zur Beurteilung von Schweregrad, therapeutischem Ansprechen und Therapieverlauf.

Korrespondenzadresse

**PD Dr. med. Sigbert Jahn**

Dermatologische Praxis Dr. Herbst & Kollegen
Rheinstr. 7, 64283 Darmstadt, Deutschland
sigbertjahn@hotmail.com

Danksagung. Wir danken Frau Tatjana Heller für die sehr gute Unterstützung bei der Betreuung der Patienten und der Erhebung der klinischen Daten (UAS7, DLQI; Fotodokumentation, wenn angezeigt).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Jahn hat Vortragshonorare, Reiseunterstützungen und Beraterhonorare u. a. von AbbVie, Almirall, Leo, GSK, Janssen und Sanofi erhalten. E. Diamanti, J. Föhr, A. Papageorgiou und M. Herbst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Es wurden retrospektiv klinische Daten erhoben, die im Praxisalltag zur Dokumentation erhoben wurden.

Literatur

- Altrichter S, Chuamanochan M, Knoth H et al (2019) Real-life treatment of cholinergic urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 143:788–791
- Altrichter S, Fok JS, Jiao Q et al (2021) Total IgE as a marker for chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 13:206–218
- Asero R, Bavbek S, Blanca M et al (2021) Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: an expert panel review. *Int Arch Allergy Immunol* 160:126–133
- Bauer A, Dickel H, Jakob T et al (2021) Expertenkonsensus zu praxisrelevanten Aspekten bei der Behandlung der chronischen Urtikaria. *Allergo J Int* 30:64–75
- Chen Y, Yu M, Huang X et al (2021) Omalizumab treatment and outcomes in Chinese patients with chronic spontaneous urticaria, chronic urticaria or both. *World Allergy Organ J* 14:100501
- Eggel A, Baravalle G, Hobi G et al (2021) Accelerated dissociation of IgE-FcεpsilonR1 complexes by disruptive inhibitors actively desensitizes allergic effector cells. *J Allergy Clin Immunol* 133:1709–1719
- Ferer M, Bartra J, Giménez-Arnau A et al (2015) Management of urticaria: not too complicated, not too simple. *Clin Exp Allergy* 45:731–743
- Föhr J, Herbst M, Jahn S (2021) Therapie von Urtikaria und Atopischer Dermatitis bei einer Patientin mit Dupilumab. *Hautarzt* 72:249–251
- Gaig P, Olona M, Mnoz Lejarazu D et al (2004) Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 14:214–220
- Gonzalez-Diaz SN, Sanchez-Borges M, Rangel-Gonzalez DM et al (2020) Chronic urticaria and thyroid pathology. *World Allergy Organ J* 13:100101
- Grimes DA, Schulz KF (2002) Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 359:341–345
- Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N et al (2018) The urticaria activity score-validity, reliability, and responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6:1185–1190
- Jahn S, Föhr J, Herbst M (2020) Immunomodulators (biologics) in the treatment of patients with chronic dermatoses in the dermatological practice. *Aktuelle Derm* 46:425–433
- Kaplan AP (2014) Therapy of chronic urticaria: a simple modern approach. *Ann Allergy Asthma Immunol* 112:419–425
- Maurer M, Zuberbier T, Siebenhaar F et al (2018) Chronische Urtikaria – Was bringt die neue Leitlinie. *J Dtsch Dermatol Ges* 16:584–593
- Maurer M, Eyerich K, Eyerich S et al (2020) Urticaria: collegium internationale allergologicum (CIA) update 2020. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 181:321–333
- Mellerowicz E, Weller K, Zuberbier T et al (2019) Therapie von Patienten mit cholinergischer Urtikaria im Alltag in deutschsprachigen Ländern. *J Dtsch Dermatol Ges* 17:1141–1149
- Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S et al (2018) Urticaria and angioedema: an update on classification and pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 54:88–101
- Sotés PI, Armisén M, Usero-Barcéna T et al (2021) Efficacy and safety of up-dosing antihistamines in chronic spontaneous urticaria: a systematic review of the literature. *J Investig Allergol Clin Immunol* 31:282–291

Anti-IgE-directed treatment of urticaria in a dermatological practice

We conducted a retrospective data analysis of 26 patients with chronic spontaneous urticaria (CSU), 12 of whom had been treated with anti-IgE therapy (omalizumab). The subcohort of patients treated with omalizumab displayed more severe and prolonged courses of disease. In addition, they had often undergone various inpatient therapies, frequently presenting with concomitant angioedema. Collecting the Urticaria Activity Scores from the seven daily values for wheals and itching (UAS7) proved an important and suitable instrument for the determination and assessment of the course of therapy in the dermatological office. Elaborate laboratory screenings, however, seem far less indicative of the severity, prognosis and course of the disease. Omalizumab proved to be a viable and well-tolerated treatment option. One third of the patients were completely free of all symptoms, another third showed very good improvement, whereas the last third showed no improvement at all, even when omalizumab and/or concomitant therapies were escalated.

Keywords

Allergy · Chronic spontaneous urticaria · Immunotherapy · Omalizumab · Retrospective data analysis

- Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A (2009) Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 5:10
- Wedi B, Traidl S (2021) Anti-IgE for the treatment of chronic urticaria. *Immunotargets Ther* 10:27–45
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al (2014) The EAACI/GA(2) LEN/EDFWAD guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 69:868–887
- Zuberbier T, Althaus C, Chatraïne-Hess S et al (1994) Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol* 31:978–981

Therapie der atopischen Dermatitis mit Dupilumab

Sigbert Jahn, Julia Föhr, Evangelia Diamanti & Matthias Herbst

Der Hautarzt

Zeitschrift für Dermatologie,
Venerologie und verwandte Gebiete

ISSN 0017-8470

Hautarzt

DOI 10.1007/s00105-021-04868-4



Hautarzt

<https://doi.org/10.1007/s00105-021-04868-4>

Angenommen: 6. Juli 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2021

Therapie der atopischen Dermatitis mit Dupilumab

Eine retrospektive Kohortenanalyse aus der dermatologischen Praxis

Sigbert Jahn · Julia Föhr · Evangelia Diamanti · Matthias Herbst
Dermatologische Praxis Dr. Herbst & Kollegen, Darmstadt, Deutschland

Zusammenfassung

Wir präsentieren die Ergebnisse einer retrospektiven Datenauswertung von 44 Patienten einer Praxiskohorte, deren atopische Dermatitis (AD) über bis zu 3 Jahre mit dem IL(Interleukin)-4/13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab behandelt wurde. Die Betreuung erfolgte in den letzten 21 Monaten in einer Spezialsprechstunde Immundermatologie, in der die aufwendige Dokumentation realisiert werden konnte. Die Charakteristika der Kohorte hinsichtlich Alters- und Geschlechterverteilung, Schwere und Dauer der Erkrankung sind vergleichbar mit den großen Patientenkollektiven der Zulassungsstudien. Die therapeutische Effizienz unter Praxis-Alltagsbedingungen erwies sich als sehr gut (Anteil Patienten EASI [Eczema Area and Severity Index] 50, 75, 90 nach 16 Wochen: 94, 84, 60%) und anhaltend (86% EASI 90 nach 52 Wochen Therapie). Etwa die Hälfte unserer Patienten hatte anamnestisch oder bei Therapiebeginn eine Beteiligung der Gesichtshaut und/oder Augen. Diese Patientengruppe erwies sich als betreuungsintensiver, weil die Gesichts- und periorbitale Dermatitis sowie begleitende Konjunktividen verzögert abheilten, zu Rezidiven neigten und häufig einer zusätzlichen topischen Therapie bedurften. Wir haben keine schweren Nebenwirkungen in den hier ausgewerteten 48 Patientenjahren festgestellt. Dupilumab erwies sich als sichere und effiziente Therapie für die atopische Dermatitis in der dermatologischen Praxis.

Schlüsselwörter

Gesichtsdermatitis · Immundermatologie · Interleukin-4/13-Blockade · Immunmodulation · Periorbitale Dermatitis

Patienten mit atopischer Dermatitis (AD) stellen sich häufig in der dermatologischen Sprechstunde vor [16]. Hinsichtlich des sehr komplexen und individuell äußerst heterogenen Krankheitsverlaufes, basierend auf unterschiedlichen Pathogenese-mechanismen [14], darf man schlussfolgern, dass es „die“ AD vielleicht gar nicht gibt. Eine gestörte Funktion der Hautbarriere verbunden mit der Aufnahme von Allergenmaterial und ein entsprechend sensibilisiertes Immunsystem [14] befördern sich gegenseitig. Dies wird von psychosomatisch-psychodermatologischen Faktoren [12] begleitet. Mit zunehmendem Verständnis der vielfältigen pathogenetischen Faktoren und Mechanismen wächst die Zahl der Interventionsmöglichkeiten, was zu einer Viel-

zahl von therapeutischen Entwicklungen führte und führt [5, 17]. Dazu gehören der bereits seit 3,5 Jahren verfügbare monoklonale Anti-IL(Interleukin)4-/IL13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab und die JAK(Januskinase)-Inhibitoren [5, 28] mit dem seit Dezember 2020 verfügbaren Baricitinib. Es fällt nicht schwer voraus-zusehen, dass in wenigen Jahren ein ganzes therapeutisches Arsenal für die Behandlung der AD bereitstehen wird und, ähnlich wie bei der Psoriasis, die Frage zu stellen sein wird, welches Präparat für welchen Patienten am besten geeignet ist. Klinische Beobachtungen, die im Therapieverlauf erhoben und später (retrospektiv) ausgewertet werden, also „Real World Data“ in Form einer retrospek-tiven Kohortenstudie [9, 13], werden hier



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Originalien

Tab. 1 Charakterisierung einer Patientenkohorte mit atopischer Dermatitis (AD), die in der Praxis mit Dupilumab behandelt wurde	
Gesamtzahl Patienten	44
Geschlechterverteilung weiblich:männlich	25:19
Alter: Median; Durchschnitt (Jahre)	36; 38
Patienten unter 18 Jahren bei Therapiestart	4/44
Dauer der Erkrankung: Median; Durchschnitt (Jahre)	25; 28
Late-onset-AD (Erstmanifestation im Erwachsenenalter)	8/44
EASI bei Therapiestart; Durchschnitt	8–57; 21
Schwerster EASI in der Anamnese; Durchschnitt	8–57; 25
Atopische/allergische Begleiterkrankungen	
– Rhinokonjunktivitis	17
– Allergisches Asthma bronchiale	14
– Polyposis nasi	1
– Nahrungsmittelallergien	3
– Urtikaria	4
Lebensqualität (DLQI, Höchstwert 30)	
– Median; Mittelwert	21; 20
Patienten mit starker Gesichtsbe- teiligung mit/ohne Konjunktivitis (anamnestisch oder/und bei Therapiestart)	19/44
Behandlungsdauer (Monate)	1–39
Patientenjahre der Dupilumab-Be- handlung in dieser Kohorte	48
Vorbehandlungen	
– Cyclosporin	3/44
– Systemische Kortikosteroide kurzzeitig im Intervall	12/44
– Mehrmonatig systemisch Pred- nisolon in mittlerer Dosis	2/44
<i>EASI</i> Eczema Area and Severity Index, <i>DLQI</i> Dermatology Life Quality Index	

gezeigt. Möglicherweise können solche Daten helfen, Neuentwicklungen schnell im Verordnungsalltag einzuordnen und entsprechende Therapiealgorithmen zu etablieren. Dieser Aufgabe sollten sich in der kommenden Zeit Dermatologen in Klinik und Praxis stellen [28].

Tab. 2 IgE (Immunglobulin)E und Allergenspezifitäten bei Patienten mit atopischer Dermatitis (AD), die mit Dupilumab therapiert wurden	
<i>IgE erhöht (Zahl Patienten)</i>	<i>IgE nicht erhöht (Zahl Patienten)</i>
36	5
<i>Allergenspezifitäten</i>	<i>Allergenspezifitäten</i>
33 positiv	4 positiv
3 negativ	1 negativ

Resultate

Dupilumab-Patientenkohorte

In unserer Praxis werden pro Jahr etwa 220 Patienten mit AD (inklusive atopischem Handekzem) völlig unterschiedlicher Schweregrade und mit sehr unterschiedlichen Krankheitsgeschichten vorstellig. Im Rahmen einer Spezialsprechstunde Immundermatologie wurden innerhalb von 21 Monaten 37/44 der hier charakterisierten Patienten auf die Therapie mit Dupilumab eingestellt. Bei 4 Patienten war die Therapie in unserer Praxis vorher gestartet worden. Wir übernahmen die Therapie bei 3 Patienten, die in Kliniken auf Dupilumab eingestellt worden waren. Bei einer Patientin kam es in einer Phase-III-Studie mit einem JAK-Inhibitor zu einem schweren Rezidiv, das wir nach Beendigung der Studienmedikation mit Dupilumab weiter behandelten. Drei Patienten wurden durch andere dermatologische Praxen mit der Bitte um Therapieeinstellung überwiesen. Viermal stellten sich Patienten auf Anraten Dupilumab-behandelter Patienten vor. Mehrere Patienten wurden vom Hausarzt explizit mit dem Hinweis auf Dupilumab an uns überwiesen. Bei 15 Patienten gab es eine aktuell andauernde oder vorherige systemische Vorbehandlung mit Cyclosporin (3) oder systemischen Kortikosteroiden im Intervall (12), 2 Patienten waren mehrmonatig auf einer mitteldosigen Prednisolon-Therapie (5 und 10 mg/Tag). Vierzehn Patienten waren in ihrer Krankheitsgeschichte lange Zeit ohne dermatologische Behandlung und erhielten weder topische, UV-Licht- oder systemische Therapien. Die Basisdaten unserer Patientenkohorte sind in **Tab. 1** dokumentiert (Dokumentationsschluss 31.05.2021).

Alle Patienten mit AD, bei denen eine Therapie mit Dupilumab gestartet wurde, werden aktuell in der Spezialsprechstunde Immundermatologie betreut. Vor Therapiestart (Woche 0) erfolgten die Bestimmung des EASI (Eczema Area and Severity Index), die Abfrage des Juckreiz-NRS (numerische Rating-Skala 0–10)-Scores sowie die Erhebung der Lebensqualität (DLQI [Dermatology Life Quality Index]-Fragebogen). Ebenso wurde für jeden Patienten ein anamnestischer EASI bestimmt, indem Daten aus früheren Konsultationen in unserer oder anderen Praxen, Angaben aus Klinikbriefen, Handyfotos und Berichte der Patienten herangezogen wurden. Der Durchschnitts-EASI bei Therapiestart lag unwesentlich unter dem anamnestisch erhobenen Wert (21 vs. 25). Bei 16 der 37 von uns selbst eingestellten Patienten war der Schweregrad bei Therapiestart der bisher höchste im Krankheitsverlauf. Die Schwere der Erkrankung wurde durch Fotoaufnahmen typischer Effloreszenzen und deren Ausbreitung dokumentiert. Es erfolgte die Erhebung des Impfstatus. Bei allen Patienten wurde eine einmalige Analyse von Basisblutwerten (Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter) sowie ein REAST (Reversed Enzyme Allergo Sorbent Test) (s. unten) vorgenommen.

Bei 8 Patienten trat die AD erst im Erwachsenenalter auf (4-mal im 20. bis 30., 2-mal im 30. bis 50., 2-mal im 60. bis 70. Lebensjahr). Drei Patienten berichteten, in der Kindheit erkrankt gewesen zu sein, gefolgt von einer jahrelangen Remission. Sie erlitten Rezidive jenseits des 40. Lebensjahres. Es wurde eine Patientin mit niedrigem EASI (Beugenekzem), jedoch massiver Gesichtsbe- teiligung mit häufiger Konjunktivitis und oralem Nahrungsmittelallergiesyndrom nach Absprache mit der Krankenkasse behandelt.

Bei einem Teil der Patienten bestanden atopisch allergische Begleiterkrankungen (**Tab. 1**), die wir anamnestisch oder dank der Angaben in Arzt- und Klinikbriefen (17/44 Rhinokonjunktivitis) oder anhand von Handyfotos diagnostizierten (4/44 Urtikaria). Die 3 Nahrungsmittelallergien (ein orales Allergiesyndrom) wurden nicht durch uns, sondern in Kliniken diagnostiziert. Die Diagnose allergisches Asthma bronchiale wurde immer durch

Tab. 3 Ansprechraten (Erreichen der jeweiligen EASI[Eczema Area and Severity Index]-Reduktion) im Zeitverlauf

Woche	EASI 50	EASI 75	EASI 90	DLQI 50 ^a	DLQI 75 ^a	Pruritusreduktion ^b
4	34/39	27/39	13/39	20/28	12/28	27/37
8	34/36	30/36	16/36	22/28	18/28	31/34
16	30/32	27/32	19/32	21/26	18/26	29/30
52	22/22	19/22	13/22	16/19	16/19	19/21

^aVerbesserung der Lebensqualität im Therapieverlauf, dokumentiert anhand der 50- oder 75%igen Reduktion des DLQI(Dermatology Life Quality Index)-Wertes gegenüber Ausgangswert

^bJuckreizreduktion anhand Reduktion des NRS(numerische Rating-Skala)-Ausgangswertes um 4 Punkte (2 Patienten mit <4 wurden nicht ausgewertet)

den (mit) betreuenden Pulmologen gestellt. Alle 14 Patienten hatten eine entsprechende Komedikation. Die Diagnose Polyposis nasi wurde HNO(Hals-Nasen-Ohren)-ärztlich gestellt.

Laborwerte: IgE-Spiegel

Bei nahezu allen Patienten mit Verdacht auf AD erfolgte die Bestimmung des Gesamt-Ig(Immunglobulin)E im Serum (ELISA [Enzyme-linked Immunosorbent Assay]) sowie der Antigenspezifitäten (REAST). Vergleiche unterschiedlicher Laboranalysen sind schwierig. In unseren Partnerlabors wird ein Wert >100IU/ml als erhöhtes IgE angegeben. In einem Labor werden Werte >1000IU/ml nicht weiter titriert. Wir charakterisieren die Patienten unserer Kohorte als „IgE erhöht“ bei Werten >200IU/ml und als „Allergenpositiv“ bei >Klasse 2 (ab „mäßig positiv“) für 2 unterschiedliche Allergengruppen. In der Regel werden 8 Spezifitäten getestet. Dazu gehören immer die Baumpollen (Birke, Hasel, Erle), Mix von frühblühenden Gräsern, Roggen, Hausstaubmilben (*Dermatophagoides pteronyssinus et farinae*), Schimmelpilzmischung, Tierhaare oder -epithelien. Die IgE-Spiegel im Serum unserer Patienten variierten von <30IU/ml bis >15.000IU/ml. Soweit das überhaupt beurteilbar ist, haben wir keine Korrelationen zwischen IgE-Spiegeln und Schweregrad (EASI) festgestellt. In etwa der Hälfte der Patienten gab es eine nahezu identische Allergenspezifität im Pricktest (nicht gezeigt). Bei 4/5 Patienten mit IgE <100IU/ml wurden jeweils deutlich positive Spezifitäten auf Birkenpollen gemessen. Die Ergebnisse wurden in **Tab. 2** zusammengefasst.

Therapieverlauf

Die Erhebung von EASI, DLQI, Pruritus-Score sowie die Fotodokumentation erfolgten in Woche 0 (Therapiestart), 4, 8 und 16. In Woche 16 kam es zum „Therapieentscheid“, der gemeinsam von Patienten, MFAs (medizinische Fachangestellte) und Ärzten besprochen wurde. Im Falle der Therapiefortsetzung erfolgte die Dokumentation des Verlaufes (s. oben) 1-mal pro Quartal. Die **Tab. 3** zeigt die Daten zur Wirksamkeit von Dupilumab im Zeitverlauf, dokumentiert anhand des EASI, der Pruritusreduktion (> minus 4 Punkte gegenüber Ausgangswert) sowie der Verbesserung der Lebensqualität (DLQI-Reduktion um 50 bzw. 75 %). Für etwa die Hälfte der Patienten konnte eine Analyse 1 Jahr nach Therapiestart dokumentiert werden. Die Mehrzahl der Patienten reagierte mit sehr schnellem Ansprechen. Etwa 90% der Patienten erreichten die Halbierung des EASI nach 4 Wochen. Bei 21/34 Patienten wurde ein EASI 50 bereits nach 2 Wochen festgestellt. Parallel dazu kam es zu einer raschen Reduktion des Pruritus und zu einer Verbesserung der Lebensqualität (**Tab. 3**).

Arzneimittelsicherheit

Bei etwas weniger als der Hälfte unserer Patienten (19/44) ergab sich in der Anamneseerhebung, aus Berichten über Klinikaufenthalte, der klinischen Untersuchung bei Therapiestart und/oder anhand von Fotos aus Patientenhandys ein starker Ekzembefall der Gesichtshaut, häufig besonders imponierend als periorbitale Dermatitis, begleitet in 8/19 Fällen von einer Konjunktivitis. Das Geschlechterverhältnis der Patientengruppe mit Gesichtsbeteiligung

war 12 Frauen und 7 Männer. Es wurde keine Beziehung zu IgE-Höhe und -Spezifität festgestellt. Insgesamt 8/19 Patienten gaben eine Saisonalität der Verschlechterung der Gesichtshaut im zeitigen Frühjahr an. Für alle 19 Patienten mit einer anamnestisch oder bei Therapieeinstellung bestehenden Beteiligung der Gesichtshaut galt: Die Abheilung des Ekzems im Gesicht erfolgte teilweise stark verzögert. Es bestanden also hier noch Anzeichen der akuten Dermatitis, wenn der übrige Körper bereits zu EASI 90 tendierte. Wir haben keinen Fall eines Auftretens einer Gesicht- und Augenbeteiligung gesehen, wo dies im bisherigen Krankheitsverlauf nicht schon bekannt gewesen wäre. Für 6 der 19 Patienten organisierten wir eine augenärztliche Mitbetreuung. Hier wurde jeweils eine Konjunktivitis diagnostiziert und mit steroidhaltigen Tropfen therapiert. Bei allen Patienten heilten auch die Hauterscheinungen im Gesicht unter Dupilumab ab. Jedoch war der Zeitraum, in dem dies erreicht wurde (18 bis 28 Wochen) länger, und die Patienten neigten zu Rezidiven. Von den 44 Patienten der Kohorte berichteten 6 (alle weiblich, alle jünger als der Altersmedian der Gruppe) von der Beobachtung einer „nachlassenden Wirkung“ des Medikamentes, gekennzeichnet durch Wiederauftreten einer schwachen Symptomatik (Juckreiz, Erythem an typischen Prädilektionsstellen) etwa 3 Tage vor der nächsten (11 Tage nach der letzten) Injektion. Es wurden keine Lokalreaktionen nach Injektion beschrieben – weder mit der Fertigspritze noch mit dem PEN-Injektor. In den ersten 3 Monaten der Therapie erfolgte die 2-wöchentliche Injektion nahezu ausnahmslos in der Praxis und durch dieselbe MFA. Ab Quartal 2 bietet diese MFA den Patienten eine Spritzenschulung an. Nachfolgend verabreichten sich 80% der Patienten das Präparat selbst oder wurden von einem Familienmitglied in häuslicher Umgebung gespritzt. Dabei präferieren 50% den PEN, die andere Hälfte die Fertigspritze. Wir haben keine systemischen Nebenwirkungen (Infektion, Allergie) beobachtet.

Besondere Kasuistiken

Bei 4 Patientinnen lag eine anamnestisch bekannte, klinisch relevante und labor-

Originalien

medizinisch nachgewiesene spezifische Sensibilisierung vor: Hundeepithel, Pferdehaare, Nahrungsmittelallergene (auswärts charakterisiert). Alle 4 Patientinnen zeigten einen guten Heilungsverlauf des Ekzems unter Dupilumab und nahmen selbstständig „Expositionen“ vor, die zuvor über viele Jahre vermieden worden waren: Hund streicheln, Reiten, Möhren Eintopf bzw. Erdbeere zu sich nehmen. In keinem der Fälle wurden eine Verschlechterung des Hautzustandes oder andere allergische Reaktionen beschrieben.

Der am meisten protrahierte Therapieverlauf wurde bei einem 63-jährigen Patienten beobachtet. Dieser hatte bei Erstvorstellung in der Praxis eine erst seit 1 Jahr bestehende AD mit EASI über 40, IgE >1000 IU/ml und leichter Eosinophilie. Die Hauterkrankung war im zeitlichen Zusammenhang mit einem schweren Psychotrauma (Zeuge eines Personenunfalls) erstmals aufgetreten. Als klinische Besonderheit sahen wir eine massive Impetiginisierung der teilweise pruriginösen Ekzemstellen und folglich stark erhöhte Entzündungsparameter im Blut. Die antibiotische Therapie ergab zunächst keinen Effekt (Keime erwiesen sich als resistent gegenüber Doxycyclin). Erst nach Umstellung auf Clindamycin kam es zur Besserung. Bei diesem Patienten erreichten wir erst zu Woche 16 (Zeitpunkt des Therapieentscheids) eine EASI 50-Besserung und ein Abklingen des vorher als äußerst quälend empfundenen Pruritus.

Eine 54-jährige Patientin mit lebenslanger Krankheitsgeschichte und mehrfachen stationären Aufenthalten war wiederholt mit systemischen Kortikosteroiden, 4 Monate mit Xolair (Omalizumab Novartis Nürnberg, Deutschland) („off label“ in der Klinik) und knapp 5 Jahre lang mit Cyclosporin (per os: 2,5 mg/kgKG [Körpergewicht]) behandelt worden und zunächst nicht bereit, an der laufenden Therapie etwas zu ändern, weil der Hautzustand „gut sei“ (EASI um 10, bei früheren Schüben über 45). Erst Auffälligkeiten in den Blutwerten, eine Hypertonie sowie die sich zuspitzende Coronavirus-Pandemie bewogen die Patientin, unserem Rat zu einer Dupilumab-Therapie zu folgen. Auf eigenen Wunsch nahm die diesbezüglich erfahrene Patientin im Urlaub eine Dosisreduktion bis 1 mg/kgKG vor, gefolgt von einer 4-wö-

chigen Phase ohne Therapie, bevor wir Dupilumab gemäß Fachinformation mit 2-mal 300 mg s.c. starteten. Eine Woche später kam es zu einem schweren Rezidiv der atopischen Dermatitis (EASI um 20, Juckreiz VAS [visuelle Analogskala] 9/10), das aber nach der 2. Injektion, also etwa in Woche 3 der Dupilumab-Therapie, begleitet von topischer Steroidanwendung, abklang. Nach nunmehr 5 Monaten auf Dupilumab besteht nahezu Erscheinungsfreiheit (EASI <2).

Drei Patientinnen kommunizierten etwa 5 bis 6 Monate nach Therapiestart (bei sehr gutem Hautzustand) ihren Kinderwunsch. Gemäß Fachinformation informierten wir über die Möglichkeit der Weitertherapie oder einer Unterbrechung der Dupilumab-Therapie und sofortiger Wiederaufnahme bei entsprechendem Hautzustand. Erfreulicherweise waren zum Zeitpunkt der Anfertigung des Manuskriptes 2 Patientinnen schwanger. Beide entschlossen sich zur Therapieunterbrechung. Wir betreuen engmaschig, um bei einem Rezidiv schnell reagieren zu können, und stehen mit den Gynäkologen im Austausch.

Diskussion

Seit 2017 steht der monoklonale Anti-IL4/13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab für die Therapie der mittelschweren bis schweren AD zur Verfügung [19]. In der Charité-Kohorte von insgesamt 104 Patienten wurde nach 3-monatiger Dupilumab-Therapie bei einem Drittel ein SCORAD (Scoring atopic dermatitis) 75 und bei zwei Dritteln ein SCORAD 50 erreicht [28]. Auch aus dem deutschen TREAT-Register werden therapeutische Erfolge gemeldet: durchschnittliche EASI-Reduktion nach 3 Monaten auf 74% [1]. Gerade für neu eingeführte Arzneimittel ist die Beobachtung von Wirksamkeit und Sicherheit unter sog. Real-Life-Bedingungen von großer Bedeutung, um einen Eindruck zu gewinnen, ob sich die in randomisierten kontrollierten Studien erhobenen Daten replizieren lassen [28]. Real-Life-Daten können mit Beobachtungsstudien (NIS [nichtinterventionelle Studien]) sowie in Registern [1] erhoben werden. Es sei ausdrücklich darauf verwiesen, dass es sich in unserer Arbeit um eine beschreibende Fall-

serie handelt, deren Limitation natürlich in der fehlenden Repräsentativität sowie im Fehlen einer internen Kontrollgruppe besteht. Die hier angewandte Methode ist die retrospektive Datenauswertung einer Kohorte (retrospektive Kohortenstudie; [9, 13]). Diese Patientinnen und Patienten wurden unter keinem anderen Kriterium für die Therapie ausgewählt als dem vorgeschriebenen Krankheitsschweregrad (EASI, gelegentlich SCORAD, DLQI). Für die Patientenbetreuung, Dokumentation und Auswertung gab es selbstredend keinerlei finanzielle Zuwendungen durch die Pharmaindustrie. Ein Problem für die retrospektive Datenauswertung ergibt sich aus der unterschiedlichen Qualität der Dokumentation und damit bestehenden Datenlücken. Dies wird auch in unserer Patientenkohorte deutlich. Insgesamt fällt auf, dass die Schweregradnomenklaturen EASI und SCORAD (ebenso wie PASI [Psoriasis Area and Severity Index] für Psoriasis und UAS [Urtikaria-Aktivitäts-Score] für Urtikaria) eher selten in Schriftwechseln, wie z. B. Klinikbriefen, Verwendung finden. Sie könnten aber viel zu einem einheitlichen Verständnis über Schwere und Therapieverläufe beitragen. Wir haben für die Bewertung der Patienten hinsichtlich einer Dupilumab-Therapie immer die „Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen“ [29] genutzt. Diese war und ist uns ein sehr wertvolles Instrument, weil sie die Vielfalt der Erkrankungsbilder durch viele „oder“ bzw. „mindestens eines von ... Kriterien“ abbildet. Nicht jeder EASI drückt den Schweregrad der Erkrankung authentisch aus, und eine Reihe unserer Patienten hat sich mit der Erkrankung abgefunden, was der relativ wenig beeinträchtigte DLQI zum Ausdruck bringt. Eine Herausforderung ergibt sich aus dem phasenhaften Verlauf der AD und der Tatsache, dass zum Termin der Vorstellung nicht immer der wirklich schwere Zustand zu dokumentieren ist. Und es stellt sich die Frage, ob man bei der Übernahme von Studienpatienten oder von Patienten aus Reha-Kliniken mit EASI <10 warten soll, bis der nächste schwere Schub stattfindet, um dann erst die Therapie zu starten. Wir haben uns in solchen Situationen entschlossen, einen „anamnestischen EASI“ anhand der Verläufe zu

erheben und sorgfältig zu dokumentieren. Die Einrichtung der Spezialsprechstunde Immundermatologie für Patienten mit immunologisch bedingten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen [16] hat dafür eine wichtige Struktur geschaffen. Leider zeigen entsprechende Auswertungen auch, dass die Betreuung solcher Patienten und insbesondere das Management der Biologikatherapien im Pauschalhonorarsystem für GKV(gesetzliche Krankenversicherung)-Patienten nicht annähernd kostendeckend abgebildet sind. Trotzdem waren es diese Sprechstunde und die damit verbundene Möglichkeit, den Patienten schnell und häufig Termine anbieten und so auf jede Situation reagieren zu können, die offensichtlich zu einer hohen Therapieadhärenz der Patienten beitragen. In unserer Spezialsprechstunde werden inzwischen über 100 Patienten mit Systemtherapien (v. a. Biologika) behandelt. Der immer noch besorgniserregend schlechte Versorgungszustand der Patienten mit AD (■ Tab. 1) sorgt dafür, dass sich nahezu wöchentlich ein neuer Therapiekandidat vorstellt. Abgesehen von den beachtlichen Arzneimittelkosten stellt sich eindeutig die Ressourcenfrage, denn die Sprechstunde in der derzeitigen Form (1 MFA, 1 Arzt für 1 Tag pro Woche) ist an ihre Grenzen gelangt und ein Ausbau betriebswirtschaftlich nicht vertretbar.

Die AD als chronische Ekzemerkrankung mit Juckreiz ist oft assoziiert mit anderen, IgE-vermittelten Allergien wie Heuschnupfen, allergischem Asthma und Nahrungsmittelallergien [24–26]. Dies wird auch in unserer Kohorte deutlich. Insbesondere das allergische Asthma ist eine häufige Komorbidität (14/44 Patienten). Dupilumab ist neben der AD auch für die Behandlung des Asthmas bzw. der Polyposis nasi (1/44 Patienten) zugelassen [30]. Unsere Patienten waren in pulmonologischen Praxen diagnostiziert und mit entsprechenden Therapien versorgt worden. Wir informierten zeitnah über die Behandlung der Hautindikation mit Dupilumab. Eine Änderung der Asthmamedikation nahmen wir selbst nie vor (dies ist Sache der Pulmologen), sahen aber in allen Fällen eine Besserung, soweit vom Dermatologen beurteilbar. Ebenso pflegen wir eine gute Zusammenarbeit mit augenärztlichen Praxen,

allerdings aus einem anderen Grund. Eine periorbitale Dermatitis mit und ohne Konjunktivitis und (seltener) Keratitis und Blepharitis sind als eine oft beobachtete Nebenwirkung der Therapie mit Dupilumab inklusive therapeutischer Hinweise beschrieben [3]. Derartige Symptome kamen in den Zulassungsstudien SOLO1 und SOLO2 sowie der CHRONOS und der CAFE-Studie bei 5–28% der Patienten vor [21]. Das Auftreten oder die Exazerbation dieser Symptomatik ist allerdings nur für Patienten mit AD beschrieben und kommt bei Dupilumab-Behandlung des Asthmas oder der Polyposis nasi nicht gehäuft vor [27]. Aus früheren Arbeiten ist bekannt, dass 20–43% der Patienten mit AD an einer okulären Symptomatik leiden [3, 8]. Unsere Analyse diesbezüglicher anamnestischer Angaben, der Dokumentation in Klinikbriefen oder der Fotodokumentation durch die Patienten selbst zeigt, dass knapp die Hälfte (19/44) der Patienten unserer Kohorte von dieser Symptomatik betroffen war. Nur in dieser Gruppe fanden sich Patienten, bei denen es unter Dupilumab-Therapie zum Fortbestehen oder zu einer Verstärkung kam. Wir sahen nie ein Neuaufreten einer schweren Gesichtsbeteiligung mit Konjunktivitis unter Therapie, wo dies vorher nicht dokumentiert war. Wir bewerten dies daher eher als verzögertes Abheilen der atopischen Dermatitis im Gesicht und an/in den Augen. Möglicherweise handelt es sich hier um eine Sondergruppe von Patienten mit AD, begleitet von einer kontaktekzemartigen Hautbeteiligung im Gesicht durch Allergene, die von außen dorthin gelangen im Sinne einer „Airborne-Dermatitis“ [15]. Die besondere Anfälligkeit von Patienten mit schwerer AD für Kontaktsensibilisierungen ist bekannt (Review: [23]). Der Großteil der Patienten mit diesem Erscheinungsbild hatte auch eine schwere AD am Körper (EASI >15), bei 3 von 19 Patienten stand die schwere Gesichtsbeteiligung im Vordergrund, am übrigen Körper wurde ein EASI unter 10 gemessen. Insgesamt 6 unserer Patienten hatten unter Therapie eine ophthalmologische Konsultation, die zur Verordnung steroidhaltiger Augentropfen führte. Bei allen Patienten ergab sich unter Dupilumab im Verlauf der Therapie ab etwa Woche 18 bis 24 eine deutliche Besserung der Gesichts-

haut sowie der okulären Symptomatik mit gelegentlicher Rezidivneigung. Es gab keinen Therapieabbruch. Sehr wohl gab es einen erhöhten Aufwand an Vorstellungsterminen, Überweisung, Kontakt zur anderen Facharztgruppe, Patientengespräch und -aufklärung. Wir werden möglicherweise bei Patienten mit einer solchen Vorgeschichte zukünftig andere Therapien anwenden.

Es gibt bei Atopikern IgE-vermittelte und „IgE-unabhängige“ Entzündungsmechanismen. Die meisten Atopiker haben erhöhtes IgE mit „Polysensitization“ [7]. Bei 36 der 41 diesbezüglich untersuchten Patienten unserer Kohorte wurde erhöhtes IgE gemessen, daher würden sie zur Subgruppe der extrinsischen AD zählen, bei denen die IgE-Spiegel mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren sollen [22]. Dies können wir so nicht bestätigen, was aber auch an unserer begrenzten Fallzahl liegen mag. Im Unterschied zu anderen Autoren [2] konnten wir bei 4 von 5 unserer Patienten mit nicht erhöhten IgE-Spiegeln (intrinsische AD; [22]) durchaus spezifische Reaktivitäten messen. Diese Befunde hatten jedoch keine Beziehung zum Behandlungserfolg mit Dupilumab.

Dupilumab ist inzwischen eine etablierte Therapie für die AD. Sicherheit und Wirksamkeit wurden auch über einen mehrjährigen Verlauf dokumentiert [4]. Bei aller Sympathie für solche Daten stellt sich für uns zunehmend die Frage, wie groß die Kohorte der Dupilumab-behandelten Patienten noch werden wird. Da bisher kaum ein Patient die Behandlung beendet hat und sich fortlaufend neue Kandidaten dafür vorstellen, übersteigt die Kohortengröße demnächst die personellen Kapazitäten der Praxis [16]. Da wir aus immunologischer Sicht einen pathogenetischen Faktor blockieren und nicht seine Entstehung [18], müsste nach heutigem Verständnis lebenslang behandelt werden. Noch sind uns keine Ansätze bekannt, die es erlauben würden, eine Therapie ohne rasche Rezidive zu beenden. Vier unserer Patienten hatten aus logistischen Gründen (Dienstreise, Umzug) oder auf eigenen Wunsch eine Therapiepause. In jedem Fall sahen wir nach wenigen Monaten ein starkes Wiederaufflammen von Juckreiz und Entzündung. Die Wirksamkeit von Dupilumab in der Therapie der AD im Vergleich

Originalien

zu älteren Substanzen (MTX [Methotrexat], Cyclosporin A, Mycophenolat-Mofetil), wurde in einer Metaanalyse anhand von 39 randomisierten Studien mit einer Beobachtungsdauer von bis zu 16 Wochen untersucht [10]. Bei einem primären Endpunkt, der EASI-Reduktion, war Dupilumab mit einer Senkung gegenüber Placebo um durchschnittlich 11,3 % am erfolgreichsten – dies, wohlgermerkt, unter Studienbedingungen. In unserer Kohorte zeigt sich bei vergleichbarer Analyse ein etwas besserer Wert der EASI-Reduktion um 50, 75 oder 90 % bei der Mehrheit der Patienten mit schnellem Ansprechen und im Therapieverlauf zumindest eines Jahres. Dies gilt auch für den Vergleich mit entsprechenden Daten aus den Zulassungsstudien (Phase 3) mit Kohortendaten aus der retrospektiven Analyse [21]. In der Phase-III-Studie LIBERTY AD CHRONOS wurde nach 52 Wochen Therapie ein EASI 75 bei 65 % der Patienten erreicht [6], in unserer Kohorte bei 86 % (22 Patienten). Vergleiche einer beschreibenden Fallserie (unsere Kohorte) mit Ergebnissen großer Phase-III-Studien sind nur sehr bedingt möglich, da es erhebliche Unterschiede z. B. in der Möglichkeit der Anwendung von Begleittherapien gibt. In unserer Kohorte ergab die diesbezügliche Auswertung in Woche 4 der Dupilumab-Therapie: 24/42 Patienten verwendeten regelmäßig oder sporadisch topische Glukokortikosteroide (TGK), davon 20 TGK Klasse II, 4 Klasse III. Topische Calcineurininhibitoren (TKI) wurden von 6/42 verwendet (einige in Kombination mit TGK). Insgesamt 14 von 42 Patienten nutzten „lediglich“ eine Basistherapie. Fünf Patienten nahmen sporadisch Antihistaminika ein. Eine ähnliche Untersuchung in Woche 52 zeigt, dass TGK, wenn überhaupt, nur noch sporadisch angewendet wurden. Möglicherweise hat auch die intensive Betreuung der Patienten durch MFA/Arzt in einer gut strukturierten Spezialsprechstunde die gute Wirksamkeit von Dupilumab unterstützt. Dies wäre ein weiterer Grund für eine bessere Honorierung eines guten Managements der Biologikatherapien in der dermatologischen Praxis. Neben dem Anti-IL4/13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab werden weitere Zytokin- und Zytokinrezeptorantagonisten sowie eine ganze Gruppe von JAK-Inhibitoren entwickelt. Daher besteht die Hoff-

nung, in den nächsten Jahren für die Patienten mit AD ein ähnliches therapeutisches Repertoire anbieten zu können, wie es für die Psoriasis seit Jahren besteht [5, 28].

Zum Zeitpunkt der Entstehung dieses Manuskriptes kommt wohl keine klinische Arbeit ohne eine Stellungnahme zum Thema SARS-CoV-2-Pandemie aus. Wir haben bei allen Patienten die Dupilumab-Therapie fortgesetzt bzw. neu begonnen und sind damit entsprechenden Expertenempfehlungen [20] gefolgt. Dupilumab hat sein gutes Sicherheitsprofil in zahlreichen Studien bewiesen [11]. Zum Zeitpunkt Juni 2021 waren mehr als 50 % der Patienten unserer Dupilumab-Kohorte geimpft, zumeist mit dem RNA(Ribonukleinsäure)-Impfstoff Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Deutschland). Wir haben keine Beeinträchtigung des Therapieverlaufes beobachtet.

Fazit für die Praxis

- Dupilumab ist eine sichere und effiziente immunmodulierende Therapie für die atopische Dermatitis (AD).
- Eine sorgfältige Dokumentation der Begründung der Therapieentscheidung sowie des Therapieverlaufes (EASI [Eczema Area and Severity Index], DLQI [Dermatology Life Quality Index], Pruritus-VAS [visuelle Analogskala] und Fotodokumentation zum Start und in Woche 4, 8, 16 und nachfolgend 1-mal pro Quartal) ist geboten.
- Bei Patienten mit schwerer Gesichts- und Augenbeteiligung gestaltet sich die Therapie aufwendiger. Daher können hier zukünftig andere Therapien zum Einsatz kommen.

Korrespondenzadresse



PD Dr. med. Sigbert Jahn

Dermatologische Praxis Dr. Herbst & Kollegen
Rheinstr. 7, 64283 Darmstadt, Deutschland
sigbertjahn@hotmail.com

Danksagung. Wir danken unseren Teammitgliedern, Frau Katharina Emmerich und Frau Tatjana Heller, für die großartige Unterstützung bei der Betreuung der Patienten und der Erhebung der klinischen Daten (EASI, DLQI, Fotodokumentation).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Jahn hat Vortragshonorare, Reiseunterstützungen und Beraterhonorare u. a. von Sanofi, AbbVie, Almirall, Leo, Janssen erhalten. J. Föhr, E. Diamanti und M. Herbst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studie an Menschen und Tieren. Es wurden retrospektiv klinische Daten erhoben, die im Praxisalltag zur Dokumentation erhoben wurden.

Literatur

1. Abraham S, Haufe E, Harder I et al (2020) The TREATgermany study group. Implementation of dupilumab in routine care of atopic eczema. Results from the German national registry TREATgermany. *Br J Dermatol* 183:382–384
2. Akdis CA, Akdis M (2003) Immunologic differences between intrinsic and extrinsic types of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 33:1618–1621
3. Ascodi N, Thuraum S, Seegräber M et al (2019) Management of dupilumab-associated conjunctivitis in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 17:488–492
4. Beck LA, Thaci D, Deleuran et al (2020) Dupilumab provides favorable safety and sustained efficacy for up to 3 years in an open-label study of adults with moderate-severe atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 21:567–577
5. Bieber T (2019) Novel therapies based on the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 17:1150–1161
6. Blauvelt A, deBruin-Weller M, Gooderham M et al (2017) Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids. (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-Year randomized, double-

Abstract

- blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 389:2287–2303
7. Campana R, Dzore S, Mittermann I et al (2017) Molecular aspects of allergens in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 17:269–277
 8. Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS et al (2014) Atopic keratoconjunctivitis: a review. *J Am Acad Dermatol* 70:569–575
 9. Doll R (2001) Cohort studies. History of the method. II. Retrospective cohort studies. *Sozial Präventivmed* 46:152–160
 10. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M et al (2020) Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 156:659–667
 11. Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA (2019) Infections in dupilumab clinical trials in atopic dermatitis: a comprehensive pooled analysis. *Am J Clin Dermatol* 20:443–456
 12. Gieler U, Gieler T, Milena E et al (2020) Skin and psychosomatics—psychodermatology today. *J Dtsch Dermatol Ges* 18:1280–1298
 13. Grimes DA, Schulz KF (2002) Cohort studies: Marching towards outcomes. *Lancet* 359:341–345
 14. Grobe W, Bieber T, Novak N (2019) Pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 17:433–440
 15. Handa S, De D, Mahajan R (2011) Airborne contact dermatitis—current perspectives in etiopathogenesis and management. *Indian J Dermatol* 56:700–706
 16. Jahn S, Föhr J, Herbst M (2020) Immunomodulators (Biologics) in the treatment of patients with chronic dermatoses in the dermatological practice. *Akt Dermatol* 46:425–433
 17. Jappe U, Beckert H, Bergmann K-C et al (2021) Biologics for atopic diseases: Indication, side effect management, and new developments. *Allergolselect* 5:1–25
 18. Juntilla IS (2018) Tuning the cytokine responses: an update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 receptor complexes. *Front Immunol* 9:888
 19. Kraft M, Worm M (2017) Dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 13:301–310
 20. Schön MP, Berking C, Biedermann T et al (2020) COVID-19 und Immunregulation – von grundlegenden und translationalen zu klinischen Implikationen. *J Dtsch Dermatol Ges* 18:795–809
 21. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al (2016) Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 375:2335–2348
 22. Suarez-Farinas M, Dhingra N, Gittler J et al (2013) Intrinsic atopic dermatitis (AD) shows similar Th2 and higher Th17 immune activation compared to extrinsic AD. *J Allergy Clin Immunol* 132:361–370
 23. Uter W, Werfel T, White IR et al (2018) Contact allergy: a review of current problems from a clinical perspective. *Int J Environ Res Public Health* 15:1108
 24. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M et al (2016) ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and pediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 30:729–747
 25. Weidinger S, Novak N (2016) Atopic dermatitis. *Lancet* 387:1109–1122
 26. Werfel T, Allam JP, Biedermann T et al (2016) Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 138:336–349
 27. Wollenberg A, Arians L, Thurau S et al (2018) Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab—clinical characteristics

Treatment of atopic dermatitis with dupilumab. A retrospective cohort analysis from dermatological practice

We present the results of a retrospective data analysis of a practice cohort of 44 patients with atopic dermatitis treated with the IL-4/13 receptor antibody dupilumab for up to 3 years. Patients were followed up over a period of 21 months during specialized consultation hours named Immunodermatology, which was established to guarantee comprehensive documentation. The patient's characteristics regarding age and sex distribution, severity and duration of disease were comparable with the patient collectives in large, pivotal studies. The therapeutic efficiency however was high (percentage of patients with EASI50, -75, -90 after 16 weeks: 94, 84, 60%, respectively) and long lasting (86% EASI90 after 52 weeks on therapy) under everyday conditions in the clinical setting. Approximately half of the patients had facial skin or eye involvement either in their history or at the start of treatment. This group of patients proved to need more and intense care because facial dermatitis and periocular dermatitis, which often involved conjunctivitis, took longer to heal, relapses occurred, and an additional topical treatment was often required. We did not observe any severe side effects during the 48 patient-years analyzed in this study. Dupilumab proved to be a safe and efficient treatment for atopic dermatitis in dermatological practice.

Keywords

Facial dermatitis · Immunodermatology · Interleukin-4/13 blockade · Immunomodulation · Periocular dermatitis

- and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6:1178–1780
28. Worm M, Francuzik W, Kraft M, Alexiou A (2020) Modern therapies in atopic dermatitis: biologics and small molecule drugs. *J Dtsch Dermatol Ges* 18:1085–1093
 29. Augustin M, v. Werfel T, Kiedrowski R <https://www.teledermatologikum.de/wp-content/uploads/AtopiTool-Checkliste-AM-Therapie-Neurodermitis.pdf>. Zugegriffen: 27. Dez. 2020
 30. Fachinformation Dupixent®, Sanofi, 2021, Stand Januar

Persönliche PDF-Datei für S. Jahn, E. Diamanti, J. Föhr, A. Papageorgiou, M. Herbst

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Psoriasisarthritis (PsA) – retrospektive Datenanalyse einer Praxis-Kohorte und Schlussfolgerungen für Diagnostik und Therapie

DOI 10.1055/a-1509-4679

Akt Dermatol 2021; 47: 485–493

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

© 2021 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0340-2541

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Psoriasisarthritis (PsA) – retrospektive Datenanalyse einer Praxis-Kohorte und Schlussfolgerungen für Diagnostik und Therapie

Psoriatic Arthritis (PsA) – A Retrospective Data Analysis of an Office-Based Patient Cohort – Conclusions for Diagnosis and Therapy

Autoren

Sigbert Jahn, Evangelia Diamanti, Julia Föhr, Andria Papageorgiou, Matthias Herbst

Institut

Dermatologische Facharztpraxis Dr. Herbst & Kollegen,
Darmstadt

Bibliografie

Akt Dermatol 2021; 47: 485–493

DOI 10.1055/a-1509-4679

ISSN 0340-2541

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Sigbert Jahn, Dermatologische Praxis
Dr. Herbst & Kollegen, Rheinstraße 7,
64283 Darmstadt, Deutschland
sigbertjahn@hotmail.com

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 40 Patienten mit Psoriasisarthritis (PsA) aus unserer Praxis nach dem Kriterium „Vorstellung in der Spezialprechstunde Immundermatologie“ ausgewählt und einer retrospektiven Datenanalyse unterzogen. Entsprechend wurden nur vorhandene Angaben zu Krankheitsmerkmalen, -schwere und -verlauf, zu Therapien sowie zu Laborparametern ausgewertet, keine neuen oder ergänzenden nachträglich erhoben. Unsere Patientenkohorte wird charakterisiert durch epidemiologische Daten wie Geschlechtsverteilung (weiblich:männlich = 1,2:1), Alter (Mittelwert 52 Jahre), Erkrankungsdauer (23 Jahre, 5/40 Patienten mit Late-Onset-Erkrankung). In den meisten Fällen traten die Gelenksbeschwerden deutlich nach, bei nur wenigen Patienten zeitnah zu den Hautsymptomen, auf oder wurden dann bemerkt. Für die Diagnosestellung wurden die CASPAR-Kriterien und der DAPSA-Score verwendet. Die röntgenologische Diagnostik erwies sich als wenig hilfreich. Soweit möglich, wurde bei der Diagnosestellung und Therapieeinleitung mit Kollegen der Rheumatologie oder Kliniken zusammengearbeitet. Entsprechend der Vielzahl zur Verfügung stehender therapeutischer Optionen wurden verschiedene Substanzen eingesetzt und ein Therapiealgorithmus ausgearbeitet. In einigen

Fällen wurde versucht, Therapieverläufe mittels DAPSA, PASI, NAPS und DLQI zu objektivieren. Kasuistische Berichte aus der Kohorte veranlassten uns zur Analyse von Hinweisen auf Atopie (klinische Symptome, Labor- und Testparameter, entsprechende Therapien), wobei wir bei 12/40 Patienten mit PsA atopische Phänomene feststellten. Wir möchten mit dieser retrospektiven, klinischen Datenanalyse einen Beitrag leisten für ein gutes interdisziplinäres Management einer sehr komplexen und häufig schweren Erkrankung in unseren dermatologischen Praxen.

ABSTRACT

We selected 40 patients suffering from psoriatic arthritis who had presented themselves during our special consultation on “Immune Dermatology” and conducted a retrospective data analysis. Accordingly, only existing data regarding characteristics, severity and course of the disease as well as therapies and laboratory parameters were analysed; no new or supplementary data were subsequently collected. Our patient cohort shows typical epidemiological data such as gender distribution (female to male = 1.2 to 1), age (average 52 years) and duration of the disease (23 years, 5 out of 40 were patients suffering from late onset disease). In most cases the joint problems developed well after the skin symptoms, in some patients, however, the joint problems were noticed almost simultaneously with the skin symptoms. We used the CASPAR criteria and the DAPSA score in order to obtain a diagnosis. Proving a diagnosis by x-ray seemed less useful. Where possible, we collaborated with rheumatologists and clinics. In line with the many therapeutic options available, we used a variety of substances and worked out a therapy algorithm. In some cases, we tried to objectify a course of therapy by using DAPSA, PASI, NAPS and DLQI. Casuistic reports by the cohort caused us to analyse indications of atopy (clinical symptoms, laboratory and test parameters and corresponding therapies) whereby we noticed atopic phenomena in 12 out of 40 patients with psoriatic arthritis. With this retrospective clinical data analysis, we would like to offer a contribution towards a good interdisciplinary management of a very complex and often serious disease we encounter in our dermatological practice.

Einleitung

Die Psoriasis ist eine entzündliche, chronisch rezidivierende Hauterkrankung, die uns in der dermatologischen Praxis sehr häufig und in sehr unterschiedlicher Form begegnet [1]. Neben anderen Komorbiditäten sind es v. a. Gelenke, Knorpel, Enthesen und Sehnen, deren Infiltration mit aktivierten T-Lymphozyten (ähnlich wie in den Psoriasisplaques auf der Haut) zu Entzündung, Schmerz, Bewegungseinschränkung und im weiteren Verlauf zu Destruktionen führt (Übersicht in [1]). Etwa 30% der Psoriasis-Patienten entwickeln im Verlauf eine PsA [2, 3]. Das Auffinden von klonalen, v. a. CD8-positiven T-Lymphozyten in Haut [4, 5] und Gelenken [6] spricht für deren Aktivierung durch ein bis heute putatives Autoantigen [7] und damit für eine Autoimmunerkrankung in zwei Organsystemen. Das Erkrankungsbild hinsichtlich Haut- und Gelenkbefall und dem jeweiligen Schweregrad ist äußerst heterogen und stellt damit hohe Anforderungen an Diagnostik und Therapie [8]. Oft werden die Manifestationen der PsA erst Jahre nach Erstauftreten erkannt [9], jedoch ist ein möglichst frühes therapeutisches Interventionsratsam, um Progression und irreversible Gelenkschäden zu verhindern oder aufzuhalten. Die Dermatologie kann inzwischen auf ein großes Arsenal therapeutischer Optionen und Stoffklassen für die Behandlung von Psoriasis und PsA zurückgreifen [10], was die behandelnden Ärztinnen und Ärzte (und die Patienten) vor die Herausforderung der Auswahl einer individuellen, optimalen Therapie stellt. Sog. Real-World-Data, erhoben z. B. als retrospektive klinische Datenanalyse an einer Praxiskohorte von Patienten mit PsA, können einen Beitrag zur Fachdiskussion leisten und helfen, eigene ärztliche Einschätzungen zu überprüfen.

Methoden

Patientenselektion. Seit 2019 betreuen wir Patienten mit Immundermatosen in einer Spezialsprechstunde Immundermatologie [11]. Es wurden 40 Patienten nach den Selektionskriterien „Psoriasisarthritis“ und „Betreuung in der Spezialsprechstunde Immundermatologie im 1. Quartal 2021“ ausgewählt. Die vorliegenden Daten wurden anonymisiert in Tabellenform analysiert.

Retrospektive Datenanalyse. Die hier angewandte Methode ist die retrospektive Datenauswertung einer Kohorte (Retrospektive Kohortenstudie; [12, 13]). Es wurden ausschließlich vorhandene klinische Daten ausgewertet.

Diagnostik und Schweregrad. Für die entsprechenden Analysen wurden verwendet: der Ist-Zustand im Zeitraum der Rekrutierung in diese retrospektive Analyse, Angaben in der Patientenakte von früheren Besuchen in der Praxis, Klinikbriefe, Überweisungstexte. In mehr als 60% der Fälle war die Diagnostik außerhalb (Kliniken, rheumatologische oder dermatologische Praxen) oder in unserer eigenen Praxis vor der Zeit der Etablierung der Spezialsprechstunde erfolgt. In 17/40 Fällen (► **Tab. 2**) lagen Röntgenbefunde (Berichte), in zwei von 40 Fällen Ultraschallbefunde vor. Aktuell stellen wir die Diagnose klinisch (Hautzustand, Finger- und Fußnägel), anamnestisch (Gelenkbe-

schwerden, Schmerz) und bewerten die Schwere der Erkrankung mittels PASI [14], DAPSA [15], NAPSI [16] und DLQI [17]. Hinsichtlich des DAPSA verwenden wir die übliche Schweregrad-einteilung: 0–4 Remission, 5–14 niedrige, 15–28 mittlere, >28 hohe Krankheitsaktivität, resultierend aus der Untersuchung von 68/66 Gelenken auf Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung sowie anamnestischen Angaben der Patienten. Häufig berichten die Patienten von „springenden Schmerzen“. Dies sind teils mehrwöchige, teils mehrmonatige Schmerzsymptome an ganz unterschiedlichen Gelenken (Handgelenk, Schultergelenk, Sprunggelenk, Spann), die sogar zu Bewegungseinschränkungen führen, jedoch ohne Folgeerscheinungen sistieren können und evtl. rezidivieren. Wir werten dieses Symptom v. a. als Zeichen der Enthesitiden. Als „Late-Onset-Psoriasis“ wurden solche Patienten gezählt, bei denen die ersten Hautsymptome auftraten, als sie mehr als 90% ihres damaligen Lebensalters erreicht hatten. D. h., ein 40-jähriger „Late-Onset-Patient“ bekam die Hautsymptome mit 38 Jahren, eine 70-jährige „Late-Onset-Patientin“ mit 63 Jahren.

Laboranalysen. Zur Diagnosestellung und zur Beurteilung des Schweregrades analysieren wir routinemäßig: großes Blutbild, C-reaktives Protein, CCP, Rheumafaktor. In Vorbereitung auf eine Systemtherapie kommen hinzu: Leber- und Nierenfunktionswerte, Hepatitis- und HIV-Serologie, Quantiferon-Test zum Ausschluss einer Tuberkulose.

Therapiemanagement. Vor dem Therapieentscheid („Woche 0“) erfolgt die o. g. Basisdiagnostik, bestehend aus Anamnese, Untersuchung, Schweregradbeurteilung mit den genannten 4 Scores, labormedizinischer Untersuchung und Fotodokumentation. Nachfolgend wird dem Patienten ein Therapievorschlagn unterbreitet, ein Aufklärungsgespräch durchgeführt und das Patienteneinverständnis schriftlich eingeholt. Das Monitoringprogramm (PASI, DAPSA, DLQI, Fotodokumentation) erfolgte i. d. R. in Woche 4, 8, 16 und, nachfolgend, 1-mal pro Quartal. Laboranalysen erfolgten in Abhängigkeit vom Präparat (Fachinformation). Alle Medikamente (siehe auch ► **Tab. 5**) wurden streng nach Zulassungstext indiziert, dosiert, verabreicht und monitoriert. Die Durchführung eines konsequenten Therapiemonitorings in Pandemiezeiten stellte eine Herausforderung dar, bedeuteten die Maßnahmen doch eine recht hohe Verweildauer in der Praxis (Score-Erhebung 30 min) im engen Kontakt mit dem Personal. Um MFA, Ärzte und Patienten einem minimalen SARS-CoV-2-Risiko auszusetzen, wurden, v. a. im Verlauf, etliche DAPSA und PASI nach Angaben der Patienten ohne direkte Untersuchung in die Bögen eingetragen. Mit der Verfügbarkeit von Tests und nach Vakzinierung des Personals kehren wir derzeit zu den üblichen Algorithmen zurück.

Auswertung von Atopiezeichen. Es wurden anamnestische Angaben sowie Handyfotos zu klinischen Symptomen (Beugeneckzem, Urtikaria, Rhinokonjunktivitis, Pollinosis) sowie Test- (Prick, Epikutantest) und Laborbefunde (IgE-Spiegel, erhöht >100 IU/ml; typische Allergenspezifitäten im REAST, wie Baum- oder Gräserpollen, Hausstaubmilben, Schimmelpilze) ausgewertet, wenn sie vorab erfragt worden oder in den Unterlagen

► **Tab. 1** Charakterisierung der Praxiskohorte PsA.

Gesamtzahl der Patienten in der Praxiskohorte „PsA in der Spezialsprechstunde Immundermatologie“	40
Geschlechterverhältnis weiblich/männlich	22/18
Altersdurchschnitt (und -median)	52 (55)
▪ weiblich	55 (58)
▪ männlich	48 (51)
Dauer der Hautsymptome Psoriasis (Jahre)	
▪ weiblich	22
▪ männlich	25
Beginn der Gelenksymptome PsA (Jahre nach dem Auftreten erster Hautsymptome Psoriasis) – Mittelwert	
▪ weiblich	16
▪ männlich	13
Patienten mit Gelenksymptomen zeitlich vor Hautsymptomen	0/40
Late Onset Psoriasis	
▪ weiblich	5/22
▪ männlich	1/18
Patienten mit Vortherapien – systemisch (vor der aktuellen Therapie)	
▪ UV	7
▪ MTX	5
▪ NSAR	4
▪ Fumarsäureester	9
▪ Biologikum	9
Patienten mit Vortherapie – topisch	32
Patienten ohne dermatologische Therapie	8

vorhanden waren. Ebenso wurden Angaben zu erfolgten Hypo-sensibilisierungen ausgewertet. In keinem Fall erfolgten im Zusammenhang mit dieser retrospektiven Datenauswertung eine anamnestiche Befragung oder zusätzliche Laboruntersuchungen.

Ergebnisse

In der Spezialsprechstunde Immundermatologie betreuten wir in den letzten 18 Monaten über 100 Patienten mit Psoriasis vulgaris, von diesen hatten etwa 45 eine PsA. Dieses Patientenkollektiv bildet die „Praxiskohorte PsA“. Die Kohortendaten sind in ► **Tab. 1** zusammenfassend dargestellt.

Das Erkrankungsalter (Alter der Patienten bei Beginn der Hautsymptome einer Psoriasis) unterschied sich nicht nach den Geschlechtern. Die jüngste weibliche Patientin in der Kohorte ist 32, der jüngste männliche Patient 31. Die jeweils ältesten Patienten waren 74 (weiblich) und 68 (männlich). Late-Onset-Verläufe kamen in 15% der Patienten vor. In keinem der 40 Fälle gab es einen anamnestiche Hinweis (Befragung, Klinikbriefe, Berichte von niedergelassenen Kollegen in Dermatologie und Rheumatologie) darauf, dass die Gelenksymptome vor den

Hautsymptomen aufgetreten wären. In 6 Fällen (4 weiblich, 2 männlich) traten die Haut- und die Gelenksymptome zeitnah parallel auf. Hinsichtlich der Vortherapien muss beachtet werden, dass diese davon abhängen, ob bereits eine PsA diagnostiziert war oder nicht. Alle Patienten, die bereits ein Biologikum erhalten hatten (Adalimumab, Ustekinumab, Infliximab, Golimumab, Secukinumab), waren von Rheumatologen (niedergelassen und Klinik) eingestellt worden. Diese Patienten betreuten wir entweder dermatologisch mit oder übernahmen aus verschiedenen Gründen die Patienten in die Spezialsprechstunde. 2 Patienten kamen zu uns nach Teilnahme an einer klinischen Studie. 2 Patienten hatten über einen mehrjährigen Zeitraum systemische Steroide erhalten, 2 waren mit Acitretin vorbehandelt. 32 Patienten hatten in ihrer Krankheitsgeschichte bereits mindestens eine dermatologische Konsultation und hatten topische Therapien erhalten (zumeist Betamethason + Calcipotriol Kombination), 8 Patienten stellten sich in der Praxis vor, ohne bisher dermatologisch versorgt gewesen zu sein. Letztere hatten alle seit 5 und mehr Jahren Hautsymptome. Patienten mit Psoriasis und PsA zeigten ein buntes Bild hinsichtlich des Hautbefalles (► **Tab. 2**). Am häufigsten wurde eine Nagelpsoriaris beobachtet. Häufig wurde diese an eben jenen Fingern/

► **Tab. 2** Klinische und labormedizinische Charakteristika der Patientenkohorte „PsA“.

Parameter	Anzahl Patienten/Zahl der Erhebungen
Klinische Präsentation Psoriasis	
▪ Psoriasis guttata	10
▪ Plaquepsoriasis PASI > 10	3
▪ Plaquepsoriasis PASI 5–10	8
▪ Plaquepsoriasis PASI < 5	16
▪ Psoriasis pustulosa palmoplantaris (PPP)	7
▪ Psoriasis (partem) inversa	8
▪ Nagelpsoriasis	20
▪ Psoriasis capitis	13
Klinische Präsentation PsA	
▪ Gelenkbefall peripher	27
▪ Gelenkbefall axial	9
▪ Daktylitis	15
▪ Enthesitiden	11
Röntgenbefund	
▪ Positiv	8
▪ Negativ	9
▪ Nicht erhoben	23
Laborwerte	
▪ Rheumafaktor positiv	0/32
▪ CCP positiv	0/19
▪ CRP erhöht	5/32
Konsultation Rheumatologen	
▪ Zustimmung zu Diagnose PsA	9
▪ Keine Zustimmung	2
▪ Patient kommt mit Therapie vom Rheumatologen	7
Diagnose und Therapieeinstellung Klinik (Rheumatologie oder Dermatologie)	9

Zehen festgestellt, die auch vom Gelenkbefall betroffen waren (► **Abb. 1**). Der Gelenkbefall an den betroffenen Phalangen wurde im DAPSA-Scoring auf Druck nachgewiesen bzw. ist als Daktylitis erkennbar.

Eine Plaquepsoriasis wurde bei 25/40 Patienten beschrieben. Es wurden zahlreiche Mischbilder (Kopf, Nägel, Plaque, Guttata) beobachtet. Hinsichtlich des Gelenkbefalles überwiegen die Finger- und Zehengelenke (DAPSA-Befunde Rötung, Schwellung, Druckschmerz). Der axiale Gelenkbefall wurde zumeist über den Befund „tiefer Rückenschmerz“ diagnostiziert. Enthe-

sitiden wurden teilweise durch positiven Druckbefund (DAPSA) über nicht geschwellenem, nicht gerötetem Gelenk diagnostiziert (11/40 Patienten). Ebenso wurde der Befund „springende Schmerzen“ (siehe Methoden) gewertet. 4 von 40 Patienten berichteten über massive entzündliche Schwellungen der Achillessehne (Handyfotos) mit starken Gehbeschwerden, die nach mehreren Monaten (in allen Fällen ohne spezifische Therapie) abklangen. Bei 15 Patienten konnte der radiologische (2×MRT) Befund herangezogen werden. Er war 8× positiv und 9× negativ. Bei 20 Patienten wurde keine röntgenologische Diagnostik durchgeführt. 3 Fälle sind diesbezüglich unklar (► **Tab. 2**).

Bei 32/32 Patienten wurde ein negativer Rheumafaktor im Blutserum gemessen (8× lag keine Messung vor), in 19/19 Fällen war der CCP-Wert negativ. Bei 5/32 Patienten fand sich ein deutlich erhöhter CRP-Wert. In 14 Fällen hatte sicher eine Konsultation des Rheumatologen stattgefunden, wobei 9× die Diagnose PsA gestellt und 7 dieser Patienten therapeutisch eingestellt wurden. 9 Patienten wurden in Kliniken diagnostiziert und kamen mit Therapieempfehlungen zu uns oder waren dort bereits therapeutisch eingestellt worden.

Da uns in der Betreuung von Patienten mit Psoriasis und PsA immer wieder auch allergologische Themen begegneten, wurde eine Auswertung der Patientenunterlagen hinsichtlich atopischer Befunde vorgenommen (► **Tab. 3**).

Insgesamt 12 unserer 40 Patienten zeigten objektivierbare atopische Befunde, einige mehrfache Nennungen. 5 Patienten berichteten über das Auftreten einer Urtikaria, 2 belegten dies mit Handyfotos. Offensichtlich handelte es sich um akute, einmalig auftretende urtikarielle Symptome. Bei weiteren 10 Patienten wurde der IgE-Wert bestimmt (die Gründe dafür waren nicht immer nachvollziehbar), welcher im Normbereich lag. Trotzdem zeigten sich hier in 4 Fällen spezifische Reaktionen mit spezifischem IgE im REAST Immunoassay. Bei 2 weiteren Patienten blieben Prick- bzw. Epikutantestung ohne spezifische Reaktion.

Die Analyse der derzeitigen Therapie zeigt die Vielfalt der Behandlung in Abhängigkeit von klinischem Verlauf, Schweregrad und der Lebenssituation der Patienten (► **Tab. 4**).

Alle MTX-Therapien erfolgen derzeit per os. 12/40 Patienten unserer Kohorte erhalten gegenwärtig keine systemischen Therapien, 4 dieser Patienten nehmen sporadisch NSAR, 3 haben trotz signifikanter klinischer Symptome (Daktylitis, Schmerz) auf eigenen Entschluss nie eine systemische Therapie angewendet. Bei 4 Patienten besteht der Wunsch, den Verlauf der Corona-Pandemie abzuwarten bzw. erst die entsprechende Impfung durchzuführen. Die längsten kontinuierlichen Therapieverläufe bestehen mit Secukinumab. Der Patient mit Risankizumab wurde mit dieser Medikation aus einer extern durchgeführten Phase-III-Studie übernommen, die Therapie wurde weitergeführt. Die gering ausgeprägten Symptome der PsA wurden erst nach Studienende in der Praxis erhoben. Bei insgesamt 10 Patienten konnten wir die Therapieverläufe mittels regelmäßiger Erhebungen der Parameter DAPSA, PASI und DLQI dokumentieren (► **Abb. 2**).



► **Abb. 1** Nagel-Psoriasis und Psoriasisarthritis. Der Gelenkbefall an den betroffenen Phalangen wurde im DAPSA-Scoring auf Druck nachgewiesen bzw. ist als Daktylitis erkennbar.

► **Tab. 3** Atopiebefunde in der Praxiskohorte PsA.

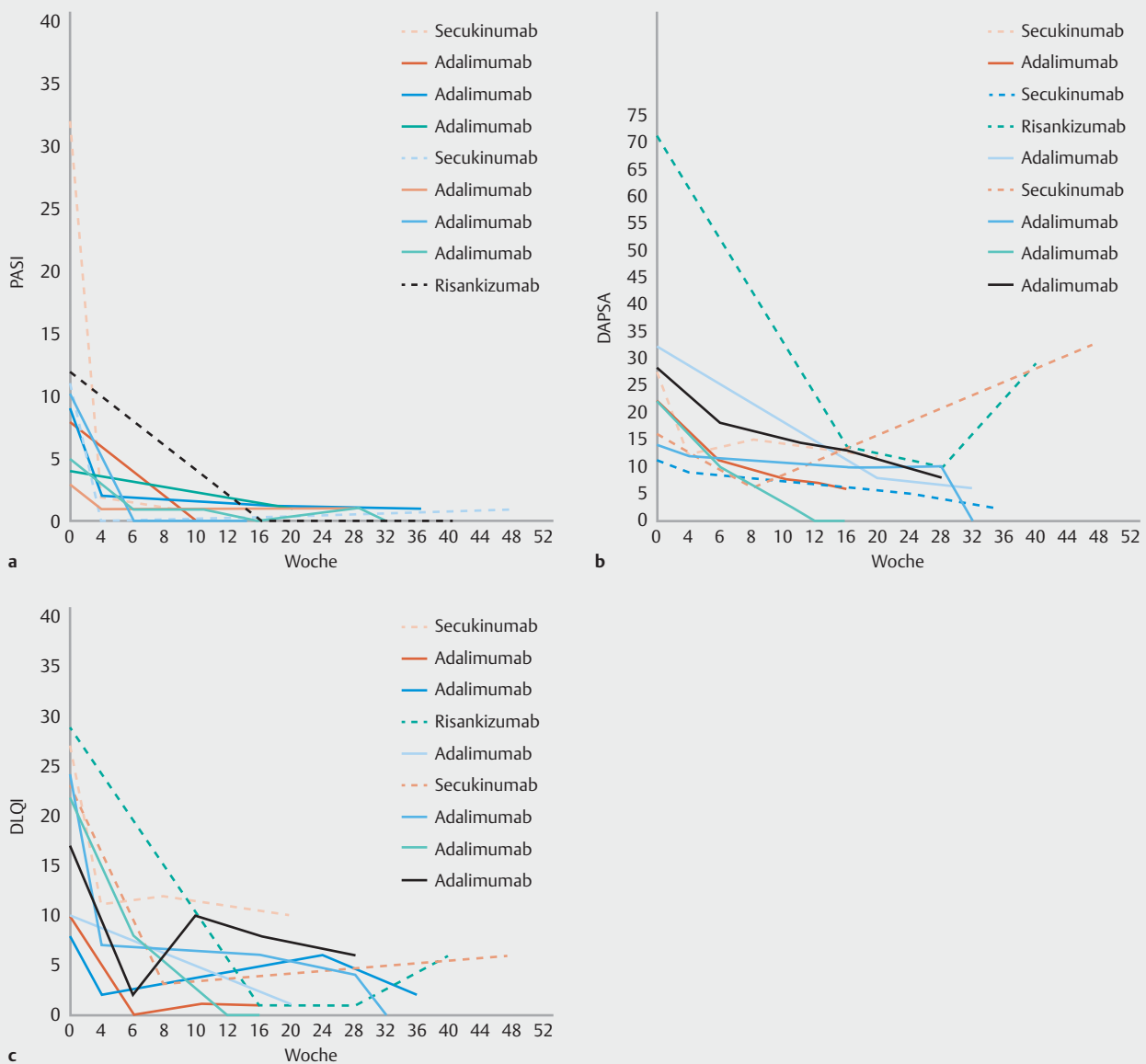
Befunde	Patientenzahl
Klinische Symptome von atopischen Komorbiditäten	
▪ Dyshidrotisches Ekzem	2
▪ Beugeneckzem	2
▪ Urtikaria	5
Atopische Anamnese	
▪ Rhinokonjunktivitis allergica	6
▪ Asthma bronchiale (vom Pulmologen diagnostiziert)	2
▪ Durchgeführte allergenspezifische Immuntherapie	3
Laborwerte und allergologische Tests	
▪ Erhöhtes Serum-IgE	4
▪ Spezifische Reaktion im REAST	7
▪ Epikutantestung mit positivem Ergebnis	3

Diskussion

Es wurden 5000 Patientenkontakte eines unserer Praxisärzte analysiert, etwa 1000 davon wurden in der Spezialsprechstunde Immundermatologie realisiert. Pro 1000 Patientenkontakte werden im Durchschnitt 120 Patientenkontakte mit der Diagnose Psoriasis vulgaris (inkludierend Psoriasis pustulosa palmoplantaris PPP, Psoriasis guttata, Psoriasis inversa) generiert (12%). Von diesen werden bei etwa 30% der Kontakte Patienten mit PsA vorgestellt. Häufig waren ein negativer Rheumafaktor im Serum sowie ein negativer radiologischer Befund die Basis der Diagnose „unklare Arthritis“. Dabei hätte die Anwendung der CASPAR-Kriterien [18, 19], also ein Blick auf Nägel, Haaransatz, Ellenbogen und Leistengegend, vielleicht den Weg zur Diagnose PsA gewiesen. Bei der dermatologischen Vorstellung ist es eher andersherum, werden doch Haut- oder Nagelveränderungen präsentiert. Manchmal werden dann geschwollene Finger sichtbar. Zumeist müssen Gelenksbeschwerden erfragt werden, denn die Patienten sehen diesbezüglich keine Beziehung zu einer dermatologischen Vorstellung. Das klinische Bild ist äußerst bunt, und selbstverständlich lässt die retrospektive Analyse von 40 Patienten keinerlei Korrelationen zu. Jedoch ist „alles“ zu beobachten, minimale Zeichen der Psoriasis mit massiven Gelenksbeschwerden (axial, peripher mit schweren Daktylitiden und Enthesitiden) oder eine schwere Psoriasis mit

► **Tab. 4** Aktuelle Therapie der Patienten mit PsA in der Praxiskohorte.

Aktuelle Therapie	Zahl Patienten	Therapiedauer bisher (Monate, Median)
MTX	8	17
Apremilast	2	2 und 24 (danach umgestellt)
Adalimumab Biosimilar	8	12
Secukinumab	7	28
Ixekizumab	2	1 und 12
Risankizumab	1	12

► **Abb. 2** Therapieverläufe bei Patienten mit Psoriasis und PsA, dokumentiert anhand von PASI (a), DAPSA (b) und DLQI (c).

PASI >30, begleitet von eher unspezifischen Schmerzsymptomen einer Enthesitis und einem geschwollenen Gelenk. Rheumatoide Arthritis und PsA sind unterschiedliche Krankheitsentitäten. Daher sind die Klassifikationskriterien bzw. Scoring-Parameter des „American College of Rheumatology“ (ACR) und der „European League Against Rheumatism“ (EULAR), die 2010 aktualisiert wurden [20], für die Bewertung der Krankheitsaktivität einer PsA nur bedingt geeignet. Sie werden allerdings in vielen klinischen und Zulassungsstudien verwendet. Dies rührt wohl auch daher, dass die ursprüngliche Indikation, für die neue Biologics, JAK-Kinase-Hemmer u. a. entwickelt wurden und werden, die Rheumatoide Arthritis ist. Die PsA wird in diesen Scores immer mit einer niedrigeren Aktivität abschneiden, „fehlen“ doch u. a. die Punkte für Rheumafaktor-Positivität (per definitionem negativ für PsA) und hohes CRP (selten in unserer Kohorte). Wir verwenden stattdessen zur Bewertung der Krankheitsaktivität (und durchaus auch zur Diagnostik) der PsA den **Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA)**-Score [15]. Dieser enthält anamnestische Angaben des Patienten kombiniert mit Ergebnissen der körperlichen Untersuchung. Zu einem weniger gewichtigen Teil fließt der CRP-Wert ein. Die Erhebung des DAPSA-Scores ist auch ein Beitrag zur Patientenführung und -beurteilung. Der Merksatz unserer MFA-Kollegin sei zitiert: „Bei der DAPSA-Erhebung dem Patienten in die Augen, nicht aufs Gelenk schauen“. Der Score ist in klinischen Studien erprobt [15] und wird von uns seit knapp 2 Jahren für die Verlaufsdokumentation der Therapie einer Psoriasis/PsA gemeinsam mit dem PASI angewendet. Die Verwendung des DAPSA ist an Aussagekraft den bildgebenden Verfahren (z. B. Ultraschall an den Enthesen) durchaus ebenbürtig [21] und macht manche Röntgen-, MRT- oder Ultraschalluntersuchung unnötig. Nachdem wir selbst bei ausgeprägter klinischer Daktylitis einen negativen Röntgenbefund der PsA erhielten, haben wir diese Methode zumindest für die frühe PsA-Diagnostik als Suchmethode verlassen. Es sind offenbar die Enthesitiden, z. B. in Bereich der Fingergelenke, die Ursache der Schmerzen in der frühen Phase einer PsA sind [22]. Möglicherweise werden v. a. diese pathologischen Veränderungen im DAPSA detektiert und bewertet.

Die Frage nach dem parallelen Vorkommen von Atopie und Psoriasis bzw. PsA wird kontrovers diskutiert. Hosseini et al. [23] analysierten IgE-Spiegel und deren Spezifitäten und stellten keine Korrelation mit dem Auftreten der Psoriasis, dem PASI oder dem Verlauf fest. Sie folgten also der Lehrmeinung, dass eine atopische Diathese eher protektiv in Bezug zu Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis ist. Es wird auch diskutiert, ob die Psoriasis an bestimmten Lokalisationen (Nägel, Gelenke), jedoch ohne Ausbildung der typischen Plaques mit einer atopischen Dermatitis gemeinsam auftreten kann [24]. In unserer Kohorte fanden sich bei 12/40 Patienten Symptome einer atopischen Erkrankung. Dies soll keinen statistischen Zusammenhang suggerieren, wir möchten lediglich darauf verweisen, dass eine Psoriasis allergische Phänomene nicht ausschließt.

Das therapeutische Arsenal zur Behandlung von Psoriasis mit und ohne PsA hat sich inzwischen deutlich ausgeweitet und umfasst Biologika zur Blockade pro-inflammatorischer Zytokine (TNF alpha; IL-17, IL-17-Rezeptor, IL-23) sowie eine Reihe von

anti-inflammatorischen niedrigmolekularen Medikamenten (MTX, Dimethylfumarat, Apremilast, JAK-Kinase-Hemmer). Offensichtlich sind beide Subentitäten in ihrer Immunpathogenese einander so ähnlich, dass ein und dieselbe therapeutische Substanz auf beide wirken kann, jedoch feine Unterschiede in der Effizienz in Haut und Gelenken zu bestehen scheinen [25, 26]. In Abhängigkeit von der Indikation sowie vom Zulassungsstatus der Medikamente haben wir versucht, einen Algorithmus zur individuellen Auswahl des therapeutischen Vorgehens zu etablieren, dem wir seit etwa 18 Monaten konsequent folgen und den wir in Anbetracht neuer Zulassungen und Zulassungserweiterungen ständig aktualisieren (► **Tab. 5**). Wir haben in die Tabelle nur Therapien aufgenommen, die bei uns bisher angewendet wurden (das ebenfalls zugelassene Tofacitinib haben wir bisher nicht eingesetzt). Wir treffen die Therapieentscheidung immer primär in Abhängigkeit vom Hautbefund. Bei unseren (wenigen) Patienten ist die TNF-Blockade hinsichtlich der Plaques weniger wirksam und kommt daher bei PASI > 10 nicht zum Einsatz. Bei PASI < 10 gab es gute therapeutische Ergebnisse an der Haut und eine sehr gute Wirkung auf die Gelenksbeschwerden. Eine ähnliche Aussage trifft wohl auch auf den Einsatz von MTX (per os) zu, solange der PASI unter 5 ist. Die Gründe, sich für einen bestimmten Weg zu entscheiden, sind noch weitaus komplexer und umfassen Fragen wie „Spritzenangst“, ggf. Laborparameter (erhöhte Leberwerte), Ergebnis der Tuberkulosestestung, Komorbiditäten, Injektionshäufigkeit u. a.

Im Sinne der Leitlinie [27, 28] haben wir 8 Patienten, die vorher keine systemische Therapie hatten, primär auf MTX eingestellt. Von unseren 19 Patienten, die mit Biologika behandelt werden, wurden 10 vorab systemisch mit MTX und/oder Fumarat-Präparaten behandelt, 9 wurden ohne eine diesbezügliche systemische Therapie direkt auf Adalimumab, Secukinumab oder Ixekizumab eingestellt, darunter 6 durch eine Klinik (3 davon in einer Studie) und 2 vom Rheumatologen.

Die Therapie der Psoriasis pustulosa palmoplantaris (PPP) stellt eine Herausforderung dar [29, 30], sowohl hinsichtlich des Mangels zugelassener Medikamente als auch wegen der Schwierigkeit der Beschreibung der Schwere der Erkrankung, weil der PASI hier nicht anwendbar ist. In unserer Kohorte befinden sich 7 Patienten mit PPP (mit und ohne weitere Psoriasisformen). Davon hatten 5 eine moderate bis schwere PsA, 4 wurden folglich mit einem Adalimumab-Biosimilar (TNFalpha-Blockade), eine Patientin mit MTX behandelt. Die retrospektive Datenanalyse im Indikationsgebiet Psoriasis und PsA ermöglicht einen „Blick zurück“ und ein Lernen aus dem eigenen Patientengut der Praxis. Dies war für uns insofern von Bedeutung, als in den letzten Jahren manche neue Erkenntnis über die Pathogenese und neue Therapieoptionen hinzugekommen sind. Wir haben versucht, aus unseren begrenzten Erfahrungen Dokumentations- und Therapiealgorithmen abzuleiten, an deren Weiterentwicklung wir arbeiten werden.

Wie schon bemerkt, hat die Pandemiesituation in den letzten 15 Monaten bis zum Entstehen des Manuskriptes v. a. organisatorischen Einfluss auf die Umsetzung von Diagnostik- und Therapiealgorithmus (Monitoring) gehabt. Wir beobachteten aber bei unseren Patienten eine bemerkenswert hohe Compliance und Adhärenz, die sich u. a. in einer hohen Termintreue

► Tab. 5 Therapie der Psoriasis und der PsA – Behandlungspfad.

Psoriasis Haut	Psoriasisarthritis	Therapeutisches Vorgehen
Leicht PASI < 5, NAPSI positiv, Guttata, Kopfhaut	Ohne	Topisch; evtl. Skilarence
	Moderat: DAPSA 5–10	Topisch und MTX; evtl. Otezla
	Schwer: DAPSA > 10	Topisch und MTX; evtl. Otezla, TNF-Blockade (Adalimumab Biosimilars)
Moderat PASI 5–10, NAPSI positiv, Guttata, Kopfhaut, inverse Lokalisationen evtl. und mäßig betroffen	Ohne	Topisch und Skilarence
	Moderat: DAPSA 5–10	Topisch und MTX; evtl. Otezla TNF-Blockade (Adalimumab Biosimilars)
	Schwer: DAPSA > 10	Topisch und MTX TNF-Blockade (Adalimumab Biosimilars)
Schwer PASI > 10, NAPSI deutlich positiv, Kopfhaut schwer, inverse Lokalisationen schwer betroffen	Ohne	Topisch und IL-17-Blockade (Cosentyx, Taltz, Kyntheum) oder IL-23-Blockade (Ilumetri, Skyrizi, Tremfya)
	Moderat: DAPSA 5–10	Topisch und IL-17 Blockade (Cosentyx, Taltz), evtl. IL-23-Blockade (Tremfya)
	Schwer: DAPSA > 10	Topisch und IL-17-Blockade (Cosentyx, Taltz), evtl. IL-23-Blockade (Tremfya)
PPP Evtl. wenige Plaques, evtl. Guttata-Aussaat, NAPSI deutlich positiv	Ohne	Topisch und Skilarence
	Moderat: DAPSA 5–10	Topisch und TNF-Blockade
	Schwer: DAPSA > 10	Topisch und TNF-Blockade

PPP – Psoriasis pustulosa palmoplantaris. In dieser Tabelle wurden ausnahmsweise die Handelsnamen aufgeführt, wie sie im Aufklärungsgespräch mit den Patienten verwendet werden.

widerspiegelte. Etliche Kontakte wurden über E-Mail und Telefon realisiert. Lediglich 2 Patienten brachen die Therapie im Beobachtungszeitraum ab, eine Patientin davon wegen eines geplanten stationären Aufenthaltes, ein Patient stellte sich nicht wieder vor (beide nicht in der Auswertung enthalten). Alle anderen Systemtherapien wurden, den Empfehlungen der Fachgesellschaften folgend, fortgesetzt. Kein Patient unserer Kohorte erlitt eine klinisch relevante SARS-CoV-2-Infektion. Zum Zeitpunkt der Finalisierung des Manuskriptes waren 19/40 Patienten zumindest einmalig gegen SARS-CoV-2 geimpft, 5 davon in unserer Praxis. Sowohl mRNA- als auch Adenovirale Vektorimpfstoffe kamen zum Einsatz. Es wurde über keine Nebenwirkung berichtet. Wir konnten zeitnah keine Auswirkungen auf die laufenden Therapien feststellen. Die Spezialsprechstunde Immundermatologie wurde auch unter Pandemiebedingungen im gewohnten Modus durchgeführt und war für die Patienten ein wichtiger, stabiler Anlaufpunkt.

Danksagung

Wir danken den Medizinischen Fachangestellten, Frau Tatjana Heller und Frau Katharina Emmerich, für die großartige Unterstützung bei der Betreuung der Patienten und der Durchführung und Dokumentation der Scores (DAPSA, PASI, NAPSI, DLQI) und der Fotodokumentation!

Interessenkonflikt

S. Jahn hat Vortrags- und Beratungshonorare von AbbVie, Almirall, Leo Pharma und Lilly Pharma erhalten.

Literatur

- [1] Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. Cold Spring Harb Perspect Med 2014; 4: a015354
- [2] Reich K, Krüger K, Mösner R et al. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. Br J Dermatol 2009; 160: 1040–1047
- [3] Mease PJ, Gladman DD, Papp KA et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. J Am Acad Dermatol 2013; 69: 729–735
- [4] Menssen A, Trommler S, Vollmer S et al. Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. J Immunol 1995; 155: 4078–4083
- [5] Kim S-M, Bhonsle L, Besgen P et al. Analysis of the paired TCR α - and β -chains of single human T cells. PLoS ONE 2012; 7: e37338. doi:10.1371/journal.pone.0037338
- [6] Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA et al. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. J Immunol 2001; 166: 2878–2886

- [7] Tassioulas I, Duncan SR, Centola M et al. Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis. *Hum Immunol* 1999; 60: 479–491
- [8] De Vlam K, Merola JF, Birt JA et al. Skin involvement in Psoriatic Arthritis worsens overall disease activity, patient-reported outcomes, and increases healthcare resource utilization: An observational, cross-sectional study. *Rheumatol Ther* 2018; 5: 423–436
- [9] Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376: 957–970
- [10] Mrowietz U. Management der Psoriasis. *Hautnah* 2021; 37 (Suppl. 01): 6–13
- [11] Jahn S, Föhr J, Herbst M. Immunomodulators (Biologics) in the Treatment of Patients with Chronic Dermatoses in the Dermatological Practice. *Akt Dermatol* 2020; 46: 425–433
- [12] Doll R. Cohort studies. History of the method. II. Retrospective cohort studies. *Sozial- und Präventivmedizin* 2001; 46: 152–160
- [13] Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: Marching towards outcomes. *Lancet* 2002; 359: 341–345
- [14] Frederikson TR, Petterson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238–244
- [15] Schoels MM, Aletaha D, Alasti F et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 811–818
- [16] Rich P, Scher RK. Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *A Am Acad Dermatol* 2003; 49: 2006–2012
- [17] Iskandar IYK, Ashcroft DM, Warren RB et al. Comparative effectiveness of biological therapies on improvement in quality of life in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2017; 177: 1410–1421
- [18] Taylor W, Helliwell PS, Gladman DD et al. Classification criteria for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatism* 2006; 54: 2665–2673
- [19] Tillett W, Costa L, Jadon D. The classification of Psoriatic Arthritis (CASPAR) criteria – a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol* 2012; 39: 1
- [20] Aletaha D et al. Rheumatoid arthritis classification criteria. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569–2581
- [21] Puksic S, Bolton-King P, Sexton J et al. DAPSA and ultrasound show different perspectives of psoriatic arthritis disease activity: results from a 12-month longitudinal observational study in patients starting treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open* 2018; 4: e000765. doi:10.1136/mdopen-2018-000765
- [22] Tan AL, Fukuba E, Halliday NA et al. High resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 185–189
- [23] Hosseini P, Khoshkhui M, Hosseini RF et al. Investigation of the relationship between atopy and psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol* 2019; 3: 276–281
- [24] Eichhoff G, Harun NS. Psoriatic Arthritis and Nail Psoriasis in a patient with concomitant Atopic Dermatitis. *Case Rep Dermatol Med* 2018; 2018: 4125856. doi:10.1155/2018/4125856
- [25] Girolomoni G, Strohal R, Puig L et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *JEADV* 2017; 31: 1616–1626
- [26] Boutet M-A, Nerviani A, Afflitto GG et al. Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: The clinical importance of its divergence in skin and joints. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 530. doi:10.3390/ijms19020530
- [27] Nast A et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm – Teil 1: Therapieempfehlungen und Monitoring. 2021a. *J Dtsch Dermatol Ges* (in print)
- [28] Nast A et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm – Teil 2: Therapiemonitoring, besondere klinische Situationen und Vorliegen von Komorbidität. 2021b. *J Dtsch Dermatol Ges* (in print)
- [29] Kromer K, Wilsman-Theiss D, Gerdes S et al. Drug survival and reasons for drug discontinuation in palmoplantar pustulosis: a retrospective multicenter study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17: 503–516
- [30] Weisenseel P, Wilsman-Theiss D, Kahl C et al. Pustular psoriasis. *Hautarzt* 2016; 67: 445–453

Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) – durch, verstärkt durch oder parallel zu einer SARS-CoV-2-Infektion?

Toxic epidermal necrolysis (TEN) – caused by, worsened or parallel to a SARS-CoV-2 infection?

Autoren

Matthias Herbst, Evangelia Diamanti, Andria Papageorgiou, Sigbert Jahn

Institut

Dermatologische Praxis Dr. Herbst und Kollegen,
Darmstadt

online publiziert 0.0.2021

Bibliografie

Akt Dermatol 2021; 47: 1–4

DOI 10.1055/a-1545-8708

ISSN 0340-2541

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Sigbert Jahn, Dermatologische Praxis Dr. Herbst & Kollegen, Rheinstraße 7, 64283 Darmstadt, Deutschland

Fax: 0049-172-421-8885 ■ Tel. oder Fax? ■

sigbertjahn@hotmail.com

ZUSAMMENFASSUNG

Die Corona-Virus-Pandemie ist auch im Alltag einer dermatologischen Praxis allgegenwärtig. Wir berichten über einen 55-jährigen Patienten, der sich mit einer toxisch-epidermalen Nekrolyse (TEN) vorstellte. Auf intensive Nachfrage ergab sich zunächst, dass er direkten Kontakt zu einer Person mit gesichertem Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion gehabt hatte, also K1-Kontakt war. Sein Corona-Test war zunächst jedoch zweimal negativ. Dies veranlasste ent-

sprechende Vorsichtsmaßnahmen bei der stationären Aufnahme des Patienten, die sich als richtig erwiesen, da der dritte PCR-Test nunmehr positiv war und die stattgehabte Infektion später in einem Antikörper-Test bei ihm und der Kontaktperson bestätigt wurde. Die TEN war möglicherweise durch Amoxicillin oder Metronidazol ausgelöst worden und wurde unter stationären Bedingungen erfolgreich mit hoch-dosierten systemischen Steroiden und adäquater topischer Behandlung therapiert. Die Hauterkrankung heilte ad integrum ab.

ABSTRACT

The corona virus pandemic is omnipresent, also in the daily routine of a dermatological practice. We report on a 55-year-old patient who consulted us with toxic epidermal necrolysis (TEN). Intensive inquiry initially revealed that he had been in contact with a person with confirmed evidence of a SARS-CoV-2 infection, i. e., he was a K1 contact. However, his two initial corona tests were negative. This prompted nonetheless appropriate precautions when the patient was admitted to hospital. These precautions proved to be correct as a third PCR test was now positive. A subsequent antibody test on him and the contact person confirmed that they both had had the infection. The TEN was possibly triggered by amoxicillin or metronidazole and was successfully treated under in-patient conditions with high doses of systemic steroids and adequate topical treatment. The skin disease healed up entirely.

Einleitung

Zu den schweren kutanen Arzneimittelreaktionen zählen das Erythema exsudativum multiforme majus (EEM), das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die toxische epidermale Nekrolyse (TEN), welche lt. der Klassifikation von Bastuji-Garin et al. [1] als eine einheitliche Entität mit jeweils verschiedener Hautbeteiligung aufgefasst werden. Das SJS zeigt eine Hautbeteiligung von <10%, das SJS/TEN-Überlappungssyndrom 10–30%, bei der TEN sind mehr als 30% Hautfläche betroffen. Zu den medikamentösen Auslösern gehören Antibiotika, Allopurinol, nicht-steroidale anti-inflammatorische Substanzen und Antiepilepti-

ka. Offensichtlich handelt es sich um eine dysregulierte Überaktivierung von CD8-positiven T-Lymphozyten und NK-Zellen [2], wobei eine genetische Prädisposition bezüglich der HLA-Typen diskutiert wird [3]. Zur Bewertung und Prognoseabschätzung der potenziell lebensbedrohlichen Hauterkrankung wurde der Schweregradscore SCORTEN eingeführt [4].

Für die Fachgruppe Dermatologie ist der Zusammenhang von Hauterkrankungen mit einer SARS-CoV-2-Infektion zu Zeiten der Pandemie von großem Interesse und wurde ausführlich diskutiert [5,6]. In Anbetracht fehlender Rezeptorstrukturen (ACE2, TMPRSS2) als Virus-Eintrittsporten darf geschlossen

► **Tab. 1** Zeitverlauf der Krankheitsgeschichte TEN und SARS-CoV-2-Infektion.

Ehemann	Zeitverlauf	Ehefrau
Parodontose: Antibiotische Therapie mit Amoxicillin und Metronidazol	23.10.2020	
	24.10.2020	COVID-Symptomatik (Kopfschmerz, trockener Husten)
1. SARS-CoV-2-Test negativ	27.10.2020	SARS-CoV-2-PCR-Test positiv
COVID-Symptomatik (Abgeschlagenheit, trockener Husten)	30.10.2020	
Erste Hauterscheinungen	31.10.2020	
Hausärztliche Verordnung 20 mg Prednisolon per os/Tag	08.11.2020	
2. SARS-CoV-2-Test negativ	09.11.2020	
Vorstellung in der Praxis mit beginnender TEN	11.11.2020	
Stationäre Aufnahme Corona-Station	11.11.2020	
SARS-CoV-2-Test positiv	11.11.2020	
Prednisolon 240 mg i. v., topische Therapie mit Steroiden	11.11.2020	
Endisolation, Übernahme Patient in die Hautklinik, Fortsetzung Therapie	13.11.2020	
Entlassung aus der stationären Behandlung	25.11.2020	
Antikörper-Test positiv	15.12.2020	
Antikörper-Test positiv	18.01.2021	18.01.2021
Letztmalige Vorstellung in der Praxis	18.01.2021	

werden, dass die intakte Haut nicht das Target einer Coronavirus-Infektion ist, möglicherweise jedoch die verletzte oder entzündete Haut [6, 7]. Die Frage wird intensiv diskutiert, ob eine SARS-CoV-2-Infektion über die üblichen Wege (Atemtrakt) ursächlich für Hauterscheinungen ist oder Hauterkrankungen modifiziert oder ob es sich um eine zufällige Parallelität handelt [8].

Diese Diskussion war eher nebensächlich, als sich der 55-jährige Patient mit einer beginnenden TEN, ausgelöst offenbar von Antibiotika (Amoxicillin, Metronidazol), in unserer Praxis vorstellte. Die intensive anamnestiche Befragung ergab einen K1-Kontakt (Ehefrau) bei zwei negativen SARS-CoV-2-PCR-Tests und COVID-Infektionszeichen (trockener Husten, einmalig Fieber, Abgeschlagenheit) in den letzten Tagen. Die stationäre Aufnahme erfolgte aufgrund dieser Erhebungen und in enger Kooperation mit den Kollegen der Hautklinik Darmstadt zunächst auf einer Corona-Station. Der noch am selben Tag zum dritten Mal wiederholte und nun positive PCR-Test gab uns Recht. Die Kollegen in der Klinik therapierten mit systemischen und topischen Steroiden. Die letztmalige Vorstellung des Patienten in der Praxis ergab das Bild einer kompletten Abheilung.

Falldarstellung

Der zeitliche Ablauf der Erkrankung sowie der Erhebung des Infektionsstatus ist in ► **Tab. 1** dargestellt. Die anamnestiche Befragung und klinische Erstdiagnose erfolgte in der Praxis. Die weiterführende Diagnostik und Therapie fand unter stationären Bedingungen im Klinikum Darmstadt statt.

Der 55-jährige Patient hatte 19 Tage vor seiner Vorstellung in Praxis und Klinik eine Antibiotika-Therapie mit Amoxicillin und Metronidazol wegen einer Parodontose begonnen. Acht Tage später seien erste makulöse Hautveränderungen aufgetreten, die vom Hausarzt systemisch (20 mg Prednisolon pro Tag) und topisch mit Steroiden behandelt wurden. Wegen Progredienz erfolgte drei Tage später die fachärztliche Vorstellung in der dermatologischen Praxis. Die Ehefrau des Patienten war aufgrund entsprechender, milder COVID-Symptomatik auf SARS-CoV-2 mit dem PCR-Test positiv getestet worden. Daher erfolgte bei unserem Patienten in den nachfolgenden 18 Tagen zweimal ein SARS-CoV-2-Antigen-Test mit jeweils negativem Ergebnis. Die Dermatologen in Praxis und Klinik sahen einen 55-jährigen Patienten in gutem Allgemeinzustand. Bei Erstvorstellung gab es keine Anzeichen einer COVID-Erkrankung, insbesondere keine Dyspnoe, kein Husten oder Fieber. Am gesamten Körper (>50% Hautoberfläche) fanden sich konfluierende großflächige livid-rote Makulae, vereinzelt beginnende Blasenbildung mit positivem Nikolsky-Zeichen bei starkem Juckreiz (► **Abb. 1** und ► **Abb. 2**). Eine beginnende Schleimhautbeteiligung ergab sich aus blutigen Krusten vor allem im Unterlippenbereich. Eine Augenbeteiligung wurde nicht festgestellt. Labormedizinisch fielen eine Neutrophilie und Lymphopenie, eine dezent CRP-Erhöhung sowie ein leicht erniedrigter IgG-Spiegel auf. Das IgE war leicht erhöht und zeigte schwache Reaktivität (Klasse 1) mit Penicillin und Amoxicillin. Eine allergische Prädisposition wird durch die bekannte Wespengift-Sensibilisierung erhärtet. Aufgrund des anamnestiche erhobenen Verdachts auf eine SARS-CoV-2-Infektion (Ehefrau infiziert, K1) erfolgten die Aufnahme und der dermatologische Therapiestart zunächst



► **Abb. 1** Klinisches Bild der TEN bei Vorstellung in der Praxis.



► **Abb. 2** Klinisches Bild der TEN bei Vorstellung in der Praxis.

auf der spezialisierten Corona-Station und nach Entisolierung auf der dermatologischen Station. Daher wurde auf die sonst übliche ausführliche Diagnostik und weitere Fotodokumentation zunächst verzichtet und nach klinischer Symptomatik und anamnestischer Erkenntnis die TEN entsprechend mit systemischen Steroiden (initial 240 mg/Tag, 14 Tage 120 mg/Tag) begleitet von Pantoprazol-Gabe und topisch mit stark potentem Steroid therapiert. Nach der Entlassung aus der stationären Behandlung erfolgte ambulant die Dosisreduktion um 20 mg alle drei Tage bis zum Absetzen nach drei Wochen. Der im Dezember 2020 durchgeführte SARS-CoV-2-Antikörper-Test wies IgG-Positivität (abgelaufene Infektion) aus und wurde für ihn und die K1-Person im Januar bei der vorerst letztmaligen Vorstellung in unserer Praxis bestätigt. Der Patient erhielt einen Allergiepass mit den in Frage kommenden zu meidenden Antibiotika und wurde in der Allergieabteilung der Darmstädter Hautklinik zur weiteren allergologischen Abklärung vorgestellt.

Diskussion

Der hier vorgestellte Fall einer schweren Arzneimittelreaktion, wahrscheinlich auf Amoxicillin oder Metronidazol, wird durch den zunächst bestehenden Verdacht und die später bestätigte

Infektion des Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion kompliziert. Das Auftreten eines EEM, SJS oder einer TEN wurde selten (22 von 655 SARS-CoV-2-infizierte Patienten mit Hauterscheinungen) im Zusammenhang mit einer Coronavirus-Infektion festgestellt [8]. In zumindest einem Fall war die TEN durch eine Arzneimittelreaktion auf Hydroxychloroquin verursacht [9]. In einem Fallbericht einer 58-jährigen Patientin, die zunächst wegen scheinbar herkömmlicher Erkältungssymptome bei laufender Imatinib-Behandlung mit Levofloxacin und Oseltamivir behandelt worden war, kam es zu einer TEN. Wegen zweier vorliegender negativer SARS-CoV-2-PCR-Tests erfolgte die stationäre Aufnahme in einem Verbrennungszentrum, gefolgt von schweren organisatorischen Konsequenzen, als der dritte Test schließlich positiv war. Die Autoren [10] kommen zu dem Ergebnis, dass jeglicher Verdacht auf COVID-19 vor einer Aufnahme in ein spezialisiertes Zentrum einer Isolation bis zur infekti-

onsbiologischen Abklärung bedarf. Insofern war die gute Zusammenarbeit von Praxis und Klinik in unserem Fall sehr wichtig und führte (bei Verdacht auf SARS-CoV-2-Infektion) zunächst zur Aufnahme des Patienten auf eine spezialisierte „Corona-Station“, wo er dermatologisch mitbetreut wurde. Natürlich war das Zeitfenster in Anbetracht der Pandemie-Situation für eine ausführliche dermatologische Diagnostik gering. So musste insbesondere auf eine Hautbiopsie verzichtet werden. Auch die Erhebung des prognostischen Scores SCORTEN [4] konnte nicht komplett erfolgen. Zumindest zwei Punkte wurden vergeben (Alter >40, Hautbeteiligung >10%), drei Parameter waren negativ (bekannte Tumorerkrankung, Blutzucker, Serum-Harnstoff), Bikarbonatwerte liegen nicht vor, eine andauernde Tachykardie wurde bei Aufnahme nicht beobachtet. Trotz eines SCORTEN von 2/7 darf davon ausgegangen werden, dass sich der Patient in einer prekären Situation befand. Die TEN bleibt, trotz zunehmenden Verständnisses der Pathogenese [2, 7] und trotz entsprechender therapeutischer Möglichkeiten [Leitlinie angemeldet lt. <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien>; letzter Zugriff 21.01.2021; 11] eine lebensbedrohliche Erkrankung, zumal wenn sich parallel eine schwere COVID-19-Erkrankung entwickeln würde, die mit ihrem Zytokinsturm das ohnehin schwere Entzündungsgeschehen der TEN ungünstig potenzieren könnte [5, 8]. Es waren mehrere Faktoren, die in diesem Fall für einen günstigen Ausgang sorgten: die aufmerksame Mitarbeiterin der Praxis, die den Patienten (aus ihrem Bekanntenkreis) sehr stark aufforderte, sich dermatologisch vorzustellen; die schnelle, aber sorgfältige Anamnese, vor allem hinsichtlich der Coronavirus-Situation; die gute Zusammenarbeit zwischen Praxis und Klinik und zwischen den Klinikabteilungen und, vor allem, die schnelle Therapieentscheidung.

Danksagung

Wir danken den ärztlichen Kolleginnen und Kollegen der Hautklinik am Klinikum Darmstadt (Leitung: PD Dr. med. Maurizio Podda) für die hervorragende Zusammenarbeit und die Überlassung dort erhobener Labor- und klinischer Daten.

Interessenkonflikt

SJ hat Vortragshonorare, Reiseunterstützungen und Beraterhonorare u.a von Sanofi, AbbVie, Almirall, Leo, Janssen, GSK erhalten.

Literatur

- [1] Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92–96
- [2] Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000 Research* 2020; doi:10.12688/f1000research.24748.1
- [3] Chung WH, Hung SI, Hong HS et al. Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428: 486
- [4] Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al. SCORTEN: a severity of illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149–53
- [5] Buhl T, Beissert S, Gaffal E et al. COVID-19 and implications for dermatological and allergological diseases. *J Dt Derm Ges* 2020; 18: 815–25
- [6] Garduno-Soto M, Choreno-Parra JA, Cazarin-Barrientos J. Dermatological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations. *Arch Dermatol Res* 2020; doi:10.1007/s00403-020-02156-0
- [7] Schön MP, Berking C, Biedermann T et al. COVID-19 and immunological regulations – from basic and translational aspects to clinical implications. *J Dt Derm Ges* 2020; 18: 795–809
- [8] Conforti C, Dianzani C, Agozzino M et al. Cutaneous manifestations in confirmed COVID-19 patients: a systematic review. *Biology* 2020; doi:10.3390/biology9120449
- [9] Davoodi L, Jafarpour H, Kazeminejad A et al. Hydroxychloroquine-induced Stevens-Johnson syndrome in COVID-19: a rare case report. *Oxf Med Case Rep* 2020; doi:10.1039/omcr/omaa042
- [10] Lagziel T, Quiroga L, Ramos M et al. Two false negative test results in a symptomatic patient with a confirmed case of severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and suspected Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN). *Cureus* 2020; 12: e8198 doi:10.7759/cureus.8198
- [11] Hadaschik E, Eming R, French LE et al. Europäische Leitlinie (S1) für die Verwendung von hoch dosierten intravenösen Immunglobulinen in der Dermatologie. *Hautarzt* 2020; 71: 542–52



Während die SARS-CoV-2-Impfung in aller Munde ist, sollten andere Impfprogramme nicht vernachlässigt werden.

Therapiemanagement chronischer Immundermatosen

Zosterimpfung unter Biologikatherapie

Sigbert Jahn, Evangelia Diamanti, Tatjana Heller, Antria Papageorgiou, Matthias Herbst – Hautzentrum Dr. Herbst & Kollegen, Darmstadt

Impfen ist Krankheitsprävention – und Prävention sollte als Bestandteil ästhetischer Dermatologie verstanden werden. Auch wenn derzeit die Impfung gegen SARS-CoV-2 das alles beherrschende Thema ist, gibt es durchaus auch andere Indikationen zur Vakzinierung in der dermatologischen Facharztpraxis. Wir berichten über unsere Erfahrungen bei der Zosterimpfung zur Vorbeugung der Gürtelrose – vor allem im Zusammenhang mit dem Management der Biologikatherapie bei chronischen Immundermatosen.

Die Impfung mit mRNA- oder DNA-Vektorimpfstoff (später wohl auch rekombinanten Proteinimpfstoff) gegen SARS-CoV-2 ist das Hauptinstrument, um die gegenwärtige Coronapandemie einzudämmen und schwere, nicht selten tödliche COVID-19-Erkrankungen zu vermeiden [1]. Das Verständnis für die immunologischen Abläufe wächst [2]. Auch die derzeit in der Öffentlichkeit kontrovers diskutierte Virusevolution (Mutanten) darf die weltweite Vakzinierung nicht stoppen [3]. In unserer Praxis haben wir einen kleinen Beitrag geleistet und etwa 60 Patienten mit chronischen Immundermatosen im Rahmen unserer Spezialsprechstunde Immundermatologie geimpft. Dabei wurde überwiegend der mRNA-Impfstoff Comirnaty® eingesetzt [4]. Bis Juli 2021 waren mehr als 70 % dieser Patientenkohorte durch uns, in Impfzentren und bei Hausärzten einmalig und mehr als 50 % komplett geimpft. Es wurde vom Auftreten entsprechender Impfreaktionen berichtet – unabhängig davon, ob mRNA- oder DNA-Vektorimpfstoff verabreicht wurde. Jedoch sahen wir in keinem Fall einen Einfluss der Impfung auf den Krankheits- oder Therapieverlauf.

Bedenklich stimmen Analysen über eine unter den Bedingungen der Coronavirus-Pandemie deutlich nachlassende Umsetzung des Impfprogrammes gegen andere Erreger [5]. Dadurch

wird die mangelhafte Impfsituation von Patienten unter immunmodulierender Therapie [6] eher verschlechtert. Ob dazu auch die Herpes-zoster-Impfung gehört, bleibt Spekulation. Zur Prävention der Gürtelrose steht mit Shingrix® ein gut wirksamer, wohl erprobter rekombinanter Proteinimpfstoff zur Verfügung [7, 8].

Herpes-zoster-Erkrankung

In Deutschland erkrankt etwa jede dritte Person im Laufe ihres Lebens an Herpes zoster [9]. Die Inzidenz der Erkrankung in Deutschland wird auf etwa 400.000 pro Jahr geschätzt [10]. Sie stellt das klinische Korrelat der Reaktivierung des latenten Varizella-zoster-Virus dar und kommt besonders häufig bei älteren Patienten vor [11, 12]. In unserer Praxis sehen wir den Herpes zoster nur selten – wir registrieren etwa zehn Fällen von 1.000 Patientenkontakten. Diagnostik und Therapie sind etabliert [25], jedoch gilt es, Komplikationen – wie die Postzosterneuralgie, die bei 10–30 % der Patienten vorkommt – zu vermeiden [13].

Zosterimpfstoff

Shingrix® ist ein rekombinanter, adjuvantierter Totimpfstoff, der zweimal innerhalb von acht Wochen intramuskulär injiziert wird. Der Impfstoff ist zugelassen für die Anwendung zur Prävention des Herpes zoster sowie der Postzosterneuralgie für

Personen ab 50 Jahren sowie ab 18 Jahren bei Personen mit erhöhtem Risiko, an Herpes zoster zu erkranken [Fachinformation Shingrix®, GSK, Stand: August 2020]. Die Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) lautet: Zweimalige Impfung von Personen im Alter über 60 Jahren im Abstand von mindestens zwei, maximal sechs Monaten sowie Impfung von Personen im Alter über 50 Jahren mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung für das Auftreten eines Herpes zoster infolge einer Grundkrankheit (es folgen acht chronische inflammatorische Erkrankungen, eine dermatologische Indikation ist nicht dabei) [26]. Die Wirksamkeit des Impfstoffes wurde in entsprechend großen Zulassungsstudien für Patienten über 50 Jahre beziehungsweise über 70 Jahre überzeugend nachgewiesen [7, 8] und hält bei Patienten aller Altersgruppen über fünf Jahre an [8]. Mathematische Modellierungen zeigen eine potenzielle Impfantwort noch nach bis zu 20 Jahren [14]. Als besonders verdienstvoll sind Studien zu bewerten, die einen guten Impfschutz bei älteren, gebrechlichen Patienten zeigten [15]. Die klinischen Studien zeigten ein gutes Sicherheitsprofil. Lokale Reaktionen (Schmerz, Schwellung, Rötung) wurden bei 25–78 % der Geimpften beobachtet, waren von mittelgradiger Intensität und dauerten wenige Tage an. Systemische Reaktionen (Erschöpfung, Kopfschmerz, Myalgie) traten bei weniger als der Hälfte der Geimpften auf und dauerten selten länger als einen Tag an [7, 8].

Die Zosterimpfung mit Shingrix® ist nur sinnvoll, wenn eine Immunität gegen das Varizella-zoster-Virus vorliegt. Diese kann infolge einer Windpockenerkrankung oder nach Impfung mit attenuiertem Lebendimpfstoff (z.B. Varilrix®, Priorix®) im Kindesalter erworben worden sein. Laut Robert-Koch-Institut habe die Mehrzahl der Deutschen eine Windpockenerkrankung durchgemacht oder sei geimpft, weshalb eine serologische Testung vor der Zosterimpfung nicht notwendig sei. Im Falle einer Negativität wäre vor der Herpes-zoster-Impfung zunächst eine Varizella-zoster-Impfung notwendig. Der serologische Nachweis einer Zostererkrankung oder -impfung sagt jedoch nichts (oder nicht alles) über die Schutzwirkung der Immunisierung aus. Hier spielen auch T-Lymphozyten sowie das innate Immunsystem (Aktivierung durch das Adjuvanssystem AS01B) eine wichtige Rolle [16, 17].

Alle Biologikapatienten gegen Herpes zoster impfen?

Die STIKO erlaubt die Impfung von Patienten mit Totimpfstoff zeitnah vor oder unter „immunsuppressiver Therapie“ [18, 19]. Dabei werden keine Unterschiede gemacht zwischen immunmodulierenden Biologika, welche proinflammatorische Zytokine blockieren (Tumornekrosefaktor [TNF], Interleukin[IL]-17, IL-23) und denen, die allergische Mechanismen unterdrücken (Immunglobulin E [IgE], IL-4/13R, IL-13). Laut Fachinformation der Biologikahersteller wurden diese in kleineren Impfstudien getestet; es gab keine Sicherheitssignale. Ein messbarer Antikörperspiegel wurde detektiert. Hinsichtlich der Zosterimpfung unter immunmodulierender Therapie mit Biologika gibt es unseres Wissens keine systematischen Studien. Einen Hinweis auf die Wirksamkeit und Sicherheit unter Immunsuppression gibt eine Studie, in der die Zosterimpfung bei nierentransplantierten Patienten unter entsprechenden Therapien untersucht wurde [20].

Die Zostererkrankung selbst tritt bei dermatologischen Patienten unter Biologikatherapie nicht gehäuft auf [21]. Für

die Januskinase(JAK)-Inhibitoren sieht dies jedoch möglicherweise etwas anders aus [22, 23]. Unabhängig davon, ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen Therapie und Zosterreaktivierung geben sollte, haben wir uns dazu entschlossen, unsere Biologikapatienten über 50 mit Shingrix® zu impfen beziehungsweise den Hausarzt zu bitten, dies im Rahmen der Schließung von Impflücken zu tun. Wir beginnen die Therapie bei Biologikapatienten unabhängig von der Zosterimpfung und impfen gegebenenfalls „nach“. Bei den über 50-jährigen Patienten mit atopischer Dermatitis, die wir zukünftig mit JAK-Inhibitoren behandeln werden, wird die erste Impfdosis vor Therapiestart verabreicht werden. Wir erfragen eine durchgemachte Windpockenerkrankung oder -impfung anamnestisch im Rahmen der Impflückenanalyse [6] – in ausgewählten Fällen (z.B. systemische Langzeittherapie) wird eine serologische Überprüfung durchgeführt. Die etwa zehn bisher von uns oder dem Hausarzt geimpften Patienten zeigten keine Beeinflussung des Therapieverlaufes unter T1- oder T2-Biologika. Es wurden bisher keine Impfreaktionen oder Nebenwirkungen festgestellt [18, 24].

Fazit

Trotz der logistischen Herausforderungen, die Impfungen mit sich bringen [6], wollen wir den Zosterimpfstoff Shingrix®, der inzwischen zuverlässig in der Apotheke verfügbar ist, zukünftig allen Patienten verabreichen, die Biologika oder JAK-Inhibitoren erhalten – nicht zuletzt, um eine Zostererkrankung unter der Therapie (ob nun als Nebenwirkung der Therapie oder nicht) im Sinne eines optimalen Therapiemanagements zu vermeiden. Krankheitsprävention durch Impfen stellt für uns einen wichtigen Bestandteil der Immun-dermatologie dar.

Literatur

1. Barnabas RV et al. A public health COVID-19 vaccination strategy to maximize the health gains for every single vaccine dose. *Ann Intern Med* 2021; <https://doi.org/10.7326/M20-8060>
2. Cromer D et al. Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection. *Nature Rev Immunol* 2021; 21: 395–404
3. Cobey S et al. Concerns about SARS-CoV-2 evolution should not hold back efforts to expand vaccination. *Nature Rev Immunol* 2021; 21: 330–5
4. Jahn S et al. Immunomodulatoren (Biologicals) in der Therapie von Patienten mit chronischen Dermatosen in der dermatologischen Praxis. *Aktuelle Dermatologie* 2020; 46: 425–33
5. Schmid-Küpke NK et al. Cancelled routine vaccination appointments due to COVID-19 pandemic in Germany. *Vaccine X* 2021; 8: 100094
6. Jahn S et al. Impfen bei dermatologischen Patienten vor und unter immunmodulierenden Therapien – Erfahrungen aus einer ambulanten Spezialsprechstunde. *Aktuelle Dermatologie* 2020; 46: 420–4
7. Lal H et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 2087–96
8. Cunningham AL et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016; 375: 1019–32
9. Hillebrand K et al. Incidence of Herpes Zoster and its complications in Germany, 2005–2009. *J Infection* 2015; 70: 178–86
10. Ultsch B et al. Herpes Zoster in Germany: Quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 173
11. Yawn BP et al. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology* 2013; 81: 928–30
12. Kawai K et al. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 1806–21
13. Dworkin RH et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008; 9: 105–21
14. Hastie A et al. Immunogenicity of the adjuvant recombinant Zoster vaccine: persistence and anamnestic response to additional doses

- administered 10 years after primary vaccination.
J Infect Dis 2020; <https://doi.org/10.1093/infdis/jiAA300>
15. Meier K, Yazdi AS. Nutzen der Zoster-Vakzinierung bei älteren Patienten. *Hautarzt* 2017; 68: 418–20
 16. Didierlaurent AM et al. Adjuvant system AS01: helping to overcome the challenges of modern vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16: 55–63
 17. Levin MJ et al. Th1 memory differentiates recombinant from live herpes zoster vaccines. *J Clin Invest* 2018; 128: 4429–40
 18. Ständige Impfkommission. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut. *Epid Bull* 2019; 34: 313–64
 19. Bogdan C. Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO): Impfungen bei Immundefizienz und Impfung gegen COVID-19. *Hautarzt* 2021; 72: 92–9
 20. Vink P et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant Zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: A Phase 3, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 181–90.
 21. Tang Z et al. Risk of Herpes Zoster among psoriasis patients taking biologics: a network meta-analysis of cohort studies. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 665559
 22. Marra F et al. Risk of Herpes Zoster in individuals on biologics, disease-modifying antirheumatic drugs, and/or corticosteroids for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3: ofw205
 23. Colombel J-F. Herpes Zoster in patients receiving JAK inhibitors for ulcerative colitis: Mechanisms, epidemiology, management, and prevention. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 2173–82
 24. Sticherling M. Impfungen in der Dermatologie. *Hautarzt* 2021; 72: 100–5
 25. S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie“. AWMF-Registernummer 013-023; 2019
 26. Ständige Impfkommission. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut: Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff. *Epid Bull* 2018; 50: 542–70



PD Dr. med. Sigbert Jahn

Facharzt für Dermatologie und Immunologie
 Immundermatologische Spezialsprechstunde
 Hautzentrum Dr. Herbst & Kollegen
 Rheinstraße 7
 64283 Darmstadt
sigbertjahn@hotmail.com

SpringerMedizin.de

Mehr Lesestoff zu Impfungen in der Dermatologie

Impfungen gehören zu den häufigsten medizinischen Vorbeugungsmaßnahmen, die angesichts ihres Erfolges Lebensqualität und Überleben zahlreicher Menschen weltweit verbessert haben. Infektionskrankheiten, die noch vor einigen Jahrzehnten zu einem hohen Prozentsatz bleibende Schäden oder gar den Tod verursachten, haben ihren Schrecken verloren – so weit, dass mittlerweile eine beunruhigende Impfmüdigkeit eingetreten ist.

Da Impfungen eine der wenigen medizinischen invasiven Maßnahmen an gesunden Menschen sind, unterliegen sie besonders kritischer Evaluierung hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit. Umfangreiche und langwierige Zulassungsverfahren sind erforderlich, bevor die zuständigen Arzneimittelbehörden eine Anwendung genehmigen. Häufig zeigen sich erst im Einsatz außerhalb von Studien langfristige Nebenwirkungen, die in Studien nicht erkennbar waren.

In diesem Zusammenhang sind die Stellungnahmen der Ständigen Impfkommission (STIKO) bedeutsam, die evidenzbasiert auf systematischen Analysen der Fachliteratur Empfehlung für Impfungen ausspricht und dabei den Individual- oder Gruppenschutz gegen der Verträglichkeit abwägt. Außerdem hinterlegt sie das Auftreten von Impfkomplicationen und -schäden mit staatlichen Absicherungen. Da diese Empfehlungen nicht auf konkrete dermatologische Erkrankungen heruntergebrochen sind, wird im Beitrag „Impfungen in der Dermatologie“ exemplarisch auf einige Krankheitsbilder der Dermatologie eingegangen.



Sie finden den Beitrag, indem Sie auf SpringerMedizin.de nach dem Titel suchen oder über nebenstehenden QR-Code.

www.springermedizin.de/impfungen-in-der-dermatologie/18786860

Hier steht eine Anzeige.



Persönliche PDF-Datei für E. Diamanti, J. Föhr, A. Papageorgiou, M. Herbst, S. Jahn

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Immunologie in der dermatologischen Praxis – wieviel, warum, wann?

DOI 10.1055/a-1699-5440
Akt Dermatol 2022; 48: 201–208

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

© 2022. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße
14, 70451 Stuttgart, Germany
ISSN 0340-2541

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Immunologie in der dermatologischen Praxis – wieviel, warum, wann?

Immunology in the Dermatological Office – How Much, Why, When?

Autoren

Evangelia Diamanti¹, Julia Föhr^{1,2}, Andria Papageorgiou¹, Matthias Herbst¹, Sigbert Jahn¹

Institute

- 1 Dermatologische Facharztpraxis Dr. Herbst & Kollegen, Darmstadt
- 2 Klinik für Dermatologie und Allergologie, Philipps-Universität Marburg

Bibliografie

Akt Dermatol 2022; 48: 201–208

DOI 10.1055/a-1699-5440

ISSN 0340-2541

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Sigbert Jahn, Dermatologische Praxis Dr. Herbst & Kollegen, Rheinstraße 7, 64283 Darmstadt, Deutschland
sigbertjahn@hotmail.com

ZUSAMMENFASSUNG

Die Haut als Grenzorgan zum Körperäußeren realisiert viele immunologische Abwehrfunktionen. Folglich sind Immunologie und Dermatologie eng miteinander verknüpft. Die Diagnostik immunologischer Hauterkrankungen und deren Immuntherapie, labormedizinische Analysen, Hyposensibilisierung – Begegnungen mit der Immunologie finden auch in einer dermatologischen Praxis im Alltag nahezu ständig statt. Ziel dieser Arbeit ist es, praxisnah aufzuzeigen, wie uns Dermatologen die Immunologie in unserer Fachdisziplin helfen kann.

ABSTRACT

The skin, our largest organ, acts as an external defence barrier, protecting the internal body from harmful and damaging influences. Therefore, immunology and dermatology are closely linked.

In dermatological practices we frequently have to deal with diagnosing immunological skin diseases and subsequent immunotherapy, laboratory analyses and hyposensitisation. The aim of this presentation is to show, in a practical way, how immunology can help dermatologists in this specialist discipline.

Einleitung

Die Haut ist ein Immunsystem oder zumindest ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems des menschlichen Körpers. Dies wurde schon vor Jahrzehnten mit der Bezeichnung SALT (skin associated lymphoid tissue) gewürdigt [1]. Viele Hauterkrankungen werden durch ein dysreguliertes Immunsystem hervorgerufen. Dazu gibt es unzählige hochkarätige Publikationen. Nicht zuletzt wegen des SALT, seiner Physiologie und Pathologie, ist die Dermatologie eine der im Gebiet der Immunologie am besten publizierenden Fachgruppen. Die relativ einfache Zugänglichkeit des Hautorgans ermöglicht weniger kostenintensive Studiendesigns für die Entwicklung hoch effizienter Immuntherapeutika, wie z. B. Biologika [2]. Die Studienergebnisse dienen nicht selten als Pilot für die Generierung von Therapeutika für internistische Fragestellungen. Die Dermatologen

selbst verfügen über ein beachtliches Arsenal immunmodulierender Therapeutika für Psoriasis, Psoriasisarthritis, Atopische Dermatitis, Urtikaria, Akne inversa und andere Erkrankungen. Nicht zuletzt wird die Rolle der Immunologie in der Dermatologie deutlich durch die Erweiterung der Weiterbildungsordnung um die Zusatzweiterbildung Immunologie, die nunmehr auf Länderebene in dermatologischen Kliniken und Praxen umgesetzt werden kann [3].

Was nutzen die hochkarätigen Forschungsergebnisse im realen Alltag einer dermatologischen Praxis? Wir wollen in dieser Arbeit versuchen, einige Erkenntnisse immunologisch-dermatologischer Forschung in die „Praxis-Sprache“ zu übersetzen. Wir wollen zeigen, wo uns die Immunologie im Praxisalltag begegnet, wo sie uns nutzt und wo sie vielleicht auch etwas übertrieben wird. Teilweise hinterlegen wir diese Ausführungen mit kurzen Kasuistiken und Analysen aus der eigenen Praxis.

Coronavirus-Pandemie – (Wieder-)Begegnung mit der Immunologie

Mit dem Ausbruch der Coronapandemie zu Beginn des Jahres 2020 stellten sich zunächst für die Praxen und Kliniken, vergleichbar mit der gesamten Gesellschaft, Fragen epidemiologischen Inhaltes, wie Kontagiösität, Verbreitung, Risikogruppen und eventuell vorhandene potenzielle therapeutische Möglichkeiten [4]. In ▶ **Tab. 1** erfolgt eine chronologische Aufstellung der Themen, vor die wir uns gestellt sahen und bis heute gestellt sehen. Sehr schnell wurden von den Patienten unter systemischen, v. a. unter Biologikatherapien, ganz konkrete immunologische Fragen zur Fortsetzung und/oder Unterbrechung der Behandlungen gestellt. Dabei kam es am Anfang v. a. auf eine einheitliche **Terminologie** in der Kommunikation mit den Patienten und untereinander (Praxisteam, Kolleginnen und Kollegen) an, um der Unsicherheit bei unseren Patienten durch Fehlinformation in den Medien entgegenzuwirken: Der **Antikörpertest** weist den stattgefundenen infektiösen Kontakt mit SARS-CoV-2 (oder einen Impferfolg) der Patienten nach. Er sagt nichts über die Qualität der Antikörper (Virusneutralisation, Bindungsaffinität) aus. Der **Antigentest** erfolgt durch Nachweis von Virusprotein v. a. im Nasen- und Rachenabstrich. Der **Virusnachweis** (im indirekten Sinne ja auch ein Antigentest) erfolgt durch PCR-Testung ebenso im Nasen- oder Rachenabstrich (positiv, wenn Virus-RNA nachweisbar). Beide Antigentests sind (je nach

Testqualität und -art) nur für ein enges Zeitfenster nach Infektion aussagekräftig [5]. Unter der **Inzidenz** versteht man im Falle der Coronapandemie die Zahl SARS-CoV-2-Infektionen, die über einen bestimmten Zeitraum neu auftreten (oft gleichgesetzt mit der Zahl positiver Virustests in einer Zeiteinheit), im Verhältnis zu einer bestimmten Bevölkerungsgruppe (oder der Gesamtbevölkerung). Die **Prävalenz** kennzeichnet den Anteil von Erkrankten in einer Population zu einem Zeitpunkt X. Unter der **Sensitivität** eines Tests versteht man die Anzahl richtig-positiver Testergebnisse in einer Gruppe von Erkrankten. Die **Spezifität** beschreibt die Anzahl richtig-negativer Testergebnisse bezogen auf eine Zahl von nicht Erkrankten [6]. **SARS-CoV-2** ist ein RNA-Virus und gehört zu den Coronaviren. Von diesen gibt es unterschiedliche Typen, mit denen die Menschheit seit langem lebt. **COVID-19 (Coronavirus Disease)** ist eine Infektionskrankung, ausgelöst von SARS-CoV-2, mit Symptomen wie Fieber, Geruchsverlust, Husten, Atembeschwerden. Sie kann zu einer lebensbedrohlichen Lungenerkrankung bzw. Systemerkrankung werden. Die o. g. Terminologie ist den Dermatologen natürlich nicht fremd, verwenden wir sie doch identisch bei anderen Virusinfektionen in unserem Fachgebiet (Zoster, Herpes, Röteln, HIV usw.). Die für die Therapie chronischer Hauterkrankungen eingesetzten **Biologika** sind hoch spezifische **immunmodulierende (nicht-suppressive)** Medikamente, zumeist monoklonale Antikörper, die hinsichtlich Virusinfektionen (Zoster, Herpesvirus) keine bis wenige Nebenwirkungssignale

▶ **Tab. 1** Inhalte der Fragen von Biologikapatienten (und unsere eigenen Fragen) in der dermatologischen Praxis im Zeitverlauf der SARS-CoV-2-Pandemie.

Zeitverlauf	Fragen	Antworten	Quellen
Q1-Q2/2020	Kann die Praxis aufgesucht/weitergeführt werden? Was passiert im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion bei mir oder in meiner Familie? Biologikatherapien fortsetzen?	Therapien entzündlicher Dermatosen fortzusetzen ist möglicherweise von Vorteil im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion. Hygienebedingungen in der Praxis verstärken (Abstand, Mund-Nasenschutz, Desinfektion).	[10, 11]
Q2-Q4/2020	Soll ich mich möglichst oft testen lassen? Was passiert im Fall eines positiven Testresultates? Wie genau sind eigentlich diese Tests? Zahl der Patienten reduzieren? Erreichbarkeit für die Biologikapatienten: Telefon- oder Videosprechstunde?	Testung gemäß Vorgaben (RKI) bei Patienten mit Verdachtsanamnese (Kontakte, Reisen) und Symptomen. Regelmäßige Testung des Praxispersonals (Antigenschnelltest, PCR-Test). Testwiederholungen und Testbestätigungen (Schnelltest, PCR-Test).	[5, 12]
Q2/2020 bis heute	Sollen Neueinstellungen von Patienten mit chronischen Dermatosen auf Biologikatherapien durchgeführt werden?	Bei entsprechender Indikationsstellung wurden/werden während der Pandemiewellen auch Neueinstellungen vorgenommen.	[7, 10, 11]
Q2-Q4/2020	Ist meine chronische Hauterkrankung durch SARS-CoV-2 entstanden, wird sie ggf. verschlechtert? Hat SARS-CoV-2 eine Bedeutung für die Entstehung von Hautkrankheiten?	SARS-CoV-2-Infektionen können mit Hautveränderungen einhergehen. Eine Verschlechterung chronischer Dermatosen durch SARS-CoV-2 wurde beobachtet. Dies liegt in der Aktivierung des Immunsystems begründet.	[4, 9, 10, 13]
Q1/2021 bis heute	Soll ich mich unter Biologikatherapie impfen lassen? Was passiert bei Atopikern? Was macht die Impfung mit meiner Hautkrankheit, wie wirkt sie sich auf den Therapieverlauf aus?	Impfen heißt Prophylaxe vor einer schweren COVID-19-Erkrankung. Es stehen mehrere Impfstoffe zur Verfügung, die Erfahrungen damit wachsen mit jedem Tag. Ein ungünstiger Einfluss einer Corona-Impfung auf Effekt und Verträglichkeit von Systemtherapien wurde nicht beschrieben.	[14–16]
Q4/2021	Sollen geimpfte Patienten unter Immunmodulation eine dritte Impfung erhalten?	Gemäß STIKO-Empfehlung sollen Patienten, die dauerhaft mit Immunmodulatoren behandelt werden (IL-17-, IL-23-, TNF-Blockade) mindestens 6 Monate nach erfolgter zweiter SARS-CoV-2-Impfung eine Dritte erhalten.	[17]

zeigen [2,7]. Dankenswerterweise erschienen sehr zeitnah Übersichtsarbeiten in dermatologischen Fachzeitschriften, die immunologisch fundierte Handlungsrichtlinien für die Therapie chronischer Dermatosen unter Pandemiebedingungen aus den Immunpathomechanismen ableiteten [8,9].

Für die niedergelassenen Dermatologen sollte als Stand des Wissens das Folgende verinnerlicht werden: SARS-CoV-2 wird von Zellen des angeborenen (innaten) und des erworbenen (adaptiven) Immunsystems abgewehrt. Dabei spielen T- und B-Lymphozyten eine wichtige Rolle, die ihrerseits Interleukine und Antikörper produzieren.

- Wenn diese Abwehrreaktion entgleist und es zur massenhaften Produktion von proentzündlichen Zytokinen kommt (Zytokinsturm), kann eine lebensbedrohliche Erkrankung v. a. in der Lunge entstehen mit nicht selten fatalem Ausgang.
- Unsere Patienten mit chronischen Dermatosen leiden v. a. im Schub an einer hohen Entzündungslast mit hoher Zytokinproduktion.
- Also folgt: Weiter therapieren bzw. schwere Fälle weiterhin einstellen und damit die Zytokinlast reduzieren.

Für die Dermatologie war und ist der Zusammenhang von Hauterkrankungen (oder zumindest Symptomen an der Haut) und einer SARS-CoV-2-Infektion zu Zeiten der Pandemie von großem Interesse und wurde ausführlich diskutiert [4,10,18]. In Anbetracht fehlender Rezeptorstrukturen (ACE2, TMPRSS2) als Viruseintrittspforten darf geschlossen werden, dass die intakte Haut nicht das Target einer Coronavirusinfektion ist, möglicherweise jedoch die verletzte oder entzündete Haut [9,18]. Die Frage wird intensiv diskutiert, ob eine SARS-CoV-2-Infektion über die üblichen Wege (Atemtrakt) ursächlich für Hauterscheinungen ist oder Hauterkrankungen modifiziert oder ob es sich um eine zufällige Parallelität handelt [4]. Wichtiger als Spekulationen über diesen Zusammenhang war in den vergangenen Monaten die sorgfältige Anamneseerhebung bei und Testung von potenziell SARS-CoV-2-positiven Patienten. Wir konnten jüngst den Fall einer TEN (Toxische epidermale Nekrolyse) publizieren, wo durch sorgfältiges Hinterfragen und Testen und gute Zusammenarbeit mit der Klinik die stationäre Einweisung eines SARS-CoV-2-positiven Patienten in eine „normale“ dermatologische Einheit mit den potenziellen Folgen einer Quarantäne vermieden wurde. Stattdessen wurde der Patient entsprechend auf einer Corona-spezialisierten Station dermatologisch mitbetreut [13].

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Manuskriptes standen vier zugelassene Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 zur Verfügung, zwei auf mRNA-Basis und zwei adenovirale Vektorimpfstoffe. Die enorm kurze Entwicklungszeit, basierend auf etablierten Plattformen und den Forschungsarbeiten an SARS- und MERS (Middle Eastern respiratory syndrome)-Viren ermöglichte es, der weltweiten Coronapandemie ein wirkvolles Instrument entgegenzusetzen [19,20]. Es liegt in der Natur der Sache, dass bei solchen Entwicklungen, noch dazu unter enormem globalem gesundheitspolitischem Druck, nicht alle Fragen über Wirksamkeit, Langzeitwirksamkeit, Vakzinierungssequenz, Wirksamkeit bei Altersgruppen und v. a. Nebenwirkungen beantwortet werden können und Gegenstand laufender klinischer Studien sind.

Das anfänglich v. a. in der Presse intensiv diskutierte Sensibilisierungspotenzial von Bestandteilen der Impfstoffe (v. a. Polyethylenglykol [PEG] und Derivate) hat sich als äußerst seltenes klinisches Ereignis herausgestellt [21]. Eine gezielte allergologische Vorabtestung unter Praxisbedingungen ist daher unnötig, entsprechende Anamneseerhebungen und resultierend Überwachungsmaßnahmen sollten eingehalten werden [21]. Bei begründetem Verdacht können Untersuchungen in dafür spezialisierten Kliniken durchgeführt werden.

Wir wollen an dieser Stelle keinen ausführlichen Beitrag zum Thema „Impfen in der dermatologischen Praxis“ leisten, andere und wir haben in jüngster Vergangenheit dazu bereits Stellung bezogen [14,15,22–24]. Wir haben erreicht, dass nahezu alle Patienten unserer Spezialsprechstunde Immundermatologie, v. a. diejenigen unter Immunmodulation, gegen SARS-CoV-2 geimpft sind, entweder durch Impfzentren, Hausärzte oder durch uns selbst. Ebenso bemühen wir uns, alle Patienten älter als 50 Jahre unter Immunmodulation gegen Zostervirus zu impfen. Impfungen in der dermatologischen Praxis bleiben ein eher ethisch-medizinisches Engagement, sind jedoch betriebswirtschaftlich (Aufwand/Honorar) zu hinterfragen. Daran hat leider auch die Coronapandemie nichts geändert.

Viele Dermatosen sind immunologisch bedingt, manche können immunologisch diagnostiziert, viele immunmodulierend mit Biologika (zumeist monoklonalen Antikörpern) therapiert werden.

Wir überlassen die Darstellung wichtiger Erkenntnisse zur Immunpathogenese chronischer Dermatosen natürlich den Experten [25–27]. Für den Dermatologen in der Praxis ist es ausreichend zu wissen, dass bestimmte Mechanismen immunologischer Dysregulation z. B. bei der Psoriasis (Interleukin IL-17 und -Rezeptor, IL-23, Tumornekrosefaktor [TNF] alpha) oder der atopischen Dermatitis (IL-4, IL-13 und -Rezeptor) mittels Biologika immunmodulierend korrigiert und die Erkrankungen hoch effektiv therapiert werden können. Dafür wurden monoklonale Antikörper entwickelt. Diese sind für bestimmte Indikationen zugelassen und sind aufgrund ihrer Spezifität sehr sicher in der Anwendung [2]. Deshalb sollten wir untereinander, aber v. a. gegenüber den Patienten, von „Immunmodulation“ anstelle „Immunsuppression“ sprechen. Letzterer Begriff ist Medikamenten wie MTX und Cyclosporin oder Depletionstherapien (CD20, CD19, CD52) vorbehalten. Wir haben in unserer Spezialsprechstunde Immundermatologie in den letzten 2 Jahren etwa 140 Patienten mit Systemtherapien behandelt oder mitbetreut, darunter etwa 90 mit Biologika im Sinne der Immunmodulation (aktualisiert nach [7]). Aus immunologischer Sicht erfolgen anamnestiche und labormedizinische Vorbereitungen gemäß S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis Teil 2 [28]. Neben diesen Parametern (► **Tab. 2**) wird bei allen Patienten vor einer Systemtherapie mit Biologika (also auch bei Th2-Erkrankungen, die mit Dupilumab oder Omalizumab behandelt werden) ein Routine-screening mit großem Blutbild, Leber- und Nierenfunktions-sowie Entzündungswerten durchgeführt. Dies geschieht, um im Falle von (wenig wahrscheinlichen) Nebenwirkungen einen Ausgangswert zu dokumentieren, v. a. aber aus ärztlicher Sorgfalt, um nicht in eine pathologische Situation hineinzuthera-pieren. Das therapeutische Arsenal der monoklonalen Antikörper

► **Tab. 2** Aspekte der Vorbereitung von Patienten auf eine Biologikatherapie gemäß S3-Leitlinie.

Parameter/Vorerkrankung	Anzahl Patienten	Konsequenzen
Positiver Quantiferon-Test (Interferon-Gamma-Release-Assay; IGRA)	3 (Psoriasis)	Radiologie, pulmonologische Konsultation, Antibiotikatherapie, bei uns bisher keine Einstellung auf Biologikatherapie
Krebserkrankung in der Anamnese	2 (Psoriasis)	In beiden Fällen über 5 Jahre anhaltende Remission, Therapie mit IL-23-Blockade nach Konsultation mit dem behandelnden Onkologen
Zoster und rezidivierender Zoster, Alter > 50 Jahre	3 (Psoriasis) 2 (Atopische Dermatitis)	Zosterimpfung mit Totimpfstoff (erste vor, zweite während der Behandlung mit Biologika)
Neurologische Erkrankung (MS) bei Verwandten 1. Grades	2 (Psoriasis)	Keine Systemtherapie mit Biologika (insbes. keine TNF α -Blockade) gestartet (auf Wunsch der Patientinnen)
Entzündliche Darmerkrankungen (aktuelle oder in der Anamnese)	6 (Psoriasis)	Rücksprache mit behandelndem Gastroenterologen: 3 Patienten wurden auf TNF α -Blockade eingestellt, einer auf IL-23-Blockade, 2 nicht auf Biologika

Es wurden die Daten von 102 Patient über einen Zeitraum von 2 Jahren ausgewertet, die aufgrund der dermatologischen Indikationen für eine Biologikatherapie infrage kamen. Nicht alle Patienten wurden nachfolgend auch eingestellt. MS: Multiple Sklerose.

wurde und wird durch die JAK-Inhibitoren (zugelassen zum Zeitpunkt 10/2021: Tofacitinib und Upadacitinib für Psoriasisarthritis; Baricitinib und Upadacitinib für die atopische Dermatitis) erweitert. Soweit Vergleichsstudien durchgeführt wurden [29], kann man von einer sehr guten Wirksamkeit der kleinmolekularen Substanzen im Vergleich mit den monoklonalen Antikörpern ausgehen. Die orale Applikation wird eine wichtige Ergänzung für die Behandlung chronischer Dermatosen darstellen. Das Labormonitoring ist etwas aufwändiger (siehe Fachinformationen der Präparate). Im Sinne einer Nebenwirkungsprophylaxe werden wir Patienten älter als 50 Jahre, die eine Therapie mit JAK-Inhibitoren bekommen sollen, gegen Zoster impfen [15].

Wir betreuen in dieser Sprechstunde aber auch Patienten mit zahlreichen anderen immunologisch bedingten Erkrankungen. Eine Aufstellung dieser Indikationen zeigt, wo uns die Immunologie „im Praxisalltag“ begegnet (► **Tab. 3**). Wir haben in unserer Praxis bisher keine Depletionstherapien durchgeführt und auch keine intravenösen Applikationen vorgenommen. Ebenso haben wir bisher keine Erfahrungen mit den Checkpoint-Inhibitoren CTLA-4, PD-1/PD-L1 in der Immunonkologie.

Heutzutage braucht jeder einen Allergietest (?)

Wir hören diesen Satz sinngemäß fast jeden Tag. Es darf vermutet werden, dass die Bevölkerung hier etwas mit dem Blutgruppentest oder dem Organspendeausweis verwechselt. Sicher werden derartige Wünsche angetrieben von Darstellungen in der Boulevardpresse. Der Erklärungsbedarf gegenüber diesen Patienten (Personen) ist hoch. Der Epikutantest ist der Diagnostik potenzieller Kontaktallergien sowie den berufsdermatologischen Fragestellungen vorbehalten [30]. Prick- oder Scratchtests kommen zur Anwendung, wenn Reaktionen auf Umweltallergene (Hausstaub, Tierepithel oder -haare) getestet werden sollen. Der RAST-Test weist spezifische IgE-Antikörper im Blut nach, parallel wird der IgE-Spiegel bestimmt. Der Begriff RAST (Radio Allergo Sorbence Test) hält sich umgangssprachlich, obwohl seit langem nicht mehr radioaktiv („R“) gearbeitet wird.

► **Tab. 3** Immunologische Krankheitsbilder in der Spezialsprechstunde für Immundermatologie in einer dermatologischen Praxis.

Erkrankung mit immunologischer Pathogenese	Patientenzahl
Psoriasis mit/ohne Psoriasisarthritis/Systemtherapie*	120
Atopische Dermatitis (inklusive Handekzem)/ Systemtherapie*	120
Urtikaria aller Formen mit/ohne Angioödem/ Systemtherapie	40
Kollagenosen** (SLE, Sklerodermie inkl. Morphea, Sjögren, Behçet)	9
Vitiligo	6
Akne inversa*	4
Lichen ruber exanthematicus	4
Immunmangelerkrankungen (selektiver Immunglobulinmangel)	4
Lymphoproliferative Erkrankungen der Haut (Mycosis fungoides, Parapsoriasis en plaques)	4
Alopecia areata	3
Vernarbendes Schleimhautpemphigoid	1
Gesamt	293

Zwei Jahre lang wurde jede Patientenvorstellung (Indikation) in der Spezialsprechstunde Immundermatologie einmalig gezählt.

* Es werden auch Patienten gezählt, die in der Spezialsprechstunde diagnostiziert wurden, bei denen jedoch aus verschiedenen Gründen keine Einstellung auf Systemtherapie erfolgte.

** einige Patienten werden in Kooperation mit Rheumatologen mitbetreut.

Man könnte auch von einem spezifischen IgE-Allergietest sprechen. Man sieht (selten) hohe IgE-Spiegel ohne Bindung an typische Allergene, wie Pollen, Hausstaubmilben, Schimmelpilze, und nicht erhöhtes Gesamt-IgE mit signifikant erhöhten Allergen-spezifischen IgE-Molekülen [31, 32]. Wir nutzen den RAST zur Unterstützung der Diagnose einer atopischen Dermatitis

oder einer Urtikaria, zur Erleichterung der Differenzialdiagnose des atopischen Handekzems vs. Psoriasis palmoplantaris oder zum Nachweis einer spezifischen Sensibilisierung bei anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises, z. B. bei auffälliger Saisonalität der Symptome. Wenn eine Hyposensibilisierung geplant ist, erfolgen RAST und Pricktest. Es ist sehr fraglich, ob sich IgE-Spiegel und -spezifitäten als Biomarker für Verlaufskontrollen einer Hyposensibilisierung oder der Therapie einer atopischen Dermatitis eignen [33]. Allgemein gilt: Hohes IgE heißt nicht automatisch Atopie (Familienanamnese und v. a. klinisches Bild gehören nach Hanifin und Raika dazu [25, 32]). Wir sollten IgE-Spiegel und -spezifitäten als das bewerten, was sie sind: ein diagnostischer Fingerzeig für eine atopische Erkrankung. Die Bestimmung spezifischer IgE-Bindung dient uns auch als Orientierung bei der Diagnostik von Insekten- (Bienen- und Wespengift) sowie Medikamentenallergien. Je nach Risikoeinschätzung erfolgen Feindiagnostik und eventuelle Hyposensibilisierung der Patienten in regionalen Hautkliniken (Darmstadt, Wiesbaden, Mainz). Dies gilt auch für einen möglichen Zusammenhang einer Nahrungsmittelallergie als Auslöser einer chronischen Urtikaria oder als Trigger für eine atopische Dermatitis. Hier sei auf kürzlich erschienene ausgezeichnete Übersichtsarbeiten verwiesen [33, 34].

ANA-Suchtest?

Die Bestimmung von Antinukleären Antikörpern (ANA) gehört in die Diagnostik von Kollagenosen [35] und sollte durchgeführt werden, wenn klinische Symptome vorliegen. Im Falle einer Positivität folgt der ENA-Test (Immunfluoreszenzfärbung der Hep-2-Zellen) und dann die Feindiagnostik auf dsDNA, SSA (Ro), SSB (La), Sm, Jo usw. Wir führen Untersuchungen bei den ANA im Falle des Verdachtes auf eine Kollagenose (Schmetterlingserythem, Gelenksbeschwerden, Muskelschwäche) durch, basierend auf den klinischen Kriterien für den SLE [36]. Es sollte immer gut überlegt werden, was man mit einer Testung möglicherweise induziert: ANA kommen bei 8% gesunder Menschen vor [37], ANA-Titer korrelieren (zumindest im niedrigtitrigen Bereich) nicht mit Krankheitschwere oder Therapieverläufen. Und es sollte immer noch gelten: „Isolierte Antikörperbefunde therapiert man nicht“. Eine 36-jährige Patientin mit Kinderwunsch stellte sich in unserer Praxis vor. Vor 10 Jahren war allgemeinärztlich ein Gesichtserythem gesehen worden, die serologische Diagnostik ergab einen positiven Jo-Antikörperbefund (der 10 Jahre lang unverändert fortbestand, begleitet von niedrigtitrigen ANA bis 1:160). Eine einmalig gemessene Thrombozytopenie führte zu dem Befund (Klinikbrief) „Knochenmarkdepression mit Thrombozytopenie bei SLE“ – eine Knochenmarkpunktion hatte nie stattgefunden (war wohl auch nie indiziert). Weitere Laboranomalien waren nicht evident, ebenso gab es keine klinischen Symptome. Die Patientin nahm seit 8 Jahren Hydroxychloroquin ein. Wir setzten die Medikation ab, beobachteten engmaschig. Inzwischen hat die Patientin ein gesundes Kind geboren. Laborbefunde sollten sich nicht verselbstständigenden und in Arztbriefen jahrelang fortgeschrieben werden, ohne hinterfragt zu werden. Im Verlauf einer Therapie bzw. zur Aktivitätsdiagnostik einer Autoimmunerkrankung verwenden

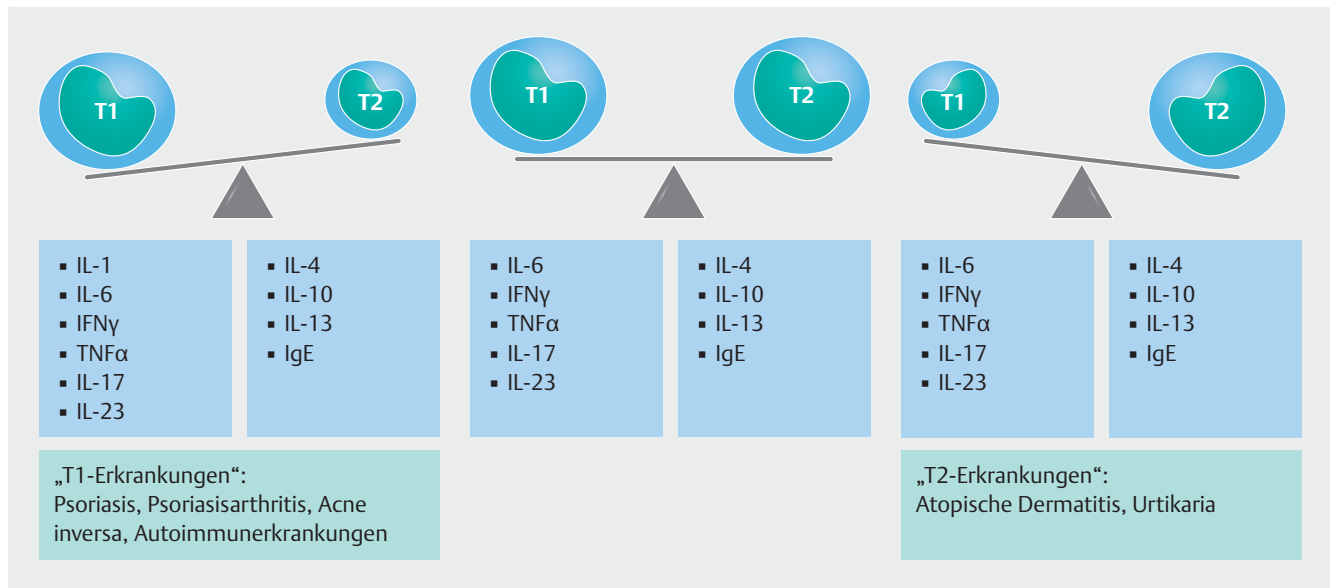
wir v. a. C3- und C4-Komplementfaktoren, die im Falle florider, z. B. autoimmunologisch bedingter, Entzündungen verbraucht werden, also erniedrigt sind. Bei Anzeichen von Krankheitsaktivität unter Therapie werden Rheumatologen konsultiert. Autoantikörperbestimmungen spielen eine Rolle in der Diagnostik der Psoriasisarthritis. Die Bestimmung von Rheumafaktor (RF) und Antikörpern gegen zyklisch citrullinierte Peptide (CCP) sind wichtig für den Ausschluss der Differenzialdiagnose Rheumatoide Arthritis und daher Bestandteil von entsprechenden diagnostischen Scores [38]. Ein negatives ANA-Screening hilft beim Ausschluss einer Kollagenose mit Gelenkbeteiligung. Wir testen ANA und v. a. Schilddrüsenautoantikörper auch im Rahmen der Diagnostik einer chronisch spontanen Urtikaria [39]. Die Erkenntnis, dass autoreaktives IgE bei der Pathogenese der atopischen Erkrankungen eine Rolle spielen kann (Übersicht: [40]), ist bisher nicht in die Laborroutine umgesetzt worden.

In der **direkten Immunfluoreszenz** erfolgt der In-vivo-Nachweis autoreaktiver Immunglobuline gebunden an unfixiertem Gewebe, also „direkt“ im histologischen Schnitt. In der **indirekten Immunfluoreszenz** erfolgt der Nachweis zirkulierender Autoantikörper aus dem Patientenserum „indirekt“ auf entsprechenden diagnostischen Gewebeschnitten. Für die direkte Immunfluoreszenz benötigt das Pathologielabor also natives (nicht formalinisiertes) Gewebe. Häufig wird dafür eine Biopsie geteilt. Dies muss dem Personal vorab klar kommuniziert werden. Direkte (Gewebe) und indirekte (Serum) Immunfluoreszenz finden Anwendung in der Diagnostik von bullösen Autoimmunerkrankungen und bei Kollagenosen.

Die **Immunhistologie** weist bestimmte Zellarten (z. B. Lymphozytensubpopulationen) im Zellinfiltrat oder deren Aktivierung (Expression entsprechender Oberflächenmarker) oder deren Produkte (z. B. Zytokine) im Gewebeschnitt nach. Dies geschieht mittels entsprechend markierter Markerantikörper oder mit molekularbiologischen Methoden. Solche Befunde werden v. a. für dermato-onkologische Fragestellungen erhoben.

Immunmangelkrankheiten

Diese sind wohl die zweithäufigste Verdachtsdiagnose seitens der Patienten nach der „Allergie“. Und sie sind bedeutend seltener [41]. Wir haben in 2 Jahren bei insgesamt 4 Patienten mit immunologischen Erkrankungen einen humoralen Immunmangel festgestellt (► **Tab. 3**). In einem Falle klagte eine vom Rheumatologen auf MTX eingestellte Patientin mit PsA weiterhin über rezidivierende Gelenkschmerzen und -schwellungen. Die Serologie ergab eine Hypogammaglobulinämie mit einem kombinierten IgM-/IgG- (IgG1- und IgG4-)Mangel. Für diese Mängelzustände sind reaktive Autoimmun-Arthritiden durchaus typisch [42]. Auch in Anbetracht der Coronapandemie setzten wir in dieser Konstellation das MTX ab. Die Patientin wird inzwischen mit dem Zentrum für Immunologie an der Universität Freiburg zusammen betreut, IVIG-Therapie wird erwogen. Drei andere Patientinnen hatten eine hereditäre (wie sich anhand Familienanamnese später herausstellte) Hypo-IgA-/IgM-ämie. Sie waren uns zugewiesen worden wegen anhaltender Heuschnupfensymptome, die offensichtlich aber infektiologisch waren und nun durch symptomatische Antibiotikagabe in Zu-



► **Abb. 1** Zytokinmuster in der Pathogenese der immunologisch bedingten Hauterkrankungen. Material für Fortbildung und Patientenaufklärung (modifiziert nach [2]).

sammenarbeit mit dem HNO-Arzt beherrscht werden. Im Falle der IgG-/IgM-Mangel-Patientin baten wir unser Partnerlabor, einen zellulären peripheren Immunstatus anhand der Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen (CD-Nomenklatur) durchzuführen, der normal ausfiel. Eine solche Spezialuntersuchung haben wir in nur noch einem weiteren Fall einer entsprechenden Verdachtsdiagnose, also 2-mal in 2 Jahren, durchgeführt.

Infektionsserologie – der humorale Impfausweis?

Laut STIKO (Ständige Impfkommission) ersetzt ein positiver serologischer Befund nicht den Impfnachweis. Weil wir eben nicht wissen, was wir da eigentlich messen [43]. Die biologische Rolle eines Antikörpers ist äußerst vielfältig und geht weit über die Bindung an das Antigen hinaus [44]. Daher sagt die Seropositivität nichts aus über eine schützende oder fehlende Immunität des Patienten, sondern reflektiert lediglich, dass er zu dem getesteten Antigen Kontakt hatte. Das Vorhandensein von IgM-Antikörpern kann auf eine aktuell anhaltende Infektion hinweisen, IgG-Antikörper verweisen eher auf eine früher stattgefundenen Infektion oder Impfung. Diese Diskussion wurde durch die SARS-CoV-2-Testungen erneut beflügelt. Suchtests auf HZV, HSV, HIV, Yersinia, Borrelia usw. sollten obsolet sein. Natürlich sind sie bei entsprechender Indikation oder bei der Vorbereitung einer systemischen Therapie oder einer Zosterimpfung (VZV) angezeigt [14, 15]. Auch hier gilt: Die Labordiagnostik möglichst nur bei wirklichem Verdacht einsetzen, Routinesuchtests sollten entfallen.

Diskussion

Wir haben für unsere Praxis Laborroutinen erarbeitet, wo die Bestimmungen nach bestimmten Indikationen gruppiert sind. Viele immunologische und andere Labortests generieren häufig genug Befunde, die keine therapeutische Konsequenz haben, jedoch einen hohen Erklärungsaufwand gegenüber den Patienten verursachen. Ein immunologisches Massenscreening (Infektionsserologie, ANA und Rheumafaktor, IgE, Lymphozytensubpopulationen) ohne begründeten klinischen Verdacht ist nicht sinnvoll. Man sollte immer wieder hinterfragen: Was mache ich mit dem Befund im Kontext mit der Hauterkrankung meiner Patienten?

Das Verteilungsmuster der immunologisch bedingten Hauterkrankungen in der Praxis scheint uns typisch für die Dermatologie: Häufiges ist häufig (Psoriasis, Neurodermitis, Urtikaria), Seltenes kommt selten vor (blasenbildende Dermatosen, Hautlymphome). Insbesondere die Diagnosen der Immunmangelerkrankungen ergaben sich aus einer aufmerksamen Anamneseerhebung mit nachfolgender entsprechender Labordiagnostik und waren nicht das Ergebnis eines immunologischen Massenscreenings. Die Patienten mit Autoimmunerkrankungen (Kollagenosen, alle ohne systemische Manifestationen) betreuen wir z. T. in Zusammenarbeit mit Rheumatologen, teilweise zusammen mit den Hausärzten. Vor einer selbstständigen Diagnosestellung (Psoriasisarthritis, SLE) schrecken wir als dermatologische Facharztpraxis nicht zurück. Auf die Bedeutung immunologischer Erkenntnisse für die Durchführung immunmodulierender Therapien sind wir an anderer Stelle ausführlich eingegangen [7, 31]. Wir nutzen für das eigene Verständnis und v. a. für die Patientenaufklärung die möglicherweise sehr oberflächliche Einteilung der Dermatosen gemäß der in deren Pathogenese dominierenden Zytokinmuster (► **Abb. 1**). Die Abbildung nutzen wir für das Patientengespräch und erläutern,

wo die jeweilige Immunmodulation eingreift und was dies für das Immunsystem und für eventuelle Nebenwirkungen heißt. Tiefere immunologische Erkenntnisse sind vielleicht für Fortbildungszwecke interessant, spielen aber in unserem Praxisalltag keine Rolle.

Biologika haben einen festen Platz in den Therapiealgorithmen der Dermatologie gefunden. Es handelt sich um hoch spezifische, gut wirksame, sichere Arzneimittel [2]. Trotzdem muss man auf eventuelle Nebenwirkungen gefasst sein, da in das Immunsystem der Patienten eingegriffen wird. Beschrieben wurden paradoxe Arzneimittelreaktionen, gekennzeichnet dadurch, dass (zumindest scheinbar und morphologisch ähnlich) genau die Symptome exazerbieren, welche unterdrückt werden sollen. Solche paradoxen Reaktionen sind v. a. für die Therapie der Psoriasis mit TNF α -Blockern beobachtet worden [45]. Die psoriasiformen Hautveränderungen treten auch bei der Therapie rheumatologischer Erkrankungen (also bei anderen Typ-I-Erkrankungen) auf [46]. Immunologische Analysen zeigten, dass diesen Psoriasischüben andere Pathogenesemechanismen (Zytokinmuster) zugrunde liegen und dass sie bei Absetzen des Präparates sistierten [47, 48]. Es ist gut möglich, dass paradoxe Reaktionen bei der Behandlung mit TNF α -Blockern als „Non-Response“ interpretiert werden und durch Wechsel der Therapie-strategie verschwanden. Wir haben dieses Phänomen in unserer kleinen Praxiskohorte nicht beobachtet.

Wir haben sehr positive Erfahrungen mit der Einrichtung einer Spezialsprechstunde Immundermatologie gemacht, in der wir v. a., aber bei Weitem nicht ausschließlich, Patienten mit chronischen Immundermatosen unter Immunmodulation betreuen [14]. Diese Organisationsform erlaubt eine Fokussierung auf immunologische Diagnostik und Therapie für eine bestimmte, begrenzte Sprechstundenzeit, unterstützt von dafür aus- und weitergebildeten MFAs. Wir nutzen die diesbezüglichen Schulungsangebote der pharmazeutischen Industrie. Das Management von Biologikatherapien oder des Krankheitsverlaufes einer Kollagenose in einer „normalen“ Akutsprechstunde erscheint uns in unserem Praxisalltag als nicht mehr adäquat.

Interessenkonflikt

Im Zusammenhang mit der hier dargestellten Thematik haben die Autorinnen und Autoren keinen Interessenkonflikt anzugeben.

Literatur

- [1] Streilein JW. Skin associated lymphoid tissue. *Immunol Ser* 1989; 46: 73–96
- [2] Jahn S. Sicherheit von Biologicals. Pathomechanismen immunologischer Nebenwirkungen verursacht durch monoklonale Antikörper. *MMP* 2020; 43: 479–87
- [3] Im Internet (Stand 18.10.2021, WBO_2020_Aenderung_1_2020_09_16.pdf, S. 326): www.laekh.de
- [4] Conforti C, Dianzani C, Agozzino M et al. Cutaneous manifestations in confirmed COVID-19 patients: a systematic review. *Biology (Basel)* 2020; 9: 449. doi:10.3390/biology9120449
- [5] Khoury DS, Wheatley AK, Ramuta MD et al. Measuring immunity to SARS-CoV-2 infection: comparing assays and animal models. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 727–38
- [6] Hoyer A, Zapf A. Studies for the evaluation of diagnostic tests – part 28 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 555–560
- [7] Jahn S, Föhr J, Herbst M. Immunomodulators (Biologicals) in the Treatment of Patients with Chronic Dermatoses in the Dermatological Practice. *Akt Dermatol* 2020; 46: 425–33
- [8] Grabbe S, Beissert S, Enk A. Systemische Immunsuppression in Zeiten von COVID-19: Müssen wir umdenken? *J Dt Derm Ges* 2020; 18: 810–814
- [9] Schön MP, Berking C, Biedermann T et al. COVID-19 und Immunregulation – von grundlegenden und translationalen Aspekten zu klinischen Implikationen. *J Dt Derm Ges* 2020; 18: 795–809
- [10] Buhl T, Beissert S, Gaffal E et al. COVID-19 und Auswirkungen auf dermatologische Erkrankungen. *J Dt Derm Ges* 2020; 18: 815–25
- [11] Klimek L, Pfaar O, Worm M et al. Anwendung von Biologika bei allergischen und Typ-2-entzündlichen Erkrankungen in der aktuellen Covid-19-Pandemie. *Allergo J* 2020; 29: 14–27
- [12] RKI. Coronavirus SARS-CoV-2 – Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. 2021. Im Internet (Stand: 15.12.2021): https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html
- [13] Herbst M, Diamanti E, Papageorgiou A et al. Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) – durch, verstärkt durch oder parallel zu einer SARS-CoV-2-Infektion? *Akt Dermatol* 2021; 47: 457–460
- [14] Jahn S, Föhr J, Herbst M. Impfen bei dermatologischen Patienten vor und unter immunmodulierenden Therapien – Erfahrungen aus einer ambulanten Spezialsprechstunde. *Akt Dermatol* 2020; 46: 420–424
- [15] Jahn S, Diamanti E, Heller T et al. Zosterimpfung unter Biologikatherapie. *Ästhet Dermatol Kosmetol* 2021; 13: 25–27
- [16] Tregoning JS, Flight KE, Higham SL et al. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 626–636
- [17] Im Internet (Stand: 14.12.2021): https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid_bull_node.html
- [18] Garduno-Soto M, Choreno-Parra JA, Cazarin-Barrientos J. Dermatological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations. *Arch Dermatol Res* 2021; 313: 611–622. doi:10.1007/s00403-020-02156-0
- [19] Haynes BF. SARS-CoV-2 and HIV-1 – a tale of two vaccines. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 543–544
- [20] Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in human. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 475–484
- [21] Altrichter S, Wöhrl S, Horak F et al. Antworten auf brennende Fragen an klinische Allergolog*innen im Zusammenhang mit den neuen COVID-19-Impfstoffen. *Allergo J Int* 2021; 30: 169–175
- [22] Bogdan C. Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO). *Hautarzt* 2021; 72: 92–99. doi:10.1007/s00105-021-04761-0
- [23] Mohme S, Schmalzing M, Müller CSL et al. Impfen bei Immunsuppression: ein Leitfaden für die dermatologische Praxis. *J Dt Derm Ges* 2020; 18: 699–723
- [24] Sticherling M. Impfungen in der Dermatologie. *Hautarzt* 2021; 72: 100–105
- [25] Grobe W, Bieber T, Novak N. Pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dt Derm Ges* 2019; 17: 433–440
- [26] Lauffer F, Eyerich K, Boehncke W-H et al. Zytokine der IL-17-Familie bei der Psoriasis. *J Dt Derm Ges* 2020; 18: 675–681
- [27] Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387: 1109–1122

- [28] Nast A, Altenburg A, Augustin M et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm – Teil 2: Therapiemonitoring, besondere klinische Situationen und Komorbidität. *J Dt Derm Ges* 2021; 19: 1092–117
- [29] Blauvelt A, Texeira HD, Simpson EL et al. Efficacy and safety of Upadacitinib vs. Dupilumab in Adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2021; 167: 1047–1055
- [30] Im Internet (Stand: 20.03.219; gültig bis 20.03.2024): <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-018.html>
- [31] Jahn S, Föhr J, Diamanti E et al. Therapie der atopischen Dermatitis mit Dupilumab. *Hautarzt* 2021; 72: 1071–1078. doi:10.1007/s00105-021-04868-4
- [32] Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and pediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2016; 30: 729–747
- [33] Mortasawi V, Pfützner W. Allergen-Immuntherapie: Facts und FAQs. *Der Hautarzt* 2021; 72: 760–769. doi:10.1007/s00105-021-04872-8
- [34] Treudler R, Simon J-C. Welche Rolle spielt die Allergenimmuntherapie bei IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergie? *Hautarzt* 2021; 72: 770–775
- [35] Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *American College of Pathologists. Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 71–81
- [36] Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. 2019 European League against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthr Rheumatol* 2019; 71: 1400–1412
- [37] Wichainun R, Kasitanon N, Wangkaew S et al. Sensitivity and specificity of ANA and anti-dsDNA in the diagnosis of systemic lupus erythematosus: A comparison using control sera obtained from healthy individuals and patients with multiple medical problems. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013; 31: 292–298
- [38] Jahn S, Diamanti E, Föhr J et al. Psoriasisarthritis (PsA) – retrospektive Datenanalyse einer Praxiskohorte und Schlussfolgerungen für Diagnostik und Therapie. *Akt Dermatol* 2021; 47: 485–493. doi:10.1055/a-1509-4679
- [39] Maurer M, Zuberbier T, Siebenhaar F et al. Chronische Urtikaria – was bringt die neue Leitlinie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 584–593
- [40] Roesner LM, Werfel T. Autoimmunity (or Not) in Atopic Dermatitis. *Front Immunol* 2019; 10: 2128
- [41] Ghafoor A, Joseph SM. Making a diagnosis of common variable immunodeficiency: A review. *Cureus* 2020; 12: e6711. doi:10.7759/cureus.6711
- [42] Driessen G, Van der Burg M. Primary antibody deficiencies. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 693–702
- [43] Ständige Impfkommision. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKI) am Robert-Koch-Institut 2019/2020. *Epid Bull* 2019; 34: 313–362
- [44] Lu LL, Suscovich TJ, Fortune SM et al. Beyond binding: antibody effector functions in infectious diseases. *Nature Rev Immunol* 2018; 18: 46–61
- [45] Mylonas A, Conrad C. Psoriasis: classical vs. paradoxical. The Yin-Yang of TNF and Type I Interferon. *Front Immunol* 2018; 9: 2746
- [46] Garcovich S, De Simone C, Genovese G et al. Paradoxical skin reactions to biologics in patients with rheumatologic disorders. *Front Pharmacol* 2019; 10: 282
- [47] Bucalo A, Rega F, Zangrilli A et al. Paradoxical psoriasis induced by anti-TNF α treatment: Evaluation of disease-specific clinical and genetic markers. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 7873
- [48] Fania L, Morelli M, Scarponi C et al. Paradoxical psoriasis induced by TNF- α blockade shows immunological features typical of the early phase of psoriasis development. *J Pathol Clin Res* 2020; 6: 55–68

Persönliche PDF-Datei für S. Jahn, E. Diamanti, M. Herbst

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Immunologie Update für Dermatologen – woran wird geforscht?

DOI 10.1055/a-1773-9174
Akt Dermatol 2022; 48: 209–217

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

© 2022. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße
14, 70451 Stuttgart, Germany
ISSN 0340-2541

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Immunologie Update für Dermatologen – woran wird geforscht?

Immunology: Update for Dermatologist – what is being researched?

Autoren

Sigbert Jahn¹, Evangelia Diamanti¹, Matthias Herbst¹

Institut

¹ Immundermatologische Spezialsprechstunde,
Dermatologische Facharztpraxis Dr. Herbst & Kollegen,
Darmstadt, Darmstadt, Germany

Schlüsselwörter

Immunologie, Immundiagnostik, Immuntherapie

Keywords

Immunology, Immunological diagnosis, Immunotherapy

Bibliografie

Akt Dermatol 2022; 48: 209–217

DOI 10.1055/a-1773-9174

ISSN 0340-2541

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Sigbert Jahn, Dermatologische Facharztpraxis Dr.
Herbst & Kollegen, Darmstadt, Immundermatologische
Spezialsprechstunde, Rheinstraße 7, 64283 Darmstadt,
Germany
Tel.: 0049-172-421-8885
sigbertjahn@hotmail.com

ZUSAMMENFASSUNG

Immuntherapien haben die Behandlung der chronischen Dermatosen enorm vorangebracht. Immunologische Diagnostik bestimmt den Alltag in der Praxis. Viele Dermatologen impfen. Nicht zuletzt die allgegenwärtige Corona-Pandemie und die Entwicklung entsprechender Impfstoffe verdeutlichen das große Forschungspotenzial in der Immunologie. Wir versuchen, einen Überblick zu geben, woran aktuell immunologisch geforscht wird und was wir in naher Zukunft zu erwarten haben.

ABSTRACT

Immunotherapies have been contributing significantly to the successful treatment of chronic dermatoses. Immunological diagnosis and therapy are being increasingly used in our dermatological practice. Additionally, many dermatologists also administer vaccines now. The omnipresent corona pandemic and the resulting development of vaccines have clearly demonstrated the enormous research potential in immunology and dermatology; the latter resulting in the new additional qualification of immunology for dermatologists. We offer an overview of our current immunological research projects and what we expect to have to deal with in our practice in the near future.

Einleitung

Über den Beitrag der Dermatologie zur immunologischen Forschung und umgekehrt ist viel berichtet worden. Immunologie bestimmt auch in der dermatologischen Praxis den klinischen Alltag [1]. In einer Zeit, in der die immunologische Forschung (und nicht nur diese) zunehmend nur noch aus SARS-CoV-2 zu bestehen scheint, ist es noch weniger einfach, sich einen Überblick zu verschaffen über neuere Entwicklungen in der Immunologie. Ein Instrument dafür sind ausgezeichnete Übersichtsarbeiten in dermatologischen Fachzeitschriften. Häufig werden hier die immunologischen Forschungsergebnisse in den unmittelbaren Zusammenhang mit Pathogenese und Therapie von Hautkrankheiten gestellt. Eine andere Möglichkeit besteht darin, regelmäßig Journale zu verfolgen, deren Inhalt überwiegend aus Übersichtsartikeln besteht. Ein solches ist zum Bei-

spiel Nature Reviews Immunology. In diesem Fachjournal erscheinen zum Jahresanfang exzellente Zusammenfassungen, die Trends und herausragende Ergebnisse immunologischer Forschung präsentieren. Nun werden sich die wenigsten Kolleginnen und Kollegen Dermatologen in Niederlassung und Klinik die Zeit nehmen (können), ein derartiges Literaturstudium zu betreiben. Unzweifelhaft erfährt die Immunologie jedoch eine verstärkte Bedeutung für das Fach Dermatologie durch die Überarbeitung der Weiterbildungsordnung für die Zusatzweiterbildung Immunologie, die nunmehr in dermatologischen Kliniken und Praxen umgesetzt werden kann [WBO_2020_Aenderung_1_2020_09_16.pdf (laekh.de); Seite 326; aufgerufen 18.10.2021]. Wir wollen in dieser kleinen Übersicht eine Antwort geben auf die Frage: „Woran forscht aktuell die Immunologie?“.

Was bis heute gilt

Wir formulieren die wichtigsten immunologischen Erkenntnisse, die bis heute gültig sind, als Merksätze:

- Das Immunsystem des Menschen besteht aus **B-Lymphozyten** (aus dem Knochenmark), **T-Lymphozyten** (im Thymus gereift und geprüft) und **Antigen (Ag)**-präsentierenden (z. B. dendritischen) Zellen.
- Mit dem Eindringen von Fremdstoffen (Ag) in den Organismus wird eine Vielzahl an spezifischen (**erworbene Immunität**) und weniger spezifischen (**angeborene Immunität oder Resistenz**) Immunreaktionen zu ihrer Abwehr generiert. Lymphozyten reifen in den Lymphknoten. Hierher bringen die Ag-präsentierenden Zellen das Fremdmaterial. Diese **Antigenpräsentation** ist der Schlüsselmoment der Generierung einer spezifischen Immunantwort.
- Die Immunreaktion basiert auf Ag-spezifischen T-Lymphozyten und Ag-spezifischen Antikörpern, die von reifen B-Lymphozyten (Plasmazellen) gebildet werden. In der Immunantwort werden zwei wesentliche **T-Lymphozyten-Subpopulationen** aktiv: T-Helfer-Lymphozyten (T_H), die den zytotoxischen (anti-Virus-infizierte und anti-Tumorzelle) T-Lymphozyten (T_C) und den B-Lymphozyten „helfen“. Die Lymphozyten und andere Immunzellen exprimieren auf ihrer Zelloberfläche Markerproteine (Rezeptoren, Enzyme, Adhäsionsmoleküle etc.) an denen sie erkennbar und mittels CD (*Cluster of Differentiation*)-Nomenklatur bestimmbar sind. T_H Lymphozyten heißen also CD4-Zellen und T_C sind CD8-Zellen.
- Die **Antikörper (Ak)** gehören verschiedenen Immunglobulin-Klassen (Bestandteil der Gammaglobuline im Serum) an: IgM ist ein Akutphaseabwehrstoff, wird schnell nach Ag-Kontakt gebildet, IgG bindet stärker (affiner) an das Ag und wird mit etwas Verzögerung und vor allem bei wiederholtem Auftreten des Fremdstoffes (Sekundärreaktion) gebildet. IgA ist u. a. für die Schleimhautimmunität verantwortlich. IgE hat sich phylogenetisch auf die Abwehr von Parasiten konzentriert und spielt vor allem eine Rolle in der Entstehung allergischer Immunreaktionen.
- Die Mitglieder im Orchester der Immunzellen kommunizieren über Botenstoffe, vor allem **Zytokine** (Interleukine IL, Interferone IFN; ► **Tab. 1**), Chemokine und viele weitere. Zytokine realisieren auch immunologische Effektorfunktionen (Zelluntergang, Bakterienabtötung, Virusneutralisation). Zytokine werden grob unterteilt in pro-inflammatorische (Entzündung fördernd) und anti-inflammatorische (Entzündung regulierend, Allergien befördernd). Ein dysreguliertes Zuviel an proinflammatorischen Zytokinen kann sich in einem Zytokinsturm mit schweren klinischen Entzündungszeichen manifestieren.
- Regulatorische T-Lymphozyten (**T_{reg} -Zellen**) regulieren Immunreaktionen, verhindern eine überschießende, den Körper schädigende Immunantwort und Autoimmunreaktionen. Im Falle der Tumorabwehr ist ihre Rolle eher ungünstig, weil sie die dafür zuständigen Immunzellen bei deren Arbeit hemmen.

- Das Immunsystem muss einen schwierigen Spagat realisieren: effektive Abwehr von Infektionserregern, Tumorzellen, Fremdmaterial bei Tolerierung der körpereigenen Strukturen, die doch häufig den fremden sehr ähnlich sind. Diese **Toleranz** erlernen T-Lymphozyten im Thymus (zentrale Toleranz) oder sie wird durch strenge Überwachung z. B. durch T_{reg} -Zellen (periphere Toleranz) gewährleistet.
- Wenn es zu einer Störung der zentralen oder peripheren Toleranz kommt, kann eine **Autoimmunität** mit einer **Autoimmunerkrankung** die Folge sein, bei der Autoantikörper und autoreaktive T-Lymphozyten körpereigene Strukturen (Organe) angreifen, schädigen und in ihrer Funktionalität beeinträchtigen.
- Immunmodulation und Immunsuppression** sind therapeutischer Alltag, auch in der Dermatologie. Dutzende monoklonale Antikörper (mAk) und zahlreiche niedrigmolekulare Substanzen hemmen Zytokine, deren Rezeptoren, Signaltransduktion, Adhäsionsmoleküle u.v. a.m. und helfen damit, die Immunantwort therapeutisch zu nutzen.
- Die Immunologie ist auch in der **Diagnostik** allgegenwärtig, basierend auf der Ak-Ag-Reaktion: Immunfluoreszenz, Erregernachweis, Immunitätsnachweis, Nachweis spezifischer Proteine, Cytokine etc. Die Techniken werden ergänzt durch moderne molekularbiologische Diagnostik.

Woran wird geforscht?

Wir geben nur eine von vielen möglichen Antworten, basierend auf drei Jahrgängen der Zeitschrift *Nature Immunology Reviews* (Springer Nature Limited), ergänzt durch weitere fokussierte Literaturrecherchen (► **Tab. 2**).

Wir versuchen im Folgenden, einige Forschungsschwerpunkte etwas detaillierter darzustellen und, wo möglich, auf einen potenziellen Beitrag für Pathogeneseverständnis, Diagnostik und Therapie in der Dermatologie hinzuweisen.

Innates Immunsystem

In den letzten 10 Jahren gab es eine Explosion wissenschaftlicher Erkenntnisse über das innate Immunsystem. In funktioneller Hinsicht spiegelt das innate Immunsystem das adaptive mit zytotoxischer $CD8^+$ - und $CD4^+$ -Helfer-Aktivität. Anders als das adaptive Immunsystem (erworbene Immunität) können die Zellen des innaten Immunsystems (die ILC Familie: *innate lymphoid cells*) bereits während der Fetalperiode lymphoide und Barriere-Gewebe besiedeln. Sie machen keine Affinitätsreifung durch somatische Hypermutation durch und haben keinen Ag-spezifischen Rezeptor (z. B. keine TCR – *T cell receptor*). Während des gesamten Lebens stehen innates und adaptives Immunsystem in engem Austausch. Die ILCs können adaptive Immunmechanismen regulieren, aktivieren oder hemmen. Sie tragen also zur Infektabwehr ebenso bei wie potenziell zur Entstehung einer Autoimmunerkrankung [14]. Auch wenn das innate Immunsystem keine Ag-Rezeptoren im klassischen Sinne hat, gibt es komplexe Signalweiterleitungssysteme, die ein schnelles Hochfahren der Abwehr etwa im Falle einer Infektion ermöglichen. Diese Mechanismen werden durch Prozesse der

► **Tab. 1** Die wichtigsten Zytokine des menschlichen Immunsystems auf einen Blick (modifiziert nach [2]).

Zytokin	Produzentenzellen (Immunsystem)	Targetzellen (Immunsystem)	Bemerkung aus dermatologischer Sicht
IL-1beta	Monozyten, Epithelzellen	Makrophagen	Proinflammatorisches Zytokin
IL-2	CD4 ⁺ T-Lymphozyten, NK	T _{reg} Zellen	das „T-Zell-Zytokin“
IL-4	T Lymphozyten, NK, T _H 2 Lymphozyten, Mastzellen	B Lymphozyten, T Lymphozyten, Makrophagen	Wichtige Rolle bei atopischen Erkrankungen, spezifisch blockiert von Dupilumab (Rezeptor)
IL-5	T _H 2 Lymphozyten, Mastzellen, Eosinophile, NK	B Lymphozyten, Eosinophile	Wichtige Rolle beim allergischen Asthma, blockiert von Reslizumab, Mepolizumab, Benralizumab
IL-6	T Lymphozyten, Makrophagen, Fibroblasten, EC	B Lymphozyten, T Lymphozyten, Thymozyten	Proinflammatorisches Zytokin, therapeutisch blockiert bei RA: Tocilizumab, Sarilumab; JAK-Inhibitoren – Einsatz beim COVID-19-Zytokin-sturm
IL-8	Monozyten, T Lymphozyten, Neutrophile, Fibroblasten, EC	Neutrophile	Rolle in der Pathogenese der Psoriasis
IL-9	Mastzellen, T _H 2, T _H 9, T _H 17 Lymphozyten	T und B Lymphozyten, Mastzellen, APC	T _H 9 Zellen: Kandidaten für therapeutischen Zelltransfer
IL-10	T _H 2 Lymphozyten, APC, Makrophagen, B Lymphozyten	T Lymphozyten, Makrophagen	
IL-13	T _H 2 Lymphozyten	B Lymphozyten, Eosinophile, Fibroblasten, Mastzellen, Makrophagen	Wichtige Rolle bei atopischen Erkrankungen, spezifisch blockiert von Dupilumab (Rezeptor) und Tralokinumab
IL-15	APC, Monozyten, EC	T Lymphozyten, NK	
IL-17	T _H 17 Lymphozyten, NK	Fibroblasten, EC, Keratinozyten, Makrophagen, APC	Wichtige Rolle in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen, Psoriasis, therapeutische Blockade mit Bimekizumab, Brodalumab (Rezeptor), Ixekizumab, Sekukinumab
IL-23	APC, Makrophagen, B Lymphozyten, EC	T _H 17 Lymphozyten, T _H 1 Lymphozyten	Pathogenese der Psoriasis, therapeutisch blockiert von Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab; Ustekinumab (Inhibitor IL12/23)
TNF α	T und B Lymphozyten, NK, Makrophagen	T und B Lymphozyten; EC	Proinflammatorisches Zytokin, Psoriasis, Psoriasisarthritis, therapeutisch blockiert: Adalimumab, Infliximab, Etanercept (und Biosimilars), Certolizumab pegol (Zulassung Psoriasisstherapie in der Schwangerschaft)
TGF β	T Lymphozyten, Makrophagen	T Lymphozyten	Therapeutische Blockade in der Onkologie

APC Antigen-präsentierende Zellen; EC Epithelzellen; IL Interleukin; NK Natürliche Killerzelle; TGF *Transforming Growth Factor*; T_H2 „Gamma-Delta“ T-Lymphozyten haben einen speziellen Antigenrezeptor, mehr im Gewebe als im Blut „zu Hause“, Funktionen des innat und des adaptiven Immunstems; TNF α Tumor-Nekrose-Faktor alpha.

epigenetischen Regulation gesteuert. Darunter versteht man die „Änderung eines Phänotyps ohne Änderung des Genotyps“. Es handelt sich um Modifikationen in der Struktur des Chromatins der Immunzellen, ohne dass die Gensequenz geändert würde (wie das bei Mutationen der Fall ist). Diese Mechanismen sorgen für sehr dynamische Chromatinveränderungen und ermöglichen damit sehr schnelle Immunantworten [15]. Die Zellen des adaptiven Immunsystems hingegen verfügen über die Möglichkeit der Veränderungen ihrer Antigenrezeptoren auf der Basis von Genrekombination („Zusammenschweißen“ verschiedener Genabschnitte) und der klonalen Zell-Expansion nach Affinitätsreifung der Rezeptoren durch somatische Hypermutation. Die molekularbiologischen Detektionsmethoden für

solche Prozesse sind in den letzten Jahren immer genauer geworden [16].

Mikrobiota

Es existieren zwei Strategien in der Erforschung der Wechselwirkung von Mikrobiota und Immunsystem: a) Analyse des Phänotyps des lokalen Immunsystems (Aktivierungsstatus, Zusammensetzung) und Suche nach den Bestandteilen der Bakterienstämme, die diese beeinflussen können (Gnotobiota-Modelle in Mäusen); b) Analyse von Produkten der Mikrobiota und deren Einfluss auf das Immunsystem [17]. Der Einfluss der Mikrobiota-Produkte auf die Induktion von T_{reg} Lymphozyten, T_H17 Zel-

► **Tab. 2** Trends in der immunologischen Forschung.

Forschungsgebiet	Hauptthemen	Übersichten
CAR-T Zell-Therapie	<i>CAR</i> – <i>Chimeric Antigen Receptor</i> : Antigenerkennungsstruktur (z. B. Teile eines Antikörpers) wird gentechnisch mit den Signalmolekülen in T-Lymphozyten des Patienten kombiniert. Die modifizierten T-Lymphozyten können, zurück im Patientenorganismus, Tumorzellen erkennen und vernichten. Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel: in EU zugelassene Therapien gegen Leukämien/Lymphome	[3]
Schleimhautimmunologie	Neuronale, chemosensorische und neuroendokrine Zellelemente in der Schleimhaut erkennen mikrobielle Metaboliten und regulieren vor Ort Mechanismen der T2-Schleimhaut-Immunität Mikrobiota beeinflusst Immunreaktionen des Organismus.	[4]
Vakzine	„Reverse Vaccinology 2.0“ am Beispiel der Entwicklung von Impfstoffen gegen HIV: Immunogene (Ag-Epitope) werden konstruiert auf der Basis von deren Erkennung durch natürlicherweise vorhandene Antikörperspezifitäten.	[5]
Neuroimmunologie	Die Mikroglia spielt eine entscheidende Rolle in der Entstehung von neurodegenerativen Erkrankungen.	[6]
Innates Immunsystem und Entzündung	Das innate Immunsystem hat keine Antigenrezeptoren. <i>Pattern recognition receptors (PRRs)</i> – „Muster-Erkennungs-Rezeptoren“ erkennen <i>Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)</i> – „Pathogen-assoziierte molekulare Muster“ auf fremden Eindringlingen.	[7]
Immunmetabolismus	Interaktionen des metabolischen Systems eines Organismus mit Bestandteilen des Immunsystems. Vaskuläres Fettgewebe (<i>VAT Vascular adipose tissue</i>) interagiert mit regulatorischen T-Lymphozyten. Adipositas kann Tumorgenese fördern. Zellmetabolismus in Makrophagen und Immunabwehr. Diät, Zellmetabolismus, Immunabwehr gegen Tumoren.	[8, 9, 10]
B-Lymphozyten	Zellmetabolismus ist Bestandteil der Aktivierungssysteme von B-Lymphozyten. Zellfrequenz, Antigen-Affinität und Antigen-Avidität sind Variablen der Regulation einer Immunantwort. Die Funktion von B-Lymphozyten und Plasmazellen geht weit über die Bildung und Sekretion von Antikörpern hinaus: Zytokinsekretion, Antigenpräsentation.	[11]
Ontogenese des Immunsystems (Systemimmunologie)	In den ersten Wochen des Lebens erfolgen große Veränderungen im Immunsystem. Diese folgen einem strikten Programm unter Einfluss der Umwelt. Das genetische Programm in den Immunzellen zur Abwehr typischer Antigene unterscheidet sich in Abhängigkeit vom Alter. Chromatinveränderungen in den Immunzellen mit zunehmendem Alter des Individuums.	[12]
SARS-CoV-2 und COVID-19	Ein Überblick über die umfassenden immunologischen Forschungsarbeiten in chronologischer Reihenfolge im Jahr 2020/21 wird in ► Tab. 3 dargestellt.	[13]

len und T_H1 -Lymphozyten sowie die Modulation von B-Lymphozyten und NK-Zellen wurde gezeigt. Das wachsende Verständnis der Rolle der Darmmikrobiota auf das Immunsystem wird zur Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten führen. Dabei wird die „Microbota precision medicine“ eine große Rolle spielen, um die großen interindividuellen Unterschiede zu berücksichtigen. Die Auseinandersetzung des menschlichen Organismus mit der Mikrobiota zu einem sehr frühen Zeitpunkt (Säuglingsalter) hat eine große Bedeutung für die Generierung von Toleranzfaktoren gegen Allergene und damit für die Prävention unerwünschter Entzündungsprozesse. Dieses immunologische Programm wird durch Entwicklungen in der Umwelt (*Environment*) und im *Life Style* massiv beeinträchtigt. Der bewusste Ein-

satz von Mikrobiota für die Allergieprävention wird intensiv erforscht [18].

Neue therapeutische Instrumente und Strategien

Neue Ansätze der Systembiologie und -immunologie unterstreichen die ungeheure Vielfalt der Zytokine und deren pleiotrope Wirkungsweise im Immunsystem in Abhängigkeit von deren Konzentration in verschiedenen Immunkompartimenten [2]. Regulatorische T-Lymphozyten spielen eine mannigfaltige Rolle im menschlichen Immunsystem. Einerseits unterstützen sie die periphere Toleranz durch die Hemmung autoreaktiver T-Lymphozyten, die der Kontrolle des Thymus „entkommen“

► **Tab.3** Immunologische Forschung als Beitrag zur Pandemiebekämpfung.

Wann?	Immunologisch-virologische Erkenntnisse zur Infektion mit SARS-CoV-2 und zur Immunpathogenese der COVID-Erkrankung	Erkenntnisse zu Nachweistechiken und Immuntherapie der SARS-CoV-2-Infektion
Januar 2020	<ul style="list-style-type: none"> Veröffentlichung des Coronavirusgenoms Erste Isolate von SARS-CoV-2-Patientenbiopsaten 	
Februar 2020	<ul style="list-style-type: none"> Erster Beweis für die Mensch-zu-Mensch-Transmission von SARS-CoV-2 mit asymptomatischer und präsymptomatischer Phase ACE-2 – Eintrittspforte für SARS-CoV-2 	<ul style="list-style-type: none"> Entwicklung von Antigen- und Antikörper-Tests Erste PCR-Testentwicklung
März 2020	<ul style="list-style-type: none"> WHO erklärt COVID-19 zur Pandemie 	<ul style="list-style-type: none"> Start der ersten Phase-I-Studie mit mRNA-Impfstoff Nachweis der neutralisierenden Kapazität von anti-Spike-Protein-Antikörpern in Seren von Rekonvaleszenten
April 2020	<ul style="list-style-type: none"> Zytokinsturm bei Patienten mit schweren COVID-19-Verläufen 	<ul style="list-style-type: none"> Erste Versuche zum Einsatz von verfügbaren anti-IL-6- und TNF α- mAk
Mai 2020	<ul style="list-style-type: none"> (Autoimmun-) Vaskulitis als Komplikation der COVID-19-Erkrankung Nachweis von kreuzreagierenden T-Lymphozyten Immunisierung von Primaten mit SARS-CoV-2 – Protein führt zur Bildung neutralisierender Antikörper Beschreibung von COVID-19 bei Kindern als Multiorgan-system-Erkrankung 	
Juni 2020		<ul style="list-style-type: none"> Einsatz von mAk gegen SARS-CoV-2 (Passive Immunisierung)
Juli 2020	<ul style="list-style-type: none"> Ak-Spiegel gegen SARS-CoV-2 in Rekonvaleszenten persistiert über Monate 	<ul style="list-style-type: none"> Veröffentlichung hoher Effektivität eines Vakzins auf der Basis von inaktiviertem SARS-CoV-2-Vollvirus
August 2020		<ul style="list-style-type: none"> Erster Nachweis neutralisierender Antikörper als Schutz vor SARS-CoV-2-Infektion im Menschen
Oktober 2020	<ul style="list-style-type: none"> Erhöhte Autoantikörper-Spiegel in erwachsenen COVID-19-Patienten 	
November 2020	<ul style="list-style-type: none"> Beschreibung erster Virusvarianten 	<ul style="list-style-type: none"> Pressemitteilung zur 94%-igen Effektivität eines mRNA-Impfstoffes Zulassung von mAb gegen SARS-CoV-2 zur Therapie bei COVID-19 in den USA
Dezember 2020		<ul style="list-style-type: none"> Zulassung für zwei mRNA-Impfstoffe und einen DNA-Vektorimpfstoff zur Vakzinierung gegen SARS-CoV-2
Januar 2021		<ul style="list-style-type: none"> Zulassung eines DNA-Vektorimpfstoffes mit (zunächst) einmaliger Applikation Veröffentlichung der 89%igen Effektivität eines SARS-CoV-2-Vakzins auf der Basis rekombinanter Virusproteine
März 2021	<ul style="list-style-type: none"> Immunologische Charakterisierung von Alters-bezogenen Risikogruppen für eine SARS-CoV-2-Infektion 	
Juni 2021	<ul style="list-style-type: none"> Erste Studienergebnisse zum Schutz vor Infektion nach SARS-CoV-2-Impfung und zur Rate der Re-Infektion Immunologischer Schutz nach der Infektion oder Impfung vergleichbar 	
November 2021	<ul style="list-style-type: none"> Nachweis der Omikron-Variante des SARS-CoV-2 	
Dezember 2021		<ul style="list-style-type: none"> Zulassung eines Impfstoffes auf der Basis von rekombinanten Proteinen
Januar 2022	<ul style="list-style-type: none"> Immunologischer Schutz bei Genesenen und Geimpften gegen Omikron-Variante ist robust basierend auf neutralisierenden Ak, nicht neutralisierenden Ak, T-Zell-Abwehr und innatem Immunsystem 	

► Tab. 3 (Fortsetzung)

Wann?	Immunologisch-virologische Erkenntnisse zur Infektion mit SARS-CoV-2 und zur Immunpathogenese der COVID-Erkrankung	Erkenntnisse zu Nachweistechniken und Immuntherapie der SARS-CoV-2-Infektion
Februar 2022	<ul style="list-style-type: none"> Omikron-Variante von SARS-CoV-2 verursacht bei Infektion einen milderen Krankheitsverlauf basierend auf Virusmodifikation und wachsender Immunität (Infektion, Impfung) der menschlichen Population 	

sind. Andererseits hemmen sie die zelluläre anti-Tumor-Abwehr. Insofern sind Untersuchungen von Bedeutung, die regulatorische T-Lymphozyten *in vitro* zu generieren und zu vermehren oder den T-Zellrezeptor zu verändern, um durch Zelltransfer Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1, Systemischen Lupus Erythematodes oder Multiple Sklerose zu therapieren [19]. Auch für die T_H9-Lymphozyten (benannt nach dem hauptsächlich produzierten Zytokin IL-9) sind solche Forschungen beschrieben. T_H9-Lymphozyten gehören funktionell zu den T_H2 Zellen, welche an allergischen Reaktionen beteiligt sind. Anders als andere Vertreter dieser Gruppe produzieren sie wenig IL-4, IL-5 oder IL-13 und haben andererseits das Potenzial, gegen Tumorzellen (Melanomzellen) aktiv zu werden [20]. In den letzten 45 Jahren hat die Therapie immunbedingter entzündlicher Systemerkrankungen, darunter Psoriasis und Atopische Dermatitis, tiefgreifende Änderungen erfahren, die auf Erkenntnissen immunologischer Forschung beruhen. Standen 1975 noch Gold und Sulfasalazin im Vordergrund, kam 1985 Methotrexat hinzu. Ab 1995 begann die Ära der Target-spezifischen Pathogenese-orientierten Therapie, 1998 wurden die TNF α -Inhibitoren, ab 2010 weitere Zytokin- und Zytokinrezeptor-Inhibitoren eingeführt. Seit 2015 erweitern JAK-Inhibitoren das therapeutischen Arsenal. Zukünftige Entwicklungen werden neue Target-Moleküle (JAK) und Target-Zellen (Fibroblasten) hervorbringen. Neue therapeutische Strategien werden versuchen, dem großen Ziel der Wiederherstellung des Immungleichgewichtes (Homeostasis) näher zu kommen, sei es durch Manipulation an und mit regulatorischen T-Lymphozyten oder tolerogenen dendritischen Zellen. Ein anderer Ansatz könnte die Generierung von CAR-(Chimeric Antigen Receptor) T-Lymphozyten sein, welche die Autoantikörper-produzierenden B-Lymphozyten direkt eliminieren [21].

Vakzinforschung

Mit dem Dengue-Virus (einem Flavivirus) infizieren sich weltweit etwa 390 Millionen Menschen pro Jahr, 96 Millionen erkranken am Dengue-Fieber, 5% davon schwer mit hoher Belastung für die lokalen Gesundheitssysteme. Der enorme Zuwachs an Wissen über die Immunregulation der Abwehr von 4 Denguevirus-Isotypen im Rahmen einer Primär- und einer Sekundär- oder Tertiärfektion hat viel zur Impfstoffentwicklung beigetragen. So kann eine Immunreaktion gegen den einen Serotypus zur Bildung von sog. *Enhancement Antibodies* (Verstärkerantikörpern) führen, die im Falle einer Zweitinfektion mit einem anderen Denguevirus-Serotyp zur nicht-neutralisieren-

den Blockierung wichtiger immunogener Antigenstrukturen und damit zu einer insuffizienten Immunreaktion führen [22]. Diese Erkenntnisse waren auch von Bedeutung für die Impfstoffentwicklung gegen SARS-CoV-2 (siehe unten). Bei der Abwehr von Malaria-Erregern spielen T-Lymphozyten eine große Rolle, die zunehmend besser verstanden wird. Dies gab der Vakzinforschung einen enormen Schub, der auch dringend notwendig ist bei einer Infektionserkrankung mit einer Inzidenz von 200 Millionen und 450 000 Toten jährlich [23]. Die Reifung einer B-Zell-Antwort gegen Bestandteile von *Plasmodium falciparum* wird immer besser verstanden und u. a. für die Entwicklung von mAk genutzt [24]. In der Erforschung neuer Vakzine gegen Viren, die über Schleimhäute der Atemwege versuchen, in den menschlichen Organismus einzudringen, wird es von großer Bedeutung sein, wie man durch Vakzinierung eine suffiziente Ak-Abwehr vor Ort, also in den Schleimhäuten, zum Beispiel durch dimeres IgA induziert bekommt. Denn dies würde ja „Virusneutralisation vor Ort“ bedeuten [25].

Systembiologische Ansätze zeigen deutliche Unterschiede in der Immunreaktion auf Vakzine von Populationen in sog. *High Income Countries* im Vergleich zu den *Low bis Middle Income Countries*, aber auch zwischen „Jung und Alt“. Ein Faktor, der dazu beitragen könnte ist das Mikrobiom, vor allem jenes im Darm [26], welches vor allem hinsichtlich Diversität zwischen den genannten Bevölkerungsgruppen dramatische Unterschiede aufweist. Die Autoren dieser Übersichtsarbeit sehen die Wirkung des Mikrobioms auf den Impferfolg in folgenden 4 Mechanismen begründet: (a) Das Mikrobiom stellt eine Art „natürliches Adjuvans“ bereit. Bakterielle Antigene können vor allem das innate Immunsystem über entsprechende Rezeptoren (PRR – *pattern recognition receptors*) stimulieren. (b) Das Mikrobiom beeinflusst die Differenzierung von Antigen-präsentierenden Zellen, von denen ja letztendlich der Impferfolg ganz entscheidend abhängt. (c) Das Mikrobiom reguliert über Metaboliten (z. B. kurzkettige Fettsäuren) immunologische Abwehrmechanismen. (d) Das nahezu unendlich vielfältige Mikrobiom stellt eine ungeheure Antigenvielfalt dar. Darunter könnten kreuzreaktive Antigene sein, die die Immunogenität des Vakzins im Körper verstärken (oder vermindern) könnten. Ob man eines Tages durch Modulation des Mikrobioms oder Anpassung von Vakzinen an das individuelle Mikrobiom eine Steigerung der Immunogenität wird erzielen können, bleibt natürlich derzeit eine Hypothese. Für die klinische Entwicklung jedoch heißt es schon heute, die Unterschiedlichkeit der oben genannten Populationen im Studiendesign zu berücksichtigen.

► **Tab. 4** Was wir über die immunologischen Unterschiede asymptomatischer und symptomatischer Verläufe von SARS-CoV-2-Infektionen wissen und was nicht (modifiziert nach [29]).

Immunologie von SARS-CoV-2 und COVID-19: was haben wir immunologisch gelernt?	Was haben wir bisher aus immunologischer Sicht nicht verstanden?
Innates und adaptives Immunsystem formieren eine immunologische Abwehr beim Erstkontakt mit SARS-CoV-2. Unterschiedliche Verläufe (symptomatisch/asymptomatisch) sind zu beobachten.	Hängt der klinische Verlauf (symptomatisch/asymptomatisch) von Virusvarianten (Mutationen) ab?
Eine eher mäßige, regulierte T-Zell-Antwort und hochtitrig neutralisierende Antikörper bedeuten eine gute Prognose.	Sind Breakthrough- („Durchbruch“-) Infektionen bei Vakzinieren eher symptomatisch oder asymptomatisch?
„Volles Hochfahren“ des adaptiven und innaten Immunsystems bedeutet eher eine schlechte Prognose, auch wegen überschießender Zytokinproduktion.	Führt eine Reinfektion bei Genesenen (selbe Virusvariante oder andere) zu eher asymptomatischen Verläufen?
Verspätete Serokonversion, dann aber hochtitrige neutralisierende Antikörper können eine ungünstige Prognose bedeuten.	Auch Patienten mit asymptomatischen Verläufen haben ein Risiko, an Long-COVID zu erkranken, was sind die Pathomechanismen?

Die Frage ist berechtigt, warum die Entwicklung von Vakzinen gegen SARS-CoV-2 verhältnismäßig schnell vorstatten ging, während die Welt bis heute auf einen wirksamen Impfstoff gegen HIV (isoliert im Jahre 1983) wartet. Beides sind *positive-sense* Einzelstrang-RNA-Viren. Der Hauptunterschied jedoch besteht darin, dass Coronaviren ausgesprochen langsam mutieren und nicht ins Genom integriert werden. Der Körper kann sich also auf sein Immunsystem im Fall einer Zweitexposition „verlassen“, in den meisten Fällen wird das Virus beseitigt. Nicht so bei HIV, das innerhalb 72 Stunden in das Wirtsgenom eingebaut wird, was zu einer irreversiblen Infektion führt. Schlussfolgernd muss ein potenzielles HIV-Vakzin sehr hohe und dauerhaft hohe Serumspiegel an neutralisierenden Antikörpern erzeugen. Von 7 entsprechenden klinischen Studien schlugen bisher 6 fehl, die 7. ergab eine minimale Schutzreaktion. Die Forschungsarbeiten an einem HIV-Impfstoff gehen weiter, möglicherweise motiviert durch die erfolgreichen Entwicklungen im Falle SARS-CoV-2 [27].

Beitrag der immunologischen Forschung zur Pandemiebekämpfung

Wir fassen die wesentlichen Erkenntnisse immunologischer Forschung zur Corona-Pandemie chronologisch zusammen (► **Tab. 3**; modifiziert und ergänzt [13]).

Die Ursache der schweren COVID-19-Verläufe liegt zumindest zu einem Teil in einer massiven Immundysregulation begründet. Dies wird in einer aktuellen Übersichtsarbeit schon im Titel illustriert „... - are we our own worst enemy?“ [28]. Sind wir (also unser Immunsystem) demnach selbst unser schlimmster Feind im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion? Manche der bei weitem noch nicht aufgeklärten Immunpathomechanismen erinnern an Autoinflammationserkrankungen (Zytokinmuster) oder das Immunversagen bei einer Sepsis (Monozyteninhibition). Es sind offensichtlich immer zwei Seiten der Immunpathogenese schwerer COVID-19-Verläufe. Einerseits kommt es zu einer massiven Dysregulation des Interferonsystems, andererseits können SARS-CoV-2-Virusproteine mit Interferonmolekülen interagieren. Einerseits kommt es zu einer massiven Ver-

stärkung der Produktion pro-inflammatorischer Zytokine (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF α), andererseits können Virusproteine das intrazelluläre Inflammasom aktivieren (ein Multiproteinkomplex in der Zelle, dessen Aktivierung die Entzündungskaskade in Gang setzt). Nicht zuletzt sorgt eine überschießende Aktivierung des Komplementsystems für die bekannten Symptome der Endothelitis und Thrombosis. Wäre es nicht so ernst, könnte man die COVID-19-Erkrankung als ein „ideales Modell“ einer gestörten Homeostasis zwischen Immunabwehr und Autoimmunaggression auffassen.

Ein wichtiger Forschungsschwerpunkt ist die Frage nach immunologischen Unterschieden bei symptomatischen und asymptomatischen Verläufen [29]. Wir haben versucht, den aktuellen Kenntnisstand in ► **Tab. 4** zusammenzufassen und dem gegenüberzustellen, was wir (noch) nicht wissen. Das Verständnis der Immunmechanismen im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zur -impfung könnte von großer Bedeutung für die Vakzinentwicklung heute und in Zukunft sein. Die Forschung dazu erreicht unter dem enormen gesellschaftlichen Druck der Pandemie eine ungeahnte Intensität. Es sind eben nicht nur neutralisierende Antikörper, die bei der Virusabwehr eine Rolle spielen, sondern auch nicht-neutralisierende Antikörper, zytotoxische CD8-Lymphozyten oder das innate Immunsystem [30].

Mit zunehmender Vakzinierungsrate stellen sich entsprechend neue immunologische Fragen. Hier seien vor allem die sog. Durchbruchinfektionen (*Breakthrough Infections*) und deren Bedeutung genannt [31]. Was so spektakulär klingt und medientechnisch von großem Aufmerksamkeitspotenzial ist, ist ein völlig normaler Vorgang. Kein Impfstoff, nicht einmal der (Lebend-) Impfstoff gegen Gelbfieber, ist perfekt, im Sinne der Induktion einer 100%-igen sterilisierenden Immunität. Reinfektionen mit SARS-CoV-2 sind, trotz exzellenter Studiendaten zur Wirksamkeit, in einem bestimmten Prozentsatz der Geimpften (etwa 10%) immer möglich. Man bezeichnet die Effektivität eines Vakzins als die Reduktion der Wahrscheinlichkeit, dass beim Geimpften nach Viruskontakt (Infizierte Person) eine Reinfektion auftritt. Und die ist eben nicht 100%. Leider verfügt man nicht über Parameter, die objektivierbar die Wahr-

scheinlichkeit einer Reinfektion darstellen lassen. Die in den Medien ebenfalls breit diskutierte sinkende Konzentration von anti-SARS-CoV-2-Antikörpern („Die Immunität lässt nach!“) ist immunologisch erklärbar. Nach Kontakt mit dem Ag (hier: SARS-CoV-2-Impfstoff) produzieren zunächst kurzlebige Plasmablasten die induzierten Ak. Dies übernehmen nach einigen Wochen die Plasmazellen, die eine längere Zeit lang einen (nach und nach geringer werdenden) Antikörperspiegel vorhalten. In den Lymphknoten befinden sich die Gedächtnis-B-Lymphozyten. Die produzieren aber keine Ak. Sie „warten“ auf Ag-Re-Kontakt und reifen dann rasch zu Plasmablasten und Plasmazellen. Ein „Nachlassen der Immunität“ zu messen, hieße also, den Spiegel neutralisierender Antikörper und das immunologische Gedächtnis zu messen, beides ist im Routinelabor gegenwärtig nicht umsetzbar [32]. Ein weiteres Problem für Studien zum Nachweis einer Reinfektion vor allem bei asymptomatischen Probanden ist es, Virus-induzierte und Vakzin-induzierte Ak „auseinanderzuhalten“. Es sind also sehr viele Fragen zu klären, um nur einige aufzuführen: Wie viele Durchbruch-Infektionen gibt es? Wovon hängen die ab (Alter, Vakzine, Zeit nach Impfung, Risikogruppen)? Wie schwer verlaufen die Krankheitsbilder nach Reinfektion trotz Impfung? Wie hoch ist die Viruslast bei Reinfektion, reicht sie aus für die Weitergabe von Virus, also für die Infektion anderer (Ungeimpfter und/oder Geimpfter)? Wie hoch, und das ist ja die entscheidende gesellschaftliche Frage, ist die Belastung des Gesundheitswesens durch schwere Verläufe (Kliniken), mittelschwere bis leichte Verläufe (Praxen) in Folge Reinfektion, ganz zu schweigen vom enormen Testaufwand, der damit verbunden ist.

Die Induktion einer suffizienten Immunantwort gegen SARS-CoV-2 nach mRNA-Vakzinierung im Vergleich zur Virusinfektion wurde inzwischen intensiv untersucht. B-Lymphozyten spielen dabei eine bedeutende Rolle. Sie reifen nach Antigenkontakt in den Keimzentren der Lymphknoten (und anderer immunkompetenter Organe) mit T-Lymphozytenhilfe und produzieren über die Zeit immer besser bindende Ak, beschrieben mit dem Wort Affinitätsreifung. Zu jedem Zeitpunkt dieser Reifung können aus den Memory B-Lymphozyten die Plasmazellen entstehen. Diese produzieren auf lange Zeit „ihren“ Antikörper, reifen aber nicht weiter. Man hat solche Keimzentrumsreaktionen noch 11 Monate nach SARS-CoV-2-Impfung mit mRNA-Impfstoffen und 12 Monate nach Infektion vergleichbar festgestellt [25]. Zukünftige Vakzinforschung wird darauf ausgerichtet sein, die Keimzentrumsreaktion zu verstärken, bzw. sie mittels Surrogate-Parametern irgendwie zu messen (Patienten mit schweren COVID-19-Verläufen scheinen keine oder eine reduzierte Keimzentrumsreaktion auszubilden), denn eine Ultraschall-gestützte Feinnadelpunktion axialer Lymphknoten mit anschließender molekularbiologischer Analyse auf Einzel-Zell-Niveau dürfte für die Praxisumsetzung nicht taugen [25]. Für die Praxis lässt sich ableiten, dass der serologische Nachweis von Ak gegen SARS-CoV-2 eben nur das ist, was er ist: die Dokumentation eines stattgefundenen oder nicht stattgefundenen Kontaktes mit Virusantigen. Seine Höhe jedoch sagt nichts aus über die Effizienz der antiviralen B-Zell-Antwort, schon gar nicht für den individuellen Patienten.

Immunologie und Haut

Die Haut als Barriereorgan des Körpers ist besiedelt von zahlreichen Immunzellen. Im Falle des Eindringens pathogener Mikroorganismen bedarf es einer schnellen Verfügbarkeit von Gedächtnis-T-Lymphozyten zur peripheren Immunabwehr gegen die Infektion. Diese (zumeist CD8⁺) Memory T-Lymphozyten wandern aus den naheliegenden Lymphknoten via Blutgefäße in die Haut ein und ein Teil von ihnen kann nach getaner Arbeit auch wieder dorthin zurück gelangen. Man nennt sie daher zirkulierende T-Gedächtnis-Zellen (T_{CM} circulation T memory cells). Jedoch existieren in der Haut eine Vielzahl sessiler T-Lymphozyten (*Skin homing T cells*), zu denen T_{RM} (Gewebe-ständige Memory T Lymphozyten; Tissue-resident memory T cells) gehören. Nach einer Virusinfektion wuchs die Zahl und Heterogenität der Haut-ständigen T-Lymphozyten an, auch CD4⁺ Zellen wurden beobachtet, die häufig die Funktion von regulatorischen T_{reg} Zellen ausführten. Diese Zellpopulationen stehen in enger Interaktion mit der Haut-Mikrobiota. Eine Dysregulation dieser Haut-ständigen T_{RM} Zellen trägt zur Pathogenese von Immundermatosen, wie Psoriasis, Atopischer Dermatitis, Alopecia areata oder Vitiligo bei [33].

Auf ein weiteres Forschungsgebiet sei an dieser Stelle verwiesen, wenn auch die Inhalte für die Dermatologie noch von sehr vorläufiger Bedeutung sind. Wohl jeder Arzt, der mit Biologika therapiert, hat sich schon einmal gefragt, wie lange denn eine solche Therapie laufen soll. Umso mehr als selbst die allerneuesten, hoch wirksamen Therapien ja „nur“ einen Pathogenesefaktor hemmen und daher nicht wirklich heilen. Vielleicht kommen wir hier ein Stückchen weiter durch die Erforschung des Phänomens der *T cell exhaustion* (Ermüdung der T-Lymphozyten). Diese wurde beobachtet, wenn T-Lymphozyten dauerhaft eine Antigen-Stimulation ausgesetzt sind. Wobei diskutiert wird, ob es sich um ein wirkliches Abschalten von Effektorfunktionen oder lediglich deren Unterdrückung, zum Beispiel durch epigenetische Mechanismen handelt [34]. Übertragen auf die chronischen Autoimmun- und allergischen Erkrankungen könnte das also zu der Hypothese führen, dass die verantwortlichen T-Zell-Klone durch dauerhaften Autoantigen- oder Allergenkontakt ermüden und die Biologika-Therapie mit Hemmung der Zytokine dann eingestellt werden könnte. Es wird spannend sein, zu beobachten, ob sich Biomarker finden lassen, mit deren Hilfe eine *T cell exhaustion* gemessen werden könnte.

Weltweit ist ein starker Anstieg von allergischen und Autoimmunerkrankungen zu beobachten, der nahezu epidemische Dimensionen erreicht und etwa 1 Mrd. Menschen betrifft [35]. Die „epitheliale Hypothese“ postuliert die Zunahme von Epithelschädigenden Substanzen in der Umwelt in Folge Industrialisierung, Urbanisierung und Lebensstil. Dazu gehören Detergenzien, aus untergehenden Epithelzellen freigesetzte Enzyme, Bleichmittel und andere Irritantien, bakterielle Enzyme von Stämmen, die nicht zu einer gesunden Mikrobiota gehören, Bestandteile von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln, mykotische Proteasen. Pathogenese-Forschungen auf diesem Gebiet sind von enormer gesellschaftlicher und ökonomischer Bedeutung.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Diamanti E, Föhr J, Papageorgiou A et al. Immunologie in der dermatologischen Praxis – wieviel, warum, wann? *Akt Dermatol* 2022; 48: 201–208 doi:10.1055/a-1699-5440
- [2] Altan-Bonnet G, Mukherje R. Cytokine-mediated communication: a quantitative appraisal of immune complexity. *Nature Rev Immunol* 2015; 19: 205–217
- [3] Brown C, Mackall CL. CAR T cells therapy: inroads to response and resistance. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 73–74
- [4] Sonnenberg GF, Artis D. Novel connections and precision approaches. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 75–76 doi:10.1038/s41577-018-0114-3
- [5] Burton DR. Advancing an HIV vaccine; advancing vaccinology. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 77–78 doi:10.1016/j.vaccine.2020.12.085
- [6] Heneka MT. Microglia take centre stage in neurodegenerative disease. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 79–80 doi:10.1038/s41577-018-0112-5
- [7] Kanneganti T-D. The signposts and winding roads to immunity and inflammation. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 81–82 doi:10.1038/s41577-018-0108-1
- [8] Mathis D. Organismal immunometabolism: advances in both directions. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 83–84
- [9] Russel DG, Huang L, VanderVen BC. Immunometabolism at the interface between macrophages and pathogens. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 291–304
- [10] O’Sullivan D, Sanin DE, Pearce EJ et al. Metabolic interventions in the immune response to cancer. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 324–335
- [11] Tarlinton D. B cells still front and centre immunology. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 85–86 doi:10.1038/s41577-018-0107-2
- [12] Brodin P. Systems-level patterns emerge. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 87–88 doi:10.1038/s41577-018-0106-3
- [13] Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nature Rev Immunol* 2021; 21: 245–256
- [14] Sonnenberg GF, Hepworth MR. Functional interactions between innate lymphoid cells and adaptive immunity. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 599–613
- [15] Zhang Q, Xuetao C. Epigenetic regulation of the innate immune response to infection. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 417–432
- [16] Johanson TM, Chan WF, Keenan CR et al. Genome organization in immune cells: unique challenges. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 448–456
- [17] Skelly AN, Sato Y, Kearny S et al. Mining the microbiota for microbial and metabolite-based immunotherapies. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 305–323
- [18] Renz H, Skevaki C. Early life microbial exposures and allergy risks: opportunities for prevention. *Nature Rev Immunol* 2021; 21: 177–191 doi:10.1038/s41577-020-00420-y
- [19] Raffin C, Vo LT, Bluestone JA. Treg cell-based therapies: challenges and perspectives. *Nature Rev Immunol* 2020; 20: 158–172 doi:10.1038/s41577-019-0232-6
- [20] Angkasekwinai P, Dong C. IL-9-producing T cells : potential players in allergy and cancer. *Nature Rev Immunol* 2021; 21: 37–48 doi:10.1038/s41577-020-0396-0
- [21] McInnes IB, Gravalles EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. *Nature Rev Immunol* 2021; 21: 680–686 doi:10.1038/s41577-021-00603-1
- [22] St John AL, Rathore APS. Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 218–230
- [23] Kurup SP, Butler NS, Harty JT. T cell-mediated immunity to malaria. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 457–471 doi:10.1038/s41577-019-0158-z
- [24] Julien J-P, Wardemann H. Antibodies against *Plasmodium falciparum* at the molecular level. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 761–775
- [25] Laidlaw BJ, Ellebedy AH. The germinal centre B cell response to SARS-CoV-2. *Nature Rev Immunol* 2022; 22: 7–18 doi:10.1038/s41577-021-00657-1
- [26] Lynn DJ, Saoirse CB, Lynn MA et al. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nature Rev Immunol* 2022; 22: 33–46
- [27] Haynes BF. SARS-CoV-2 and HIV-1 – a tale of two vaccines. *Nature Rev Immunol* 2021; 21: 543–544 doi:10.1038/s41577-021-00671-3
- [28] Wong L-YR, Perlman S. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses – are we our own worst enemy? *Nature Rev Immunol* 2022; 22: 47–56
- [29] Boyton RJ, Altman DM. The immunology of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: what are the key questions? *Nature Rev Immunol* 2021; 21: 762–768
- [30] Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nature Rev Immunol* 2020; 20: 615–632 doi:10.1038/s41577-020-00434-6
- [31] Lipsitch M, Krammer F, Regev-Yochay G et al. SARS-CoV-2 breakthrough infections in vaccinated individuals: measurement, causes and impact. *Nature Rev Immunol* 2022; 22: 57–65 doi:10.1038/s41577-021-00662-4
- [32] Ho AW, Kupper TS. T cells and the skin: from protective immunity to inflammatory skin disorders. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 490–502
- [33] Cromer D, Juno JA, Khoury D et al. Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of infection. *Nature Rev Immunol* 2021; 21: 395–404
- [34] Blank CU, Haining WN, Held W et al. Defining T cell exhaustion. *Nature Rev Immunol* 2019; 19: 665–674 doi:10.1038/s41577-019-0221-9
- [35] Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other conditions? *Nature Rev Immunol* 2021; 21: 739–752

Die Biologika-Behandlung von Psoriasispatienten stellt Praxen vor organisatorische und betriebswirtschaftliche Herausforderungen.



© helivideo / stock.adobe.com

Therapie chronischer Dermatosen

Einsatz von Biologika in der dermatologischen Praxis

Sigbert Jahn, Evangelia Diamanti, Matthias Herbst – Hautzentrum Dr. Herbst & Kollegen, Darmstadt

Monoklonale Antikörper („-mab“) und Fusionsproteine („-cept“) sind seit Jahren fester Bestandteil der Therapie chronisch entzündlicher Hauterkrankungen. Der durch diese Therapeutika erzielte medizinische Fortschritt bringt jedoch auch betriebswirtschaftliche Herausforderungen mit sich, die eine dermatologische GKV-Praxis meistern muss.

Seit über 15 Jahren werden monoklonale Antikörper (mAK) und Fusionsproteine bereits zur Therapie entzündlicher Dermatosen eingesetzt. Die Therapieprinzipien und Anwendungsgebiete dieser Biologika sind in ►Tab. 1 zusammengefasst. mAK sind hochspezifische Therapeutika, die ihr Targetmolekül selektiv erkennen und dadurch entsprechende Wirkmechanismen (Zelldepletion, Blockade, Rezeptorantagonismus) auslösen. Aus der Bindungsspezifität ergibt sich ein ausgesprochen vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Verhältnis mit einem sehr positiven Sicherheitsprofil, auch in der Langzeitanwendung [1]. Therapeutische mAK sind, insbesondere bei den chronisch entzündlichen Dermatosen mit mittelschwerer bis schwerer Ausprägung, den herkömmlichen kleinemolekularen Arzneimitteln (Methotrexat, Dimethylfumarat, Azathioprin, Cyclosporin) überlegen. Ihre Wirksam-

keit und Sicherheit sind in großen randomisierten, klinischen Studien nachgewiesen.

Management der Therapie

Die Biologika zur Behandlung chronisch entzündlicher Dermatosen sind, neben den dermatoonkologischen Therapien, die teuersten Medikamente im Gebrauch der Dermatologen – mit Jahrestherapiekosten von bis zu 15.000 € pro Patient. Die Arzneimittelbudgetierung geschieht in den meisten KV-Bezirken als Praxisbesonderheit. In Anbetracht der hohen Kosten ist eine sorgfältige Dokumentation von Diagnose, Therapieentscheid und -verlauf anzuraten. Wir haben festgestellt, dass diese Arbeit in der normalen Akutsprechstunde nicht zu leisten ist und haben uns dafür entschieden, eine Spezialsprechstunde Immun-dermatologie zu etablieren [2]. In dieser wurden im Jahre 2020

etwa 160 Patienten mit komplexen immunbedingten Erkrankungen betreut – mit und ohne Biologika-Therapie. Der Aufwand für die Dokumentation beträgt im Rahmen der von uns festgelegten Algorithmen für Diagnostik, Initiierung und Verlauf [2] etwa vier Stunden (Medizinische Fachangestellte und Arzt) im ersten Quartal, gefolgt von einer Stunde ab dem zweiten Quartal, also ein Zeitaufwand von sechs bis sieben Stunden im rollierenden Jahr. Der damit verbundene Personalaufwand wird durch die Fallpauschale-Honorierung in keiner Weise abgedeckt. Durch die Teilnahme an Registern der Fachgesellschaften und nicht interventionellen Studien der Pharmaindustrie konnten die Kosten teilweise kompensiert werden. Dies setzt eine äußerst engagierte Mitwirkung von Medizinischen Fachangestellten (Study Nurses) voraus, die für die Unterstützung der Spezialsprechstunde in dieser Zeit vom übrigen Praxisbetrieb abzukoppeln sind.

Welche Biologika werden eingesetzt?

Wir haben im vergangenen Jahr für die Therapie der schweren Plaque-Psoriasis (Psoriasis Area Severity Index [PASI] > 15, schwere Beteiligung von Nägeln und Kopfhaut) mAK mit den Wirkmechanismen Interleukin(IL)-17- (Ixekizumab, Secukinumab), IL-17-Rezeptor- (Brodalumab) und IL-23-Blockade (Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab) erfolgreich eingesetzt. Alle Antikörper zeichnen sich durch einen schnellen Wirkungseintritt und eine hohe Wirksamkeit aus, auch im weiteren Verlauf. Bei allen Patienten (24/24) wurde innerhalb der ersten vier Wochen der Therapie eine PASI-75-Reduzierung beobachtet, die sich bei den meisten als stabil anhaltend erwies (23/24). In einem Fall wurde wegen eines schweren Rezidivs unter der Therapie von einer IL-17- zu einer IL-23-Blockade gewechselt. Wir haben keine Antwort auf die Frage, welcher Antikörper oder welches Therapieprinzip bei welchem Patienten eingesetzt werden soll [2]. Ob die IL-17-Rezeptorblockade bei chronischen Patienten mit langer Krankheitsgeschichte, wie jüngst beschrieben [3], besser geeignet ist, bleibt abzuwarten. Für Patienten mit Psoriasis-Arthritis und mäßiger Plaque-Psoriasis setzten wir in erster Linie ein Adalimumab-Biosimilar ein, wenn Methotrexat aufgrund ausbleibender Wirksamkeit oder den zu erwartenden Nebenwirkungen nicht infrage kam. Ebenso wurden zwei Patienten mit palmoplantarer Pustulose und begleitender Psoriasis-Arthritis mit Adalimumab-Biosimilars mit zufriedenstellendem Ergebnis behandelt. Der Einsatz von Adalimumab-Biosimilars bei Hidradenitis suppurativa (zwei Patienten) war nicht erfolgreich. Im Rahmen der Spezialsprechstunde Immunodermatologie haben wir insgesamt 35 Patienten mit atopischer Dermatitis mit dem IL-4-/IL-13-rezeptorblockierenden Antikörper Dupilumab erfolgreich behandelt. Die Daten dieser Patientenkohorte werden derzeit retrospektiv ausgewertet und zur Publikation vorbereitet, um einen weiteren Beitrag zur Dokumentation dieses Therapieprinzips unter realen Bedingungen zu leisten [4]. Bei fünf Patientinnen haben wir den Immunglobulin-E(IgE)-Antikörper Omalizumab bei chronisch spontaner Urtikaria eingesetzt und unterschiedliche Ergebnisse erzielt (in drei Fällen gutes Ansprechen, in zwei Fällen geringes).

Dauer der Behandlung

Auf die Frage, wie lange mit Biologika behandelt werden sollte, gibt es bisher keine zufriedenstellende Antwort, obwohl umfangreiche Forschungsarbeiten in Gange sind – speziell zur

T1 Biologika in der Therapie chronisch entzündlicher Hauterkrankungen

Indikation	Therapeutisches Prinzip	Antikörper / Fusionsproteine
Psoriasis vulgaris	TNF- α -Blockade	Adalimumab (inklusive Biosimilars) Etanercept (inklusive Biosimilars) Infliximab (inklusive Biosimilars)
	IL-17-Inhibition	
	Lösliches IL-17	Ixekizumab Secukinumab Brodalumab
	IL-17-Rezeptorblockade	Ustekinumab
	IL-12/23-Inhibition	Guselkumab Risankizumab Tildrakizumab
Psoriasis arthritis	TNF- α -Blockade	Adalimumab (inklusive Biosimilars) Etanercept (inklusive Biosimilars) Infliximab (inklusive Biosimilars)
	IL-17-Inhibition	
	Lösliches IL-17	Ixekizumab Secukinumab Brodalumab
	IL-17-Rezeptorblockade	Guselkumab
Acne inversa (Hidradenitis suppurativa)	TNF- α -Blockade	Adalimumab (inklusive Biosimilars)

IL = Interleukin, TNF = Tumornekrosefaktor

Suche nach Biomarkern für eine erfolgreiche „disease modification“ der Psoriasis [Medizinabteilung Janssen, persönliche Mitteilung]. Auch mit Biologika als modernen Therapeutika behandeln wir wohl trotzdem nur ein Symptom (vermehrte lokale Zytokinproduktion, gestörtes Zytokingleichgewicht) – wenn auch sehr spezifisch. Wir haben in den wenigen Fällen, in denen eine Therapie etwa auf Wunsch eines Patienten oder aufgrund eines längeren Auslandsaufenthalts beendet wurde, schnelle und zum Teil schwere Rezidive innerhalb weniger als vier Monaten beobachtet, sowohl mit der IL-17-Blockade bei Psoriasis (3/3) als auch mit der IL-4-/IL-13-Rezeptorblockade bei atopischer Dermatitis (3/3) und der IgE-Blockade bei chronisch spontaner Urtikaria (4/5). Unsere über 80 Patienten, die mit Biologika therapiert werden, erweisen sich als sehr diszipliniert und adhären bezüglich der Einhaltung der therapeutischen Vorgaben. Diese wird unterstützt durch die überwiegend hervorragende Wirksamkeit. In nur zwei Fällen haben sich Patienten (beide mit Psoriasis, etwa drei Monate erfolgreich mit Biologika therapiert) trotz intensiver Nachfrage nicht wieder in der Sprechstunde vorgestellt.

Für uns ergibt sich aus der hohen Anzahl erfolgreich behandelter Patienten ein echtes organisatorisches Problem, da unsere Ressourcen limitiert sind: Wenn von den derzeit 80 Patienten im kommenden Jahr 75 „on drug“, also in Behandlung mit dem Biologika-Präparat bleiben und sich, wie wir das derzeit beobachten, monatlich ein bis zwei Kandidaten für eine Therapie vorstellen (Psoriasis, mehr noch atopische Dermatitis), würden wir bald dreistellige Zahlen erreichen, was die derzeitige

Kapazität der Praxis nicht leisten kann. Zudem wird das oben beschriebene betriebswirtschaftliche Dilemma verschärft. Diesbezüglich werden uns auch Neuentwicklungen, wie etwa orale Januskinase(JAK)-Inhibitoren, nicht helfen können. Denn auch hier werden wir aufgrund der hohen Kosten der neuen Therapieoptionen sehr sorgfältig dokumentieren müssen.

Zukunft immunmodulierender Therapien bei chronisch entzündlichen Dermatosen

Wenn man die Berichte der beiden großen Register PsoBest (Psoriasis) und TREAT (atopische Dermatitis) verfolgt sowie die Patientenuevorstellung in der eigenen Praxis beobachtet, kommt man zu dem Schluss, dass im deutschen Gesundheitswesen eine bedrückende Unterversorgung herrscht. Wie soll man dieser begegnen? Zum einen könnten mehr als die derzeit etwa 1.200 dermatologischen Praxen die Biologika einsetzen. Dies ist jedoch eine strategische (und betriebswirtschaftliche) Entscheidung, die gut überlegt sein will. Zum anderen könnten die Klinikambulanzen mehr verordnen, doch sind diese wohl durch die Patientenrekrutierung für klinische Studien limitiert. Nach Aussagen der Pharmaindustrie kommen mehr als 90 % der Biologika-Verordnungen aus dem niedergelassenen Bereich. Des Weiteren könnten auch Zentren aufgebaut werden, die fokussiert diese Therapien anbieten, wovon es bereits einige wenige, sehr erfolgreiche gibt. Dies basiert jedoch auf einem völlig anderen Geschäftsmodell als die Umsetzung in einer normalen GKV-Praxis mit dem Ansatz einer Spezialprechstunde Immundermatologie. Die Antwort kann nur in einer besseren, aufwandsgerechten Vergütung liegen. Denn es sind, abgesehen von den Onkologika, unsere besten (und teuersten) Arzneimittel, die wir gegen die schwersten Hauterkrankungen (ausgenommen der Tumore) einsetzen.

Biologika in Zeiten der Corona-Pandemie

Sogleich nach Beginn der ersten Corona-Pandemie-Welle gab es hilfreiche Empfehlungen der Fachgesellschaften, gefolgt von entsprechenden Publikationen [5]. Während der Pandemie haben wir die Systemtherapie der schweren Dermatosen bisher konsequent fortgesetzt. In einem einzigen Fall (stationäre Einweisung mit geplanter chirurgischer Intervention) wurde auf Wunsch der Patientin die therapeutische Tumornekrosefaktor(TNF)- α -Blockade unterbrochen und vier Monate später wieder aufgenommen. Aus immunologischer Sicht ist das Beibehalten der Therapie mit Biologika sicherlich indiziert. SARS-CoV-2 verursacht bei schweren Verläufen eine Zytokin-Dysbalance, die mit dem Zytokinsturm ihren Höhepunkt erreicht und fatal enden kann. Immunmodulierende Therapien, die sich ja gegen die überschießende Zytokinproduktion bei entzündlichen Dermatosen richten, sollten im Falle einer Infektion die „Absprunghöhe“, also das Ausgangsniveau an entzündlichen Zytokinen, bei unseren Patienten niedriger halten. Dieser Umstand könnte möglicherweise zu einem günstigeren Verlauf beitragen [6]. Hinzu kommt, dass die IL-17-IL-23-Achse für eine antivirale Antwort des Immunsystems nicht entscheidend ist [7] und es in den großen Arzneimittelsicherheitsdatenbanken, herkömmliche Viren betreffend, auch keine derartigen Sicherheitssignale gibt.

Ein weiteres Anliegen: In diesen Zeiten möchten wir die stationäre Einweisung dermatologischer Patienten wegen ihrer Dermatosen unbedingt vermeiden. Ebenso möchten wir helfen, im Falle einer anderen schweren Erkrankung (zum Beispiel

kardiologischen Ursprungs) eine stationäre Aufnahme etwas weniger problematisch zu gestalten. Mit der Zulassung der ersten beiden mRNA- und des ersten Adenovirus-vektorbasierten Impfstoffes gegen SARS-CoV-2 stellt sich nun die Frage nach der Vakzinierung der Patienten unter Biologika-Therapie. Nach Definition der Ständigen Impfkommision handelt es sich um Totimpfstoffe. Bei Patienten mit „immunsuppressiver Therapie“ (dazu zählen laut Behörden auch die Biologika in der Immunmodulation bei entzündlichen Dermatosen) kann und soll, auch wenn sie nicht in die Studienkollektive rekrutiert wurden [8], eine Impfung auch unter einer laufenden Therapie erfolgen beziehungsweise fortgesetzt werden. Diesen Empfehlungen aus den Fachgremien, von Experten [9] und nicht zuletzt von der Webseite der europäischen Zulassungsbehörde EMA sind wir gefolgt und haben entsprechende Empfehlungen an Hausärzte und Impfbzentren gegeben. Im Mai 2021 haben wir begonnen, ausgewählte Patienten mit chronischen Dermatosen unter immunmodulierender Therapie mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty zu impfen. Eine nicht repräsentative Umfrage unter den Patienten unserer Spezialprechstunde ergab darüberhinaus, dass bis Ende Mai etwa 60 % der Befragten zumindest die Erstimpfung erhalten hatten. In der von uns beobachteten Patientenkohorte haben wir keinen Einfluss der Impfung auf Krankheits- und/oder Therapieverlauf gesehen. Das Thema Impfen wird uns in Zusammenhang mit der Anwendung von Biologika in Zukunft sicher weiter beschäftigen [10].

Literatur

1. Jahn S. Sicherheit von Biologicals: Pathomechanismen immunologischer Nebenwirkungen von monoklonalen Antikörpern. *Med Monatsschr Pharm* 2020; 43: 479–87
2. Jahn S et al. Immunmodulatoren (Biologicals) in der Therapie von Patienten mit chronischen Dermatosen in der dermatologischen Praxis. *Akt Dermatol* 2020; 46: 425–33
3. Lauffer F et al. Cytokines of the IL17 family in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 675–81
4. Worm M et al. Moderne Therapie der atopischen Dermatitis: Biologika und kleinmolekulare Medikamente. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 1085–93
5. Buhl T et al. COVID-19 und Auswirkungen auf dermatologische und allergologische Erkrankungen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 815–25
6. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102538
7. Nogueira M. Psoriasis, biologic therapy, and the pandemic of the 21st century. *Drugs Context* 2020; <https://doi.org/f6gg>
8. Polack FP et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603–15
9. Bogdan C. Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO). *Hautarzt* 2021; 72: 92–9
10. Jahn S et al. Impfen bei dermatologischen Patienten vor und unter immunmodulierenden Therapien – Erfahrungen aus einer ambulanten Spezialprechstunde. *Akt Dermatol* 2020; 46: 420–4



PD Dr. med. Sigbert Jahn

Immundermatologische Spezialprechstunde
Hautzentrum Dr. Herbst & Kollegen
Rheinstraße 7
64283 Darmstadt
sigbertjahn@hotmail.com