



# Dermatologie – highlighted

*Die Haut ist ein großes Organ mit wichtigen Funktionen. Mit einer Fläche von ca. zwei Quadratmetern und einem Gewicht von 15 Prozent des Körpergewichts bildet sie eine wichtige Barriere gegen chemische und physische Noxen, aber auch gegen Mikroorganismen.*

*Hauterkrankungen sind häufig, betreffen alle Altersgruppen, und einige sind lebensbedrohlich. Beispiele des letzteren sind die schweren kutanen Arzneimittelreaktionen und die zunehmenden Hautkrebs Erkrankungen. Zu den häufigsten dermatologischen Diagnosen gehören Ekzeme inklusiv Neurodermitis, Psoriasis, Rosazea und Karzinome der Haut sowie aktinische Keratosen.*

*Nachfolgend werden drei Kasuistiken von dermatologischen Patienten geschildert, mit denen sowohl niedergelassene sowie in der Klinik tätige Ärzte konfrontiert werden können, und das diagnostische Vorgehen wird erläutert.*

## Generalisierte Hautveränderungen mit vermindertem Allgemeinzustand – ein „akutes Hautversagen“

### Anamnese

Ein 45-jähriger Patient stellte sich mit Fieber, Unwohlsein und einem erythematösen Exanthem in der Poliklinik der Dermatologie vor und wurde daraufhin stationär aufgenommen. Innerhalb weniger Stunden entwickelten sich an Haut und Schleimhäuten (oral, konjunktival) ausgedehnte, schmerzhafte Blasen auf gräulich-erythematösem Grund (Abbildungen 1 und 2). Die befallene Körperoberfläche (body surface area, BSA) betrug ca. 20 Prozent. Nach ausführlicher Anamnese gab der Patient an, aufgrund einer Prostatitis Cotrimoxazol 960 mg (Sulfamethoxazol/Trimethoprim) über zwei Wochen eingenommen zu haben.

### Diagnostik

Nach der Aufnahme wurde eine Hautbiopsie entnommen und im Schnellschnittverfahren aufgearbeitet. Histopathologisch zeigte sich eine

subepidermale Blase mit ausgeprägt nekrotischer Epidermis und in der Dermis ein lymphohistiozytäres Infiltrat mit eosinophilen Granulozyten. Die Labordiagnostik zeigte leicht erhöhte Entzündungsparameter.

### Diagnose

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) – Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)

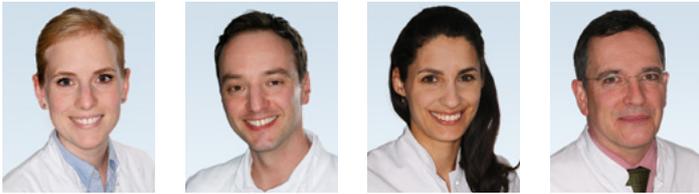
### Verlauf

Nach Diagnosestellung wurde zunächst eine Abschätzung der Prognose mit dem SCORTEN (SCORE of Toxic Epidermal Necrolysis) durchgeführt. Dieser ergab einen Punktwert von 2 (siehe Tabelle 1).

Es erfolgte eine ausführliche Wundtherapie mit Petroleum-getränkten Gazen (Mull) nach desinfizierenden Umschlägen. Systemisch erhielt der Patient intravenös Flüssigkeit und Elektrolyte sowie intravenöse Immunglobuline (IVIg), 3 g/kg/Körpergewicht pro Tag über drei Tage. Hierunter kam es zu einer schnellen Stabilisierung und Verbesserung des Hautbefundes, sodass wir den Patienten nach neun Tagen entlassen konnten.



Professor Dr. (Univ. Genf) Lars French  
 Privatdozent Dr. Michael Flaig  
 Dr. Kinan Hayani  
 Dr. Markus Heppt



Dr. Laura Engels  
 Privatdozent Dr. Max Schlaak  
 Nora Aszodi  
 Professor Dr. Dr. h. c. Andreas Wollenberg

Per definitionem sind unerwünschte Arzneimittelreaktionen (AMR) „unbeabsichtigte und schädigende Reaktionen auf ein Medikament, das einem Patienten in normaler Dosierung und auf normaler Route in einer prophylaktischen, diagnostischen oder therapeutischen Absicht verabreicht wurde“ (WHO, 1972). Hierbei wird auf die Meldung unerwünschter Arzneimittelreaktionen gemäß den Empfehlungen der Arzneimittelkommission der

deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) im Rahmen des § 6 der Berufsordnung ausdrücklich hingewiesen. AMR sind entweder pharmakologisch- bzw. medikamentenklassenbedingt vorhersehbar (Typ A) oder nicht vorhersehbar. Letztere Reaktionen werden als idiosynkratisch bezeichnet und sind durch eine allergische Reaktion oder Intoleranz zu erklären (Typ B). AMR sind häufig und können alle Organe betreffen, jedoch ist die Haut am

häufigsten befallen. Schwere AMR sind hingegen seltene Krankheitsbilder mit einer Inzidenz von ca. ein bis zwei Fällen pro Millionen Einwohner pro Jahr. Hierzu gehören unter anderem das



Abbildung 1: Generalisierte, kleine bis große Blasen und Erosionen auf gräulichem Erythem.

SCORTEN	
Alter > 40 Jahre	1
Herzfrequenz > 120 bpm	1
Maligne Erkrankung	1
Hautbeteiligung (BSA) am 1. Tag > 10 Prozent	1
Serum Harnstoff (> 10 mmol/l)	1
Serum Bikarbonat (< 20 mmol/l)	1
Serum Glukose (> 14 mmol/l)	1

SCORTEN	Mortalität (%)
0-1	3,2
2	12,1
3	35,8
4	58,3
5	90

Tabelle 1: SCORe of Toxic Epidermal Necrolysis

**Allopurinol**  
 Antibiotika und Virostatika (Cotrimoxazol, andere Sulfonamide, Aminopenicillin, Cephalosporin, Chinolone, Nevirapin)

**NSAIDs**  
 Antiepileptika (Lamotrigin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital)

**Sulfasalazin**

Tabelle 2: Auswahl an Medikamenten, die eine schwere Arzneimittelreaktion verursachen können.

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die toxische epidermale Nekrolyse (TEN). Sie betreffen typischerweise Haut und Schleimhäute, aber auch andere Organe (Tabelle 2).

Es sind bestimmte Charakteristika zu beachten, die eine schwere AMR prognostizieren: Gesichtsoedem, starke Eosinophilie, Befall der Schleimhäute oder Bindehaut, brennende Augen oder schmerzende Haut, gräuliche Läsionen, epidermale Ablösung der Haut und Erosionen. In der Regel bricht eine AMR innerhalb von vier Wochen nach Einnahme des verursachenden Medikaments aus. Zunächst treten prodromale Zeichen wie Fieber, brennende Augen, Pharyngitis und Lymphadenopathien auf. Danach manifestiert sich ein meist morbilliformes, schmerzhaftes, dunkelgraues makulopapulöses Exanthem mit Beginn im Gesicht sowie prästernal. Die Läsionen konfluieren und Hautablösungen mit Blasenbildung folgen. Erosionen der Schleimhäute und Konjunktiva werden in mehr als 90 Prozent der Fälle beobachtet. Nephritis und Hepatitis sind keine Seltenheit [1, 2, 3, 4].

Pathogenetisch wird TEN als eine schwere allergische Reaktion auf ein Medikament betrachtet. Diverse Faktoren spielen hierbei eine Rolle für die Entstehung von TEN wie zum Beispiel hohes Alter des Patienten, Anzahl von gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln (Polymedikation), die chemische Struktur der eingenommenen Medikamente und deren Metabolismus, Immunsuppression (zum Beispiel AIDS, Lymphome, Leukämien), virale Infektionen (zum Beispiel EBV, CMV, HIV, HHV6) sowie genetische Prädisposition (HLA-Typen) [5, 6].

Bezüglich des Pathomechanismus wird hier eine Immunantwort auf einen antigenen „drug-host“-Komplex vermutet. Es handelt sich hierbei wahrscheinlich um eine T-Zell-medierte Immunreaktion mit CD8<sup>+</sup> T-Zellen als Hauptmediatoren (zusammen mit NK-Zellen und Monozyten) der Nekrose der Keratinozyten: Die Zytotoxizität wird dabei mittels Granulylin, Perforin, Granzyme B und FAS/FASL (CD95/CD95L) Interaktionen vermittelt [7]. Die Immunantwort bzw. Antwort der Haut auf das verursachende Medikament ist variabel und reicht von einem makulopapulösen Exanthem bis hin zum schweren SJS/TEN Phänotyp [8].

Für die Diagnosestellung der TEN ist eine ausführliche Anamnese und vor allem eine Medikamentenanamnese essenziell. Neben den eindeutig verdächtigen Hauterscheinungen muss umgehend eine Hautprobe entnommen werden. Die dermatohistopathologische Begutachtung im Schnellschnittverfahren hat sich dabei als hochsensitive, jedoch wenig spezifische Methode bewährt [9].



Abbildung 2: Großflächige und konfluierende Blasen auf gräulich-erythematösem Grund.

Für die Klassifikation von SJS, SJS/TEN oder TEN werden die auslösenden Faktoren sowie die betroffene Körperoberfläche miteinbezogen. Zur Abschätzung der Krankheitsschwere und der Prognose erwies sich der SCORTEN als verlässlich [10]. Der SCORTEN ist einfach, schnell am Krankenbett durchführbar und erlaubt eine valide Aussage, wenn er innerhalb der ersten fünf Tage nach Diagnosestellung berechnet wird.

Die Identifikation des auslösenden Medikaments und das sofortige Absetzen bzw. Karenz desselben haben die höchste Priorität in der Behandlung. Bei Patienten mit SCORTEN > 3 ist die schnelle Einweisung in ein spezialisiertes Zentrum (zum Beispiel Verbrennungszentrum) für eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich. Dort sollte die Betreuung des Patienten interdisziplinär erfolgen (Dermatologen, Ophthalmologen, Urologen, Intensivmediziner). Die Aufrechterhaltung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts ist das oberste Ziel. Lokal werden nicht-adhäsive und atraumatische Wundauflagen (zum Beispiel nanokristalline oder Petroleum-getränkte Gazen) empfohlen. Von einem Débridement der epidermolytischen Haut wird abgeraten [11].

Die Wirksamkeit der systemischen Therapie mit Glukokortikosteroiden ist umstritten. Eine in mehreren Studien nachgewiesene, gute Wirksamkeit wird den hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (IVIg) zugeschrieben. Eine Metaanalyse aus 26 Studien zeigte eine kürzere Hospitalisie-

rungszeit und eine schnellere Abheilung einer kombinierten Therapie (IVIg und Glukokortikosteroide) im Vergleich zu der alleinigen Therapie mit den Steroiden, sie hat jedoch keinen Einfluss auf die Mortalität [12]. Eine retrospektive Studie aus den USA zeigte allerdings eine signifikant bessere Prognose und niedrigere Mortalitätsrate der Patienten, die IVIg und Steroide erhalten haben [13]. Ferner können Immunsuppressiva wie zum Beispiel Ciclosporin A und Cyclophosphamid eingesetzt werden. Des Weiteren kommen Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  Blocker (Etanercept) sowie Plasmapherese zum Einsatz. Allerdings gibt es bislang für keine dieser Therapien eine solide Evidenzbasis. Die Durchführung von klinischen Studien ist bei diesem seltenen Krankheitsbild quasi nicht möglich.

### Merke

- » Schwere AMR können lebensbedrohlich sein. Die rechtzeitige Erkennung sowie das Absetzen des verantwortlichen Medikaments sind von zentraler Bedeutung.
- » Bestimmte klinische Charakteristika erhärten einen Verdacht auf eine schwere AMR: Gesichtsoedeme, Eosinophilie, Schleimhaut- oder konjunktivale Läsionen, schmerzende Augen oder Haut, gräuliche Hautläsionen und epidermale Ablösung.
- » Bei ausgedehntem Befund und hohem SCORTEN ist die schnelle Zuweisung an ein Spezialzentrum zu empfehlen.

## Schwere Nebenwirkung durch Immuntherapie bei metastasiertem malignem Melanom

### Anamnese

Ein 32-jähriger Patient stellte sich im Juni 2018 erstmalig in unserer onkologischen Ambulanz vor. Im April 2018 wurde ein Melanom (unklarer Primarius) aufgrund zerebraler, pulmonaler, subkutaner und lymphonodaler Metastasen mit nachweisbarer BRAF V600E Mutation (= onkogene Mutation der Proteinkinase B-Raf) diagnostiziert. Ein Melanom unklaren Primarius (so genanntes MUP) stellt einen Melanom-Subtyp dar, bei welchem aufgrund von symptomatischen Metastasen nach bildmorphologischer und histologischer Sicherung die Diagnose des Melanoms gestellt wird, ohne dass der Primärtumor nachgewiesen werden kann. Ab Mai 2018 hatte der Patient in einem anderen Krankenhaus eine Systemtherapie mit den Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab und Nivolumab, wie auch eine stereotaktische Bestrahlung der zerebralen Metastasen erhalten. Bei Erstvorstellung berichtete er über einen reduzierten Allgemeinzustand sowie anhaltende Diarrhoen mit einer Stuhlfrequenz von sechs bis acht pro Tag. Diese hätten nach der zweiten Infusion der Immunkombinationstherapie begonnen. Begleiterkrankungen seien nicht bekannt. Trotz mehrfacher täglicher Einnahme von Loperamid 4 mg wie auch Dexamethason 4 mg drei mal täglich, hätte sich die Diarrhoe kaum gebessert.

### Diagnostik

Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich ein Patient in reduziertem Allgemeinzustand und mit leicht ikterischem Hautkolorit.

Die Labordiagnostik erbrachte deutlich erhöhte Leber- (GPT 82 U/l [Norm  $\leq$  49],  $\gamma$ GT 827 U/l [Norm  $\leq$  59], alkalische Phosphatase 152 U/l [Norm  $\leq$  109]) und Pankreaswerte ( $\alpha$ -Amylase 126 U/l [Norm  $\leq$  109], Lipase 179 U/l [Norm 13 bis 60]). Weiterhin fand sich eine Leukozytose, Thrombozytose und milde Anämie. Der Tumormarker Protein S100 war mit 0,19 ng/ml (Norm  $\leq$  0,10) nur leicht erhöht.

### Diagnose

Autoimmunkolitis, Autoimmunhepatitis und Autoimmunpankreatitis unter Checkpoint-Inhibitor-Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab.

### Verlauf

Der Patient wurde umgehend hospitalisiert und erhielt eine parenterale Therapie mit Glukokortikosteroiden sowie Loperamid zwei bis vier mal täglich. Hierunter reduzierte sich zwar die Stuhlfrequenz und auch die Laborparameter hinsicht-

lich der Autoimmunhepatitis und -pankreatitis waren rückläufig, jedoch hielt die Diarrhoe mit ca. drei Stuhlgängen pro Tag weiterhin an. Die Systemtherapie des metastasierten Melanoms wurde bei vorliegender BRAF-Mutation auf den BRAF-Inhibitor Dabrafenib in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib umgestellt. Aufgrund der anhaltenden Diarrhoe, wurde eine Koloskopie durchgeführt, mittels derer ein infektiöses Geschehen, insbesondere eine CMV-Reaktivierung, ausgeschlossen werden konnte. Es zeigte sich jedoch trotz der nunmehr mittlerweile mehr als vier Wochen durchgeführten Therapie mit Glukokortikosteroiden histologisch weiterhin Aktivität der Autoimmunkolitis. Daher wurde die immunsuppressive Therapie eskaliert und eine parenterale Therapie mit Infliximab 5 mg/kg Körpergewicht begonnen [14]. Die erste veranlasste Ausbreitungsdiagnostik mittels CT Hals/Thorax/Abdomen im August 2018 zeigte ein gemischtes Ansprechen auf die bisherige Systemtherapie. Im Februar 2019 ist eine „stable disease“ unter BRAF/MEK Inhibition eingetreten.

Unter einem interdisziplinär entworfenem, multimodalen Behandlungskonzept aus systemischen Glukokortikosteroiden per os sowie wiederholter Gabe von Tumornekrosefaktor  $\alpha$ -Inhibition mit Infliximab, befindet sich der Patient bezüglich der autoimmunbedingten Nebenwirkungen in einem zufriedenstellenden Zustand, auch wenn weiterhin Beschwerden mit bis zu drei Stuhlgängen am Tag bestehen.

Klassische Nebenwirkungen im Rahmen von Immuntherapie sind mittlerweile hinlänglich bekannt und vielfach beschrieben. Es stehen hierfür verschiedene Diagnostik- und Therapiealgorithmen zur Verfügung, auf welche frei zugegriffen werden kann. Eine Einteilung des Schweregrades der Nebenwirkung erfolgt anhand der CTCAE-Einteilung (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events), welche allgemeine Toxizitätskriterien festlegen. Die Schweregrade 1 bis 2 erlauben dabei meist eine Fortführung der Systemtherapie bei meist symptomatischer Therapie. Ab Schweregrad 3 ist der Abbruch der

Anzeige

# Data-AL

die effiziente Praxis-Software

**Data-AL** wurde von Ärzten aus der Praxis für die Praxis entwickelt.

Die elektronische Karteikarte ist für den Informationsbedarf des Arztes optimiert.

Die einfache und intuitive Bedienbarkeit macht Spaß und erspart Ihnen viel Zeit.

Sprechen Sie uns an und lassen Sie sich von einer **unverbindlichen Vorführung** begeistern!



Zukunft beginnt immer jetzt

4 | m e d i c  
g m b h

Ihr Medizintechnikpartner in Bayern

☎ 0961 390150  
🌐 www.4medic.de



Häufige Nebenwirkungen unter Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren			
Grad	Definition	Diagnostik	Therapie
<b>Hepatitis</b>			
1	ASAT/ALAT > ULN – 3 x ULN Gesamtbilirubin > ULN bis 1,5 x ULN	- Engmaschige Laborkontrolle	- Immuntherapie fortsetzen
2	ASAT/ALAT > 3 – 5 x ULN Gesamtbilirubin > 1,5 bis ≤ 3 x ULN	- alle drei Tage Laborkontrollen - Dauermedikation überprüfen - Hepatitis-Serologien - Ausschluss Autoimmun-Hepatitis - Ausschluss Metastasen	- Immuntherapie pausieren - bei weiterem Anstieg der Laborwerte Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht (KG) p.o.
3	ASAT/ALAT 5 – 20 x ULN Gesamtbilirubin > 3 x ULN	- wie Grad 2 + tägliche Laborkontrollen + Abdomen-Sonografie	- Therapie unterbrechen - Prednisolon 1 bis 2 mg/kg KG p.o. oder i.v.
4	ASAT/ALAT > 20 x ULN Gesamtbilirubin > 3 x ULN	- wie Grad 3 + internistische Vorstellung, ggfs. Leberbiopsie	- Therapie abbrechen - (Methyl)Prednisolon 2 mg/kg KG i.v.
<b>Colitis</b>			
1	< 4 flüssige Stuhlgänge am Tag (mehr als vor Therapie)	- Stuhluntersuchungen (Parasiten, Bakterien, Viren) - Routinelabordiagnostik	- Elektrolytausgleich - Loperamid 2 mg (max. 8 x tgl.) - bei Persistenz > 14 Tage Prednisolon 0,5 bis 1 mg/kg KG
2	4 bis 6 flüssige Stuhlgänge am Tag, Blutauflagerungen, Schmerzen	- wie Grad 1 + Abdomen-Röntgen + Koloskopie	- Therapie pausieren - Elektrolytausgleich - Loperamid 2 mg (max. 8 x tgl.) - Prednisolon 0,5 bis 1 mg/kg KG p.o. oder Budesonid 9 mg p.o.
3	≥ 7/Tag	- wie Grad 2 + Koloskopie und gastroenterologische Vorstellung + CT Abdomen/Becken	- Therapie unterbrechen/abbrechen - Elektrolytausgleich - (Methyl)Prednisolon 1 bis 2 mg/kg KG i.v. <b>! bei Persistenz &gt; 72 Std.:</b> Infliximab 5 mg/kg KG i.v. (ggf. wdh. nach zwei Wochen)
<b>Hypothyreose (immer Immuntherapie fortführen)</b>			
1	asymptomatisch	- regelmäßige Laborkontrollen	Keine Therapie notwendig
2	Moderate Beschwerden	- wie Grad 1	L-Thyroxin Substitution 0,5 bis 1,5 µg/kg KG
3	Schwere Symptome	- wie Grad 1	L-Thyroxin Substitution 0,5 bis 1,5 µg/kg KG, ggf. Hospitalisierung
<b>Hyperthyreose</b>			
1	asymptomatisch	- regelmäßige Laborkontrollen	Keine Therapie notwendig
2	symptomatisch	- wie Grad 1 + Anti-TSH-R- und Anti-TPO-AK	- Therapie pausieren - Propranolol oder Atenolol - ggf. Carbimazol
3	Schwere Symptome	- wie Grad 2 + nuklearmedizinische Vorstellung	- wie Grad 2 - Prednisolon 0,5 mg/kg KG p.o.
<b>Hypophysitis*</b>			
1	Asymptomatisch, leichte Müdigkeit	- Labordiagnostik inkl. Hormonstatus - endokrinologische Vorstellung	- Therapie fortführen - ggf. Hormonsubstitution
2	milde Symptome: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Stimmungsschwankungen	- wie Grad 1 + MRT Schädel	- Therapie pausieren - Prednisolon 0,5 bis 1 mg/kg KG p.o. <b>! bei Persistenz &gt; 24 Std. wie Grad 3 behandeln</b>
3	Schwere Symptome: starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, Elektrolytverschiebungen, Hypotonus, Hypoadrenalismus	- wie Grad 2 + Blickfelddiagnostik	- Therapie pausieren - (Methyl)Prednisolon 1 mg/kg KG i.v. - ggf. Schmerzmedikation

Tabelle 3: Häufige Nebenwirkungen unter Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren [23].  
\* Autoimmunentzündung der Hypophyse



Abbildung 2 a: Schwere atopisches Ekzem mit ausgeprägten Erythemen und Lichenifikation.



Abbildung 2 b: Juli 2018



Abbildung 2 c: Dezember 2018

Systemtherapie indiziert, wie auch eine sofortige, intensive Behandlung der Nebenwirkungen (Tabelle 3) [14, 15]. Wichtig zu wissen ist, dass im Gegensatz zu den seit längerem eingesetzten Mono-Immuntherapien, im Rahmen der Kombinationstherapie aus CTLA4- und PD1-Inhibition Nebenwirkungen bereits nach dem ersten Infusionszyklus auftreten können.

Bei den häufigen Nebenwirkungen wie Autoimmunkolitis oder -hepatitis, besteht meist nicht die Schwierigkeit in der Diagnose, sondern in der Behandlung und vor allem in der Compliance und Wahrnehmung des Patienten. Es ist daher essenziell wichtig, die Patienten für erste Warnzeichen zu sensibilisieren und, sobald der Verdacht auf eine Nebenwirkung besteht, die entsprechende Diagnostik und frühzeitige, adäquate Therapie einzuleiten. Nur so können schwerwiegende Verläufe, wie bei unserem Patient, abgefangen und schwerwiegende Folgen der Nebenwirkungen vorgebeugt werden.

#### Merke

- » Stetige Sensibilisierung der Patienten für frühe Warnzeichen von Nebenwirkungen ist unabdingbar.

- » Nebenwirkungsmanagement zielt auf frühzeitige Diagnose und rechtzeitige Therapie von Nebenwirkungen ab.
- » Frühzeitige und adäquate therapeutische Reaktion auf Nebenwirkungen, führt zu besserer Behandelbarkeit der Nebenwirkungen, einer früheren Wiederaufnahme/ Fortführung der folgenden Tumorthherapie sowie insbesondere der Steigerung der Lebensqualität unserer Tumorpatienten.

### Juckreiz und entzündete Haut

Ein 40-jähriger Patient stellte sich aufgrund eines seit der Kindheit bestehenden atopischen Ekzems in unserer Neurodermitis-Sprechstunde vor. Seit etwa fünf Jahren hätten die Ekzeme erheblich zugenommen. Es bestehe ein starker, quälender Juckreiz, der einen normalen Schlaf kaum ermögliche. Die Verrichtung der täglichen Aktivitäten und die Lebensqualität seien deutlich eingeschränkt. Der Patient gab an, seit einigen Jahren eine Katze zu besitzen. Die aktuelle Therapie bestehe aus einer täglichen Basistherapie mit rückfettenden Externa und einem topischen

Steroid der Klasse II (Prednicarbat). Die Vortherapien des Ekzems umfassten diverse topische Steroide, Antihistaminika und Ciclosporin A. Im Rahmen eines individuellen Heilversuches habe der Patient den IgE-Antikörper Omalizumab erhalten. Keines der durchgeführten Therapien konnte das atopische Ekzem ausreichend behandeln. Als Begleiterkrankungen waren ein Asthma bronchiale, eine Rhinokonjunktivitis allergica, eine arterielle Hypertonie und eine Depression bekannt. Die Dauermedikation bestand aus Amlodipin 10 mg, Bisoprolol 10 mg, HCT 25 mg, Budesonid-Spray und Formoterol-Spray.

#### Diagnostik

Bei Erstvorstellung zeigte sich ein schweres atopisches Ekzem am gesamten Integument. Unschärf begrenzte Erytheme, erythematöse, teils exkorierte Papeln und Lichenifikation prägten das klinische Bild (Abbildung 2 a). Insbesondere an den Unterschenkeln und in den Kniebeugen zeigten sich stark infiltrierte, dunkelrote bis livide Plaques mit tiefen Exkorationen (Abbildung 2 b). Begleitend bestand eine ausgeprägte Hauttrockenheit. Das Routinelabor zeigte 23 Prozent Eosinophile Granulozyten (Norm  $\leq 8$ ) und 1,56 G/l absolute Eosinophile Granulozyten (Norm 0,03 bis 0,44 G/l).

Das Gesamt IgE lag bei > 5.000 kU/l. Mittels Immuno-CAP konnten im Serum spezifische IgE-Antikörper der CAP-Klasse 6 (> 100 kUA/l) gegen Hausstaubmilbe (*D. pyterossinus*), der CAP-Klasse 4 gegen Katzen, der CAP-Klasse 5 gegen Birkenpollen, der CAP-Klasse 3 gegen Latex und der CAP-Klasse 3 gegen *Ficus benjamina* nachgewiesen werden (Normwerte siehe Tabelle 4).

**Therapie und Verlauf**

Aufgrund der Schwere des atopischen Ekzems bestand die Indikation zur Einleitung einer Systemtherapie. Zur Therapie des atopischen Ekzems sind systemische Steroide, Ciclosporin A und der monoklonale Antikörper Dupilumab zugelassen. Systemische Steroide sind aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Risikoverhältnisses nicht zur Langzeittherapie des atopischen Ekzems geeignet [16, 17, 18]. Ciclosporin A konnte aufgrund der bestehenden arteriellen Hypertonie nicht verordnet werden. Somit erfolgte eine Therapieeinleitung mit dem monoklonalen Antikörper Dupilumab, der seit 2017 zur Therapie des schweren atopischen Ekzems zugelassen ist (Tabelle 5).

Durch eine Blockade des IL-4R $\alpha$ -Rezeptors mittels Dupilumab wird eine Hemmung des IL-4 und IL-13 Signalweges erreicht. Über eine Aktivierung dieser Signalkaskade erfolgt eine Produktion zahlreicher inflammatorischer Zytokine und eine Reduzierung der Expression des Filaggrin Proteins mit nachfolgender Hautbarrierestörung. Eine Hemmung des Signalweges durch Dupilumab führt zu einer Reduzierung der Inflammation, der Ekzeme und des Juckreizes [19, 20].

Begleitend wurde eine intensive rückfettende Therapie durchgeführt und eine topische Therapie mit einem steroidhaltigen Externum der Klasse III (Mometason-furoat) eingeleitet. Zunächst erfolgte eine tägliche Anwendung des Steroids an den betroffenen Stellen für eine Woche, anschließend eine langsame Reduktion der Anwendung. Dem Patienten wurde geraten, die Katze aus dem Haushalt zu entfernen sowie eine gründliche Reinigung der Wohnung durchführen zu lassen. Bei bestehender Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben wurden dem Patienten Milbenschutzbezüge (Encasings) für Matratze, Kissen und Bettdecken verordnet. Der Patient wurde zudem ausführlich über die Meidung von möglichen Provokationsfaktoren des atopischen Ekzems, wie Wolle oder Tabakrauch, aufgeklärt.

Im Dezember 2018 stellte sich der Patient erneut zur Kontrolle in unserer Sprechstunde vor. Die Fortführung der Therapie mit Dupilumab und die Entfernung und Reduzierung der bestehenden Allergene führte zu einer deutlichen Besserung des Hautbildes (Abbildung 2 c). Nebenwirkungen der Therapie, wie eine Konjunktivitis, traten

Laborparameter	Normwert
Eosinophile Granulozyten	≤ 8 Prozent
Eosinophile Granulozyten absolut	0,03 bis 0,44 G/l
Gesamt IgE	< 100 kU/l
Spezifische IgE ImmunoCAP	Klasse 0: < 0,35 kUA/l
	Klasse 1: 0,35 bis < 0,7 kUA/l
	Klasse 2: 0,7 bis < 3,5 kUA/l
	Klasse 3: 3,5 bis < 17,5 kUA/l
	Klasse 4: 17,5 bis < 50,0 kUA/l
	Klasse 5: 50,0 bis 100,0 kUA/l
	Klasse 6: > 100 kUA/l

Tabelle 4: Laborparameter Normwerte

Wirkstoff	Zielstruktur	Status
Dupilumab	IL-4/IL-13	Zulassung EU 12/2017 ≥ 18 Jahre
Tralokinumab	IL-13	Phase III
Nemolizumab	IL-31	Phase II, III
Baricitinib	JAK1/JAK2	Phase III
Abrocitinib	JAK1	Phase III
Upadacitinib	JAK1	Phase III

Tabelle 5: Auswahl moderner Therapieansätze beim atopischen Ekzem. Eine Zulassung liegt nur für Dupilumab vor, zahlreiche weitere Wirkstoffe werden aktuell in klinischen Studien untersucht.

nicht auf [21, 22]. Der Patient gab an, nicht mehr unter dem starken Juckreiz zu leiden. Auch die Schlafqualität habe erheblich zugenommen, ein Durchschlafen der Nächte war jetzt wieder möglich. Insgesamt berichtete der Patient über eine Zunahme seiner Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit im Alltag. Begleitend besserte sich die klinische Symptomatik des Asthma bronchiale.

Die langfristige Therapie des Patienten beinhaltet eine weitere konsequente Meidung der Allergene, eine intensive, mindestens zweimal tägliche Rückfettung der Haut und die Fortführung der Therapie mit Dupilumab. Begleitend können die noch vorhandenen Ekzemherde mit einem topischen Calcineurininhibitor (Tacrolimus-Salbe) behandelt werden. Durch eine regelmäßige Vorstellung in der Sprechstunde alle drei bis sechs Monate kann eine Kontrolle des Hautbefundes und Anpassung der Therapie erfolgen. Im Verlauf kann zusätzlich eine Hyposensibilisierung gegen Birkenpollen erwogen werden.

Das Literaturverzeichnis kann im Internet unter [www.bayerisches-aerzteblatt.de](http://www.bayerisches-aerzteblatt.de) (Aktuelles Heft) abgerufen werden.

Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten haben, deren Interessen vom Manuskript positiv oder negativ betroffen sein könnten.

**Autoren**

- Professor Dr. (Univ. Genf) Lars French
- Privatdozent Dr. Michael Flaig
- Dr. Kinan Hayani
- Dr. Markus Heppt
- Dr. Laura Engels
- Privatdozent Dr. Max Schlaak
- Nora Aszodi
- Professor Dr. Dr. h. c. Andreas Wollenberg

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Frauenlobstr. 9-11, 80337 München