Dermatologie in Beruf und Umwelt

Die Dermatologie als innovatives Fachgebiet

Dermopharmazie — Allergologie — Nichtinvasive Bildgebung in der Dermatoonkologie — Dermatologisches Labor — Dermatomykologie

BK-Rechtsform:
Berufskrankheit Nr. 5101 — Kausalitätsgrundsätze mit Fallbeispielen

AG Qualitätssicherung im BK-Verfahren:
DGUV Hautarztverfahren — Update Hautarztbericht 2021

2. Quartal 2021
69/2
Dustri
http://www.dustri.de
ISSN 1438-776X – Postvertriebsstück – Entgelt bezahlt – B 20215 – Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle – Bajuwarenring 4 – D-82041 Deisenhofen – Oberhaching

ABD
ARBEITSGEMEINSCHAFT
FÜR BERUFS- UND UMWELTDERMATOLOGIE e.V.
IN DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

Vorsitzender:
PROF. DR. MED. CHRISTOPH SKUDLIK
Abteilung Dermatologie, Umweltmedizin, Gesundheitstheorie, Universität Osnabrück, Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück
Am Finkenhügel 7a
D-49076 Osnabrück
Tel.: 0541/9697404
Fax: 0541/9692445
Email: cskudlik@ubi-osnabrueck.de

Osnabrück im Juni 2021

Online-ABD-Mitgliederversammlung: Anmeldung

Sehr geehrte Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie,

am Freitag, den 17.09.2021 wird es die Premiere einer Online-ABD-Mitgliederversammlung geben, zu der wir Sie recht herzlich einladen.
Um an der Online-ABD-Mitgliederversammlung teilnehmen zu können, bitten wir Sie, sich bis spätestens zum **03.09.2021** unter Angabe Ihres Vor- und Nachnamens per E-Mail unter der

E-Mail-Adresse: mitgliederversammlung@abderma.org anzumelden.

Am 13.09.2021 werden Sie dann an die uns gesandte E-Mail-Adresse Ihren persönlichen Einladungslink zur Teilnahme an der ABD-Mitgliederversammlung erhalten.

Wichtig: Auch für die Online-ABD-Tagung angemeldete Tagungsteilnehmer müssen sich entsprechend gesondert für die Mitgliederversammlung anmelden.

Für Rückfragen hinsichtlich des organisatorischen Ablaufes der ABD-Mitgliederversammlung steht Ihnen das ABD-Sekretariat (sekretariat@abderma.org; Telefon: 0176-63418840) oder die Agentur Herzberg (info@agentur-herzberg.de; Telefon: 03644 517518) zur Verfügung.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen
Ihre

Prof. Dr. med. Elke Weisshaar
Schriftführerin der ABD

Prof. Dr. med. Andrea Bauer
Stellvertretende Vorsitzende der ABD

Prof. Dr. med. Christoph Skudlik
Vorsitzender der ABD

Vorsitzender: Prof. Dr. C. Skudlik, Universität Osnabrück
Stellv. Vorsitzende: Prof. Dr. A. Bauer, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden
Schriftführer: Prof. Dr. E. Weisshaar, Universitätsklinikum Heidelberg
Stellv. Schriftführer: Prof. Dr. M. Fartasch, Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV, Ruhr-Universität-Bochum
Schatzmeister: Dr. U. Schumacher-Stock, Hautärztin, Pariser Str. 19, 10707 Berlin
Beisitzer: PD Dr. H. Dickel, Bochum; Prof. Dr. T.L. Diepgen (+), Heidelberg; Dr. H. Rast, Luzern, CH; PD Dr. S. Schliemann, Jena; Dr. A. Schlieter, Ludwigshafen; PD Dr. A. Thielitz, Haldensleben; Prof. Dr. M. Worm, Berlin
Kassenprüfer: Prof. Dr. W. Wehmann, Münster; PD Dr. S. Molin, Kingston, Ontario, CA

ABD
ARBEITSGEMEINSCHAFT
FÜR BERUFS- UND UMWELTDERMATOLOGIE e.V.
IN DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

Vorsitzender:
PROF. DR. MED. CHRISTOPH SKUDLIK
Abteilung Dermatologie, Umweltmedizin, Gesundheitstheorie,
Universität Osnabrück, Institut für interdisziplinäre
Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an
der Universität Osnabrück
Am Finkenhügel 7a
D-49076 Osnabrück
Tel.: 0541/9697404
Fax: 0541/9692445
Email: cskudlik@uni-osnabrueck.de

An alle Mitglieder
der ABD e.V.

Heidelberg, Juni 2021

Einladung zur ABD-Mitgliederversammlung
am Freitag, 17.09.2021, 17:45-19:00 Uhr

Sehr geehrte Mitglieder,
hiermit laden wir Sie herzlich zur Online-Mitgliederversammlung der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) e.V. anlässlich der 16. Tagung der ABD vom 16. bis 18. September 2021 ein.

Tagesordnung:

TOP 1 Feststellung der Tagesordnung
TOP 2 Bericht des Vorstandes
TOP 3 Bericht der Schatzmeisterin
TOP 4 Entlastung des Vorstandes
TOP 5 Bericht aus den Arbeitsgruppen
- AG Bamberger Empfehlung
- AG Qualitätssicherung im BK Verfahren (Neuerungen im Heilverfahren/Hautarztberichte)
- Clearing-Stelle
- AG Verbreitung der Allergene

TOP 6 Bericht zu den Leitlinien
TOP 7 Zeitschrift Dermatologie in Beruf und Umwelt (DBU)
TOP 8 Geplante Tagungen/Aktivitäten
TOP 9 Neuwahl des Vorstandes
TOP 10 Verschiedenes

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. C. Skudlik
Vorsitzender der ABD

Prof. Dr. E. Weisshaar
Schriftführerin der ABD

Vorsitzender: Prof. Dr. C. Skudlik, Universität Osnabrück
Stellv. Vorsitzende: Prof. Dr. A. Bauer, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden
Schriftführer: Prof. Dr. E. Weisshaar, Universitätsklinikum Heidelberg
Stellv. Schriftführer: Prof. Dr. M. Fartasch, Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV, Ruhr-Universität-Bochum
Schatzmeister: Dr. U. Schumacher-Stock, Hautärztin, Pariser Str. 19, 10707 Berlin
Beisitzer: PD Dr. H. Dickel, Bochum; Prof. Dr. T.L. Diepgen (+), Heidelberg; Dr. H. Rast, Luzern, CH; PD Dr. S. Schliemann, Jena; Dr. A. Schlieter, Ludwigshafen; PD Dr. A. Thielitz, Haldensleben; Prof. Dr. M. Worm, Berlin
Kassenprüfer: Prof. Dr. W. Wehrmann, Münster; PD Dr. S. Molin, Kingston, Ontario, CA

Jahrgang 69
Nummer 2 – 2021
2. Quartal

Volume 69
Number 2 – 2021
2nd Quarter

Peter Elsner zum 65. Geburtstag

Peter Elsner for the 65th birthday

Laudatio für Peter Elsner zu seinem 65. Geburtstag
A. Bauer und C. Skudlik

53 Laudation for Peter Elsner on his 65th birthday
A. Bauer and C. Skudlik

Die Dermatologie als innovatives Fachgebiet
T. Biedermann

56 Dermatology as an innovative field of medicine
T. Biedermann

Innovationen in der Dermopharmazie
C. Surber

63 Innovations in dermopharmacy
C. Surber

Innovationen in der Allergologie
S. Schliemann

67 Innovations in chronic allergic skin diseases
S. Schliemann

Innovationen in der Dermatoonkologie: Nichtinvasive Bildgebung in der Früherkennung und Abgrenzung von Tumoren der Haut
M. Zieger und M. Kaatz

73 Innovations in dermatoonkology: Non-invasive imaging in early detection and margin detection of skin tumors
M. Zieger and M. Kaatz

Innovationen im dermatologischen Labor
K. Reddersen, B. Morgner, S. Fink, A. Burmester, U.C. Hipler und C. Wiegand

77 Innovations in the dermatological laboratory
K. Reddersen, B. Morgner, S. Fink, A. Burmester, U.C. Hipler and C. Wiegand

Innovationen in der Dermatomykologie
C. Wiegand

83 Innovations in dermatomycology
C. Wiegand

BK-Rechtsform
Berufskrankheit Nr. 5101 – Kausalitätsgrundsätze mit Fallbeispielen
C. Skudlik et al.

BK Law Reform
91 Occupational skin disease BK-No. 5101 – causality with case reports
C. Skudlik et al.

Mitteilung aus der AG Qualitätssicherung im BK-Verfahren
DGUV Hautarztverfahren – Update Hautarztbericht 2021
S. Krohn et al.

News from the AG Quality assurance in the occupational disease procedere
97 DGUV dermatologicist procedere – Update Dermatology Report 2021
S. Krohn et al.

Dermatologie in Beruf und Umwelt

02
21

Schriftleitung

C. Skudlik, Osnabrück/Hamburg (hauptverantwortlich)
A. Bauer, Dresden
P. Elsner, Jena
J. Geier, Göttingen

Frühere Herausgeber

T.L. Diepgen
H. Ippen
W. Schneider
K.H. Schölzke
K.-H. Schulz
H.J. Schwanitz
W. Uter

Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
www.dustri.de

Dermatologie
in Beruf und Umwelt

Schriftleitung

C. Skudlik, Osnabrück/Hamburg
(hauptverantwortlich)
A. Bauer, Dresden
P. Elsner, Jena
J. Geier, Göttingen

Rubriken

Allergie & BK 5101:
J. Geier, Göttingen und C. Skudlik, Osnabrück/Hamburg
Gutachten:
C. Skudlik, Osnabrück/Hamburg
Nachrichten aus dem IVDK:
A. Schnuch und J. Geier, Göttingen
Nachrichten aus der Unfallversicherung:
S. Brandenburg, Hamburg
Nachrichten aus der Arbeitsmedizin:
H. Drexler, Erlangen und
A. Schlieter, Ludwigshafen
Kontaktallergie aktuell:
H. Dickel, Bochum, und
V. Mahler, Langen
Qualitätssicherung im BK-Verfahren:
C. Skudlik, Osnabrück/Hamburg

Redaktionskollegium / Wissenschaftlicher Beirat

W. Aberer, Graz
Chr. Apfelbacher, Magdeburg
D. Becker, Mainz
S. Brandenburg, Hamburg
H. Dickel, Bochum
H. Drexler, Erlangen
M. Fartasch, Bochum
S.M. John, Osnabrück
A. Köllner, Duisburg
J. Krutmann, Düsseldorf
H. Lessmann, Göttingen
S. Letzel, Mainz
V. Mahler, Langen
H. Merk, Düsseldorf
D. Nowak, München
A. Rothe, Berlin
S. Schliemann, Jena
J. Schmitt, Dresden
A. Schnuch, Göttingen
W. Wehrmann, Münster
E. Weisshaar, Heidelberg
M. Worm, Berlin

Internationaler Wissenschaftlicher Beirat

T. Agner, Dänemark
K.E. Andersen, Odense
A.J. Bircher, Basel
D.P. Bruynzeel, Amsterdam
M. Bruze, Sweden
P.-J. Coenraads, Groningen
J.S.C. English, Nottingham
M. Goncalo, Portugal
H. Maibach, San Francisco
T. Menné, Hellerup
R. Nixon, Australien
H. Rast, Luzern
T. Rustemeyer, Amsterdam

Frühere Herausgeber

T.L. Diepgen
H. Ippen
K.H. Schölzke
W. Schneider
K.-H. Schulz
H.J. Schwanitz
W. Uter, Erlangen

Organ der Arbeitsgemeinschaft
Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) e.V.

https://www.abderma.org/

Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
www.dustri.com

»Dermatologie in Beruf und Umwelt« veröffentlicht Übersichten, Originalarbeiten, Kasuistiken, aktuelle Kommentare, Briefe an die Herausgeber, Rechtsfragen, Berufspolitik, Standesfragen, Mitteilungen einschlägiger Gesellschaften und außerdem Personalien, Kongreßankündigungen, Buchbesprechungen etc. aus allen Bereichen der experimentellen und klinischen Dermatologie und Allergologie sowie Arbeitsmedizin.

Prof. Dr. med. Christoph Skudlik, Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück und BG Klinikum Hamburg, Dermatologie, Am Finkenhügel 7a, 49076 Osnabrück, Email: cskudlik@uos.de

Prof. Dr. med. habil. Andrea Bauer, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitäts AllergieCentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, andrea.bauer@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. P. Elsner, Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Jena, Erfurter Straße 35, 07743 Jena, E-mail: elsner@derma-jena.de

Prof. Dr. med. J. Geier, Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) Geiststraße 3, 37073 Göttingen, E-mail: jgeier@gwdg.de

Manuskripteinreichungen bitte per E-Mail an: **manuskripte@dustri.de**

Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle GmbH & Co. KG,
Postfach 1351, 82034 München-Deisenhofen,
Tel. (089) 613861-0, Telefax (089) 6135412
E-mail: info@dustri.de

© 2021 Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle GmbH & Co. KG
Verlag: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle

Regularly listed in Chemical Abstracts Service (CAS), Clinical Medicine®, Elsevier BIOBASE/ Current Awareness in Biological Sciences, EMBASE/Excerpta Medica, Infotrieve, Research Alert, SCISEARCH, SCOPUS

Verantwortlich für Anzeigen: Ch. Graßl

Druck: Ortmaier-Druck GmbH, 84160 Frontenhausen

Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der elektronischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen wird vom Verlag keine Gewähr übernommen. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Erscheinungsweise: »Dermatologie in Beruf und Umwelt« erscheint vierteljährlich. Preise: Preis des Einzelheftes € 25,00; Abonnementpreis jährlich € 98,00 zzgl. Versandgebühr (Europa € 10,00), inkl. Mehrwertsteuer. Bezug durch jede Buchhandlung oder direkt beim Verlag. Ermäßigungen: 50% Ermäßigung auf den Abonnementpreis für Leser im Ruhestand (gegen Nachweis). Abonnementende: Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis 4 Wochen vor Jahresende erfolgt.

Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
www.dustri.com

Hinweise für Autoren

Dermatologie
in Beruf und Umwelt

Allgemeines

Manuskripte können online unter http://dbu.dustri-manus.com/ eingereicht werden.

Mit der Annahme des Manuskripts gehen alle Rechte auf den Verlag über. Ohne schriftliche Genehmigung des Verlags dürfen diese Publikationen oder Teile daraus nicht in andere Sprachen übersetzt oder in irgendeiner Form reproduziert oder elektronisch gespeichert werden.

Alle eingereichten Manuskripte durchlaufen ein Peer-Review-Verfahren mit mindestens zwei unabhängigen Reviewern. Die Auswahl der jeweiligen Reviewer wird nach fachlicher Qualifikation und Kompetenz getroffen. In der Regel kann höchstens einer dieser beiden Reviewer aus dem Kreis der Schriftleitung, des wissenschaftlichen Beirates bzw. des internationalen wissenschaftlichen Beirates kommen, oder es werden andere unabhängige Wissenschaftler mit dem Review beauftragt.

Die Annahme erfolgt unter der Voraussetzung, dass es sich um eine Originalarbeit handelt, die von keiner anderen Redaktion angenommen wurde und keiner anderen Redaktion gleichzeitig angeboten wurde.

Zu jeder Arbeit werden Name und Ort der Institution, in welcher der Autor während der Erarbeitung der Untersuchungsergebnisse tätig war, benötigt. Gleichzeitig müssen der Veröffentlichung die vollständige Anschrift des Verfassers, seine Telefon- und Telefax-Nummer sowie die E-mail-Adresse beigefügt werden.

Soweit möglich soll die Arbeit in “Einleitung”, “Methodik” oder “Patienten”, “Ergebnisse”, “Diskussion” und “Schlussfolgerungen” gegliedert sein.

Alle Arbeiten werden mit Veröffentlichung der Druckausgabe zusätzlich als PDF-Datei unter www.dustri.de online zur Verfügung gestellt.

»Dermatologie in Beruf und Umwelt« unterstützt DOIs (Digital Object Identifier) zur Identifizierung von Artikeln. Die DOI-Nummer eines Artikels wird auf der Titelseite abgedruckt. Weitere Informationen unter www.doi.org.

Umfang der Manuskripte

Manuskripte werden von englischsprachigen Autoren auch in englischer Sprache akzeptiert. Sie sollen einen Umfang von 30.000 Zeichen (inkl. Leerzeichen) nicht überschreiten – Tabellen, Legenden und Literaturverzeichnis eingeschlossen.

Manuskripte

Das elektronisch erstellte Manuskript wird per E-mail (einschließlich Abbildungen) an den hauptverantwortlichen Schriftleiter Herrn Prof. Dr. med. Christoph Skudlik (cskudlik@uos.de) erbeten.

Folgende Hinweise sind dabei zu beachten:

- Verwendung von weit verbreiteten Textverarbeitungsprogrammen (Word, WordPerfect, Openoffice).
- Abbildungen und Grafiken können in den Text eingebunden sein, sollen aber als separate Dateien (JPG oder TIFF) dem elektronischen Manuskript beigefügt werden.

Zusammenfassung

Zu jedem Manuskript gehört eine Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache einschließlich der Titelzeile. Bei deutschsprachigen Beiträgen soll das englische Abstract den doppelten Umfang des deutschen Abstracts aufweisen, aber maximal aus 250 Wörtern bestehen.

Auch in der Zusammenfassung ist nach Möglichkeit die Strukturierung der Arbeit in “Einleitung”, “Methodik” oder “Patienten”, “Ergebnisse”, “Diskussion” und “Schlussfolgerungen” einzuhalten.

Schlüsselwörter

Jede Arbeit sollte durch maximal 10 Schlüsselwörter (Key words) in deutscher bzw. englischer Sprache charakterisiert werden.

Literatur

Literaturangaben sollten maximal 20 grundlegende Werke und Übersichtsarbeiten nicht überschreiten. Im Text sollen die Literaturstellen fortlaufend mit arabischen Zahlen in eckigen Klammern benannt werden. Die erste Literaturstelle im Text ist [1]. Eine wiederholt genannte Literaturstelle behält die erstgenannte Nummer. Die Nummern in der Bibliographie am Ende des Textes müssen mit den Nummern im Text identisch sein. Abkürzungen von Zeitschriften erfolgen gemäß Index Medicus.

Arbeiten, die in Zeitschriften erschienen sind:

P. Elsner, A. Bauer, H. Blome, T. Brüning, H. Drexler, M. Fartasch, S.M. John, S. Letzel, P. Knuschke, J. Schmitt, M. Wittlich, und T.L. Diepgen. Durch UV-Strahlung induzierte bösartige Hauttumoren – Erarbeitung und Evaluation von versicherungsrechtlich relevanten Abgrenzungskriterien beruflicher gegenüber nicht beruflicher Verursachung – Wissenschaftlicher Abschlussbericht des DGUV-Forschungsprojekts FB 170. Dermatol Beruf Umwelt. 2014; *62:* 107-132.

Bücher:

Werfel T, Lotte C, Scheewe S, Staab D. Manual Neurodermitisschulung. Deisenhofen-Oberhaching: Dustri; 2008.

Beiträge in Büchern:

Uter W. Risikofaktoren für beruflich bedingte Kontaktekzem. In: Szliska C, Brandenburg S, John SM. Berufsdermatosen. Deisenhofen-Oberhaching: Dustri; 2008. p. 27-43.

Abbildungen und Tabellen

Abbildungen, Grafiken und Tabellen sind erwünscht und mit einem Hinweis an der entsprechenden Textstelle zu kennzeichnen. Die dazugehörigen Legenden werden am Schluss der Arbeit aufgelistet. Hierbei sollen in den Legenden verwendete Abkürzungen und Zeichen erklärt werden. Der Autor versichert, dass bei etwaigen bereits publiziertem Abbildungen oder Tabellen (auch in modifizierter Form) aus Publikationen anderer Verlage die zeitlich unbefristete Abdruckgenehmigung (auch für die Online-Version) bei erstpublizierenden Verlagen eingeholt wurde und auf die Quelle in der Legende verwiesen wird. Abbildungen und Graphiken werden als separate Dateien mit einer Mindestauflösung von 300 dpi bei einer Breite von 131 bzw. 167 mm als JPG- oder besser TIFF-Datei erbeten. Auch farbige Abbildungen sind möglich. Die entstehenden Mehrkosten sind vom Autor zu tragen. Ein Kostenvoranschlag ist auf Wunsch vom Verlag erhältlich.

Schreibweise

Für den Satz sind die Richtlinien des “Duden” (Rechtschreibung der Deutschen Sprache und Medizinische Fachausdrücke) maßgebend, d.h. unveränderte lateinische Termini mit “c” (z.B. Ulcus duodeni), eingedeutsche Termini mit “k” oder “z” (z.B. Ulkus). Soweit es sich um Spezialnamen, Arzneibezeichnungen, Termini technici und Nomina anatomica handelt, werden diese nicht eingedeutscht.

Abkürzungen sollen möglichst vermieden werden und müssen in jedem Falle erklärt werden.

Arzneimittel müssen mit ihren internationalen Freinamen angegeben werden. Eingetragene Handelsnamen werden nicht als solche besonders kenntlich gemacht.

Korrekturabzüge

Nach Anfertigung des Satzes erhält der verantwortliche Autor einen Fahnenabzug des kompletten Artikels per E-mail als PDF-Datei. Die Korrekturfahnen sind auf Druckfehler und sachliche Fehler durchzusehen. Abbildungen sowie Tabellen sind auf richtige Nummerierung, Stellung und Legenden zu überprüfen. Sofern nicht anders angegeben, sendet der Autor seine Korrekturen in einem Ausdruck der PDF-Datei an den Verlag per Telefax (+49-89/6135412 zurück Die Rücksendung der Korrekturfahnen in der vom Verlag gegebenen Frist ist notwendig.

(■■)

Dermatologie in Beruf und Umwelt, Jahrgang 69, Nr. 2/2021, S. 53-55

Laudatio

Laudatio für Peter Elsner zu seinem 65. Geburtstag

Diese Ausgabe der *Dermatologie in Beruf und Umwelt* widmen wir Herrn Professor Dr. med. Peter Elsner zu seinem 65. Geburtstag.

Geboren und aufgewachsen in Bad Mergentheim in Baden-Württemberg, absolvierte Peter Elsner das Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilian-Universität Würzburg als Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes von 1974 bis 1981. Schon während des Studiums legte Peter Elsner den ersten Grundstein für seine spätere wissenschaftliche akademische Laufbahn in einem Forschungssemester am Department of Physiology des University College Dublin, Irland. 1981 legte er das deutsche und amerikanische Staatsexamen ab und promovierte „summa cum laude".

Gleich nach dem Studium trat der frisch gebackene Mediziner den Wehrdienst als Truppenarzt an. Er blieb der Bundeswehr als Reserveoffizier bei vielen Übungseinsätzen im In- und Ausland und als Mitglied des Wehrmedizinischen Beirats beim Bundesverteidigungsministerium bis heute treu.

Seine dermatologische und allergologische Karriere begann im Jahr 1983 an der Dermatologischen Klinik der Universität Würzburg unter Leitung von Herrn Prof. Röckl und dessen Nachfolger Herrn Prof. Burg. 1987 erhielt er die Facharztanerkennung und habilitierte im Gebiet Dermatologie und Venerologie. Von 1988 bis 1989 war er mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft Visiting Research Dermatologist am Department of Dermatology, an der renommierten University of California in San Francisco, USA, unter Leitung von Herrn Prof. Howard Maibach. In San Francisco beschäftigte sich Peter Elsner mit hautphysiologischen Methoden und der Erforschung von Irritationsmodellen sowie der epidermalen Barrierefunktion der Haut. Dort lernte er seine langjährigen Freunde und akademischen Wegbegleiter, Herrn Prof. Werner Aberer, Herrn Prof. Andreas Bircher, Herrn

© 2021
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 1438-776X
DOI 10.5414/DBX00416

Prof. Klaus Peter Wilhelm und Herrn Prof. Christian Surber kennen.

Nach der Rückkehr nach Würzburg unterstützte Günther Burg seine wissenschaftliche Laufbahn und seine Forschungsinteressen in der Hautphysiologie, Kontaktallergie und Epidemiologie entscheidend und ernannte ihn zum Oberarzt an der Dermatologischen Klinik der Universität Würzburg. 1991 wechselte Peter Elsner als leitender Arzt an die Dermatologische Klinik des Universitäts-Spitals Zürich und arbeitete dort weiter unter Leitung von Herrn Prof. Burg. Seit 1997 wirkt Peter Elsner als ordentlicher C4-Professor für Dermatologie und Venerologie an der Hautklinik des Universitätsklinikums Jena in Forschung, Lehre und Krankenversorgung.

Die akademische Vita von Peter Elsner ist beeindruckend. Er ist Autor von mehr als 700 Original- und Übersichtsartikeln sowie Autor und Herausgeber von mehr als 30 Fachbüchern und Herausgeber oder Mitherausgeber mehrerer deutscher und internationaler wissenschaftlicher Fachzeitschriften. Bei wissenschaftlichen Kongressen hat Peter Elsner über 1.000 Vorträge und Präsentationen gehalten.

Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte sind Bioengineering-Verfahren in der Dermatologie, dermatologische Krankheitsmodelle in der pharmakologischen und kosmetologischen Forschung, die Epidemiologie irritativer und allergischer Kontaktekzeme, die Prävention von Berufsdermatosen und die Informationsverarbeitung in der Dermatologie einschließlich der Teledermatologie. Seine wissenschaftlichen Untersuchungen zur Hautphysiologie haben das Verständnis der epidermalen Barrierefunktion und Hautirritation wesentlich geprägt. Klinisch liegen ihm die Dermatohistologie und vor allem die „Tropendermatologie“ sehr am Herzen. Er arbeitet mit Dermatologen aus Afrika und Asien eng zusammen und engagiert sich seit vielen Jahren in der Fortbildung der Kolleg/-innen unter anderem am Regional Dermatology Training Centre (RDTC) am Kilimanjaro Christian Medical Centre (KCMC) in Moshi, Tansania.

Als renommierter Wissenschaftler ist Peter Elsner Mitglied in 30 wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Unter anderem ist er Vorsitzender der International Society of Dermatology in the Tropics, Mitglied des Vorstands des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen (BvDD) und Mitglied des Präsidiums und des Vorstands der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Mitglied des Steering Committees des European Dermatoepidemiologic Networks (EDEN) und der International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) und hat lange Jahre als Präsident die International Society of Bioengineering and the Skin (ISBS) geleitet, um nur einige der vielen Ämter zu nennen.

Peter Elsner war immer auch an technischen Innovationen in der Dermatologie interessiert und befasste sich seit vielen Jahren mit dem Einsatz der Telemedizin in der Dermatologie und leitete die European Confederation of Telemedicine Organisations in Dermatology (ECTODerm) lange Jahre als Präsident.

Nicht zuletzt war er von 2003 bis 2011 langjähriger Vorsitzender unserer wissenschaftlichen Fachgesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). Sein besonderes Engagement liegt hier auch weiterhin in der Qualitätssicherung der berufsdermatologischen Versorgung und Begutachtung; dies seit vielen Jahren als Koordinator und Referent der Seminare zur Zertifizierung „Berufsdermatologie (ABD)“.

Professor Elsner ist einer der führenden akademischen Dermatologen in Deutschland, der national und international sehr gut vernetzt ist. Er ist korrespondierendes Mitglied verschiedener Europäischer Dermatologischer Fachgesellschaften und organisierte viele nationale und internationale Tagungen und Kongresse, darunter mehrfach sehr erfolgreiche Tagungen der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie. Er ist Begründer und Mitorganisator des alle 2 Jahre traditionell an Christi Himmelfahrt stattfindenden „Dermatologischen Alpenseminars“, das als wichtiges Forum der Berufsdermatologie für Klinik und Praxis nicht mehr wegzudenken ist.

Zahlreiche Ehrungen (Prix Européen de la Santé, Carrié-Schneider-Preis, ILDS International Leadership Award 2020) und viele akademische Schüler/-innen prägen das Bild von Peter Elsner als Hochschullehrer, Arzt und Forscher.

Neben seinen wissenschaftlichen publizistischen Aktivitäten legt Peter Elsner aber auch regelmäßig in zahlreichen Editorials und Kommentaren – pointiert – den Finger in beispielsweise Aspekte der Patientenversorgung und unseres ärztlichen Alltags betreffende offene Wunden; dies immer erkennbar mit dem Ziel, negativen Entwicklungen vorzubeugen.

Peter Elsner ist ein wunderbarer akademischer Lehrmeister in der Dermatologie, aber auch ein unverzichtbarer Ratgeber für das Leben.

Neben seiner Leidenschaft für die akademische Dermatologie schlägt sein Herz für seine Familie und die Fliegerei. Auch als Flieger hat er alle verfügbaren Lizenzen erworben: Hierzu zählen neben den Lizenzen für Wasserflugzeug und Multi Engine auch der Instrumentenflugschein, die Commercial Pilot Lizenz und Fluglehrerlizenz. Sein Leben ist vollkommen, wenn er sich, möglichst einen Teil seiner Familie an Bord, zu einem beruflichen Termin in die Lüfte erheben oder andere dafür ausbilden kann.

Ebenso hat Professor Elsner ein vielseitiges künstlerisches Interesse. Bereits durch seinen Vater geprägt, der sich selbst der Malerei widmete, konnten unter seiner Federführung zahlreiche Künstler ihre Werke in seiner Klinik präsentieren. Neben vielen anderen sind die Ausstellungen von Wolfgang Petrovsky mit seiner Collagensammlung und Rolf Martin Rüdiger, der vor allem durch seine Drucke überzeugen konnte, unvergessen.

Um diese Vielseitigkeit bewältigen zu können, ist nicht nur ein kluger Geist erforderlich, sondern auch körperliches Training. Deshalb widmete sich Peter Elsner vor allem dem Laufen bis hin zur Königsdisziplin, dem Marathonlauf. Auch so manchen Klinikassistenten oder Seminarteilnehmer konnte er schon zu frühmorgendlichen Joggingrunden in der Natur ermutigen.

Im Namen der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) und aller in Freundschaft verbundenen Kolleginnen und Kollegen sagen wir unseren tief empfundenen Dank für sein großes Engagement in der Berufsdermatologie und wünschen viele weitere aktive und erfüllte Jahre.

Andrea Bauer, Dresden und
Christoph Skudlik, Osnabrück & Hamburg

P.S.: Der Dustri-Verlag möchte sich den Glückwünschen für Herrn Professor Peter Elsner zu seinem 65. Geburtstag anschließen. Wir möchten uns an dieser Stelle für die langjährige großartige Zusammenarbeit, die immer von einer freundlichen Vertrautheit und unglaublichen Sorgfalt und Geschwindigkeit geprägt war, sehr herzlich bedanken. Wir freuen uns auf viele weitere gemeinsame Publikationsvorhaben.

Frank Feistle,
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle

Übersicht
Review

Dermatologie in Beruf und Umwelt, Jahrgang 69, Nr. 2/2021, S. 56-62

Die Dermatologie als innovatives Fachgebiet

T. Biedermann

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München

Schlüsselwörter
kutanes Immunorgan – Immunsignatur – Th1 – Th2 – Th17 – Immuntoleranz – Präzisionsmedizin

Key words
cutaneous immune organ – immune signature – Th1 – Th2 – Th17 – immune tolerance – precision medicine

Die Dermatologie als innovatives Fachgebiet

Schon die Gründung des Fachs der Dermatologie war ein hochinnovativer Schritt, der im Zeitalter der Aufklärung eine Charakterisierung und Kategorisierung von Hauterkrankungen zuließ. Seither ist die Dermatologie immer wieder Motor für Innovationen gewesen und besetzt so mit Recht die ganze Breite des Fachs mit ausgewiesenen Experten/-innen. An dieser Stelle soll insbesondere die Entwicklung und das tiefere Verständnis der Haut als integrierendes Immunorgan hervorgehoben werden und dabei die Bedeutung des kutanen Immunsystems für Krankheiten und Therapien. Die immer weitergehende Stratifizierung entzündlicher Hautkrankheiten wird in naher Zukunft eine deutlich individualisiertere Therapieauswahl ermöglichen, bei der ein individuelles Entzündungsmuster der Haut als Grundlage für die Auswahl des spezifischen Therapeutikums herangezogen wird. Die Steuerung von Immunreaktionen der Haut ist aber auch von großer Bedeutung für die Abwehr von Krebs und Infektionskrankheiten und eine perkutane Impfung sollte als potenteres Gegenmodell zu intramuskulären Impfungen gerade in Zeiten der Pandemie stärker verfolgt werden.

Dermatology as an innovative field of medicine

Founding the field of dermatology during the age of enlightenment was a highly innovative step that allowed the characterization and categorization of skin diseases. Since then, dermatology has repeatedly been the driving force for innovations and, thus, rightly occupies the entire spectrum of the subject with proven experts. At this point, the development and deeper understanding of the skin as an integrating immune organ and the importance of the cutaneous immune system for diseases and therapies should be emphasized. The ever increasing stratification of inflammatory skin diseases will allow a much more individualized therapy selection in the near future, using an individual inflammatory pattern of the skin as a basis for the selection of the specific therapeutic agent. However, the control of immune responses of the skin is also of great importance for the defense against cancer and infectious diseases, and percutaneous vaccination should be pursued more vigorously as a more potent counter-model to intramuscular vaccination, especially in times of the pandemic.

Innovation aus Tradition

Hauterkrankungen sind für die Menschen von jeher etwas besonders Besorgniserregendes gewesen und haben aufgrund ihrer Sichtbarkeit die Betroffenen nicht selten zu von der Gesellschaft abgesonderten, „Aussätzigen“ gemacht [1]. Diese unmenschlichen Zustände zu verbessern, war ein wichtiges Ziel und führte zur Gründung des Fachs der Dermatologie. Im Zeitalter der Aufklärung wurde das Fach der Dermatologie durch eine präzise Charakterisierung und Kategorisierung der Hauterscheinungen und durch Atlanten mit Abbildungen von Hauterkrankungen morphologisch durchdekliniert, auch um das Lehren, das präzisere Therapieren und eine Weiterentwicklung im Fach möglich zu machen [2]. Der morphologischen ersten Stratifizierung von Hauterkrankungen folgten die feingewebliche morphologische Charakterisierung und Kategorisierung (Histologie, Elektronenmikroskopie) sowie ein zunehmendes Verständnis zellulärer und intra- und interzellulärer Prozesse, die ein immer weitergehendes Verständnis von Dermatosen ermöglichten. Die Entwicklung der Dermatologie ist eine von Innovation zu Innovation, und das Fach der Dermatologie impliziert Innovation als ein ihr eigenes und sie dominierendes Charakteristikum. Daher haben die Organisatoren gut daran getan, als roten Faden für das Symposium zu Professor

© 2021
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 1438-776X
DOI 10.5414/DBX00402

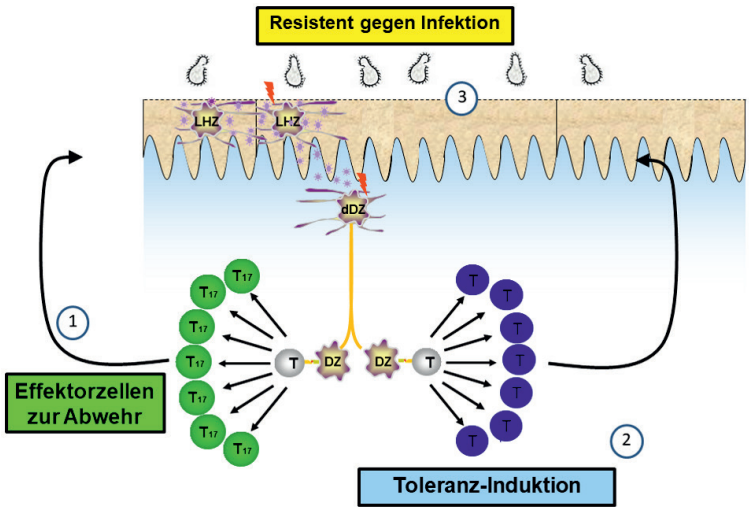

Abb. 1. Die Haut als im Netzwerk agierendes Immunorgan. In die Haut eingebettete dendritische Zellen verschiedener Subtypen (Langerhans-Zellen [LHZ], dermale dendritische Zellen [dDZ] u. a. m.) scannen die Oberfläche und die Haut nach Signalen zum Beispiel in Form von Bestandteilen von Mikroben. Diese Signale können zu einer Aktivierung der dendritischen Zellen führen, die daraufhin ein Programm der Reifung durchlaufen, welches ihnen die Einwanderung in die drainierenden Lymphknoten ermöglicht. Je nach Signalstärke und Antigen sowie kostimulatorischen Molekülen und Zytokinen, die sie produzieren, aktivieren diese dendritischen Zellen T-Lymphozyten und führen im Erfolgsfall zu deren Expansion und phänotypischen Veränderungen was ihre Immunqualität angeht. Für das Szenario einer Infektabwehr sind Subtypen wie TH1 oder TH17 wichtig, die beispielsweise in die infizierte Haut wandern und die Infektion dort bekämpfen [1]. Eine Retraktionsphase führt die Anzahl dieser Effektor-T-Lymphozyten zahlenmäßig zurück und ein das Immungedächtnis repräsentierender Anteil von ihnen bleibt in der Haut und in den Lymphknoten zurück für einen nächsten Kontakt und eine schnellere und wirksamere Immunreaktion. Ein dafür geeignetes Zytokinmuster der dendritischen Zellen, oftmals als Folge schwächerer oder qualitativ veränderter Signale, kann auch zu einer aktiven Immuntoleranz führen, die für eine stabile Homöostase der Haut von großer Bedeutung ist [2]. Diese unterschiedlichen Qualitäten der adaptiven Immunantwort stabilisieren zusammen mit der angeborenen, innaten Immunantwort die Immunhomöostase und Barrierefunktionen der Haut [3]. Neben der Barrierefunktion der Epidermis mit dem Stratum corneum ist dabei auch eine stabile Mikrobiota der Haut von großer Bedeutung.

In die Haut ist ein hocheffizient arbeitendes und machtvolles Immunorgan integriert, welches gleichermaßen Abwehr und/oder Toleranz organisieren kann

Dr. med. Peter Elsners 65. Geburtstag Innovation in unserem Fach in ihren verschiedenen Fassetten zu wählen. Viele der Themen, die dabei dargestellt werden, machen die Dermatologie von heute aus. Die wichtigen Bereiche des Fachs wurden durch herausragende Vertreter besetzt. Um Dopplungen zu vermeiden, wird sich dieser Beitrag mit den Innovationen im Bereich der entzündlichen Hauterkrankungen beschäftigen.

Innovation durch Verstehen von Funktion

Die Haut als Grenzfläche zur Umwelt erfüllt eine Reihe von ganz wesentlichen Funktionen, die in der Neuzeit nacheinander begriffen und inhaltlich erforscht worden sind [3]. Zu diesen gehört, die Haut als ein aktives Immunorgan zu verstehen, welches eine Vielzahl von Abwehrmechanismen in Gang setzen kann, gezielte Entzündung orchestrieren kann und ein in der Haut platziertes Immungedächtnis aufbauen kann (Abb. 1). Auch wenn Details dazu erst in der letzten Dekade erfasst und verstanden wurden, so hat doch die erste Vakzinierung durch kutane Inokkulation von Kuhpocken durch Edward Jenner Ende des 18. Jahrhunderts die Potenz des Hautorgans als Immunorgan bereits offengelegt. Gerade in Zeiten der Corona-Pandemie ist es von besonderem Interesse sich zu erinnern, dass auch in deutschen Landen im 19. Jahrhundert Impfprogramme aufgelegt und Impfscheine zu den Schutzpocken ausgestellt worden sind, auch in Thüringen [4]. Das Besondere an der Pockenimpfung war, dass damit die Pocken letztendlich ausgerottet werden konnten. Außerdem waren die Pocken eine Erkrankung des Organs Haut und wurden durch eine die Haut skarifizierende Impfmethode erfolgreich eliminiert [5]. Es bliebe zu analysieren, ob diese erfolgreiche Strategie einer Impfung statt der intramuskulären auch gegen Viren der Corona-Gattung erfolgreich sein könnte. Grundlagenwissenschaftliche Analysen konnten jedenfalls nachweisen, dass die Skarifzierungsmethode als Impfapplikation gegen das Pockenvirus um mehrere Log-Stufen wirksamer ist als etwa eine subkutane oder intramuskuläre Applikation [6]. Die Erstbeschreibung der Langerhans-Zellen in der Haut (Abb. 1) durch Georg Stingl Ende der 1970er Jahre kann rückblickend als eine Art „Startschuss“ dafür gewertet werden, dass das Netzwerk der Haut zunehmend auch als Immunorgan verstanden wird [7]. In den nächsten Jahrzehnten konnten experimentell Evidenzen

Eine Ausdifferenzierung hin zu verschiedenen Immunqualitäten in der Haut und durch die Haut erlaubt eine fein regulierte und für jede Infektsituation angepasste Immunabwehr. Diese Immunphänotypen bestimmen aber auch chronisch entzündliche Hauterkrankungen wie Lichen ruber (Th1), atopische Dermatitis (Th2) und Psoriasis (Th17)

dafür gesammelt werden, dass in der Haut verankerte Immunzellen einen wesentlichen Beitrag zur Hautgesundheit, zur Abwehr von Schädlingen, zur Kontrolle von Krebs, aber auch zur Entstehung von entzündlichen Erkrankungen und Allergien leisten [3, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Parallel zu dieser Entwicklung wurde eine Stratifizierung des Immunorgans in seine unterschiedlichen Systeme und zellulären Bestandteile vorgenommen. Dazu haben in wesentlichen Teilen auch Arbeiten aus der Dermatologie beigetragen. Vertreter des Fachgebiets haben zusammen mit weltweit bekannten Immunologen wesentliche Teilbereiche entschlüsselt und waren damit auch Wegbereiter für innovative Therapien. Die Charakterisierung des sog. angeborenen oder natürlichen Immunsystems mit 1. seinen Pathogen-Erkennungsrezeptoren zum Beispiel der Toll-like-Rezeptorfamilie [14, 15, 16, 17, 18, 19], mit 2. den mikrobiellen Bestandteilen, die diese Rezeptoren aktivieren [9, 10, 13, 20, 21, 22], mit 3. den verschiedenen Subtypen dendritischer Zellen, die diese Signale verarbeiten und in biologische Informationen übersetzen und, letztendlich, damit eine adaptive Immunantwort orchestrieren [23, 24, 25]. Dendritische Zellen können je nach Signal in einem die Haut drainierenden Lymphknoten zur Aktivierung von T-Lymphozyten führen, die als Effektorimmunzellen in die Haut einwandern können. In der Haut und im Lymphknoten können diese dann in geringerer Zahl verbleiben, um ein Immungedächtnis für den nächsten Kontakt mit dem Auslöser bereit zu halten (Abb. 1). Meist sind es weniger stark aktivierende Signale, die zur Aktivierung und Expansion von regulatorisch wirkenden T-Lymphozyten (Treg) führen, die eine aktive immunologische Toleranz vermitteln [11, 13, 26]. Ein ausgeglichenes Zusammenspiel dieser Immunqualitäten mit der angeborenen Immunität und den die Haut besiedelnden Mikroben macht die funktionierende Barriere der Haut aus, die Infektionen gegenüber weitestgehend resistent ist (Abb. 1), trotz einer permanenten Exposition auch gegenüber potentiell pathogenen Erregern [3, 11]. Bereits seit den 1980er Jahren wurde mit dem immer differenzierteren Nachweis von Zytokinen/Interleukinen, die von Zellen der adaptiven (erworbenen) Immunität nach Aktivierung ausgeschüttet werden, dieser Teil des Immunsystems in immer mehr Immunqualitäten aufgetrennt und spezifischen Funktionen zugeordnet [27, 28, 29, 30]. Während gerade am Anfang dieser Entwicklung von vielen Beobachtern diese z. T. grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten als „l'art pour l'art" abgetan worden sind, insbesondere eine Expansion der Interleukine zu höheren zweistelligen „Hausnummern", wissen wir heute, dass die Komplexität der kutanen Biologie ebenso wie die der Immunabwehr oder auch chronisch entzündlicher Prozesse kleinteilig organisiert sind und ihre hochgradige Spezifität durch genau diese unterschiedlichen „immune pathways" zu erklären, zu verstehen und auch zu therapieren sind. Derzeit laufende Therapiestudien, die beispielsweise den Rezeptor für Interleukin 36 mittels Antikörpern (Biologika) blockieren und die generalisierte pustulöse Psoriasis erfolgreich behandeln, basieren auf diesen immer weiter sich entwickelnden Einsichten [31].

Stratifizierung von Immunantworten und entzündlichen Hauterkrankungen sowie ihre therapeutischen Konsequenzen

Im Jahr 1986 wurden im Journal of Immunology die ersten Arbeiten veröffentlicht, die zwei Subtypen von $CD4^+$ T-Helferlymphozyten auf der Grundlage der von ihnen sezernierten Zytokine beschrieben. Diese Befunde, die zunächst tierexperimentell etabliert worden sind, haben das TH1-TH2-Paradigma geschaffen [27, 28, 29, 30, 32, 33]. Interferon γ und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) für den TH1-Subtyp sowie Interleukin 4 und Interleukin 13 für den TH2-Subtyp gehören heute zum Einmaleins der medizinischen Ausbildung. Die Blockade von TNF auf der einen und die Inhibition der Wirkung von Interleukin 4 und/oder Interleukin 13 auf der anderen Seite gehören zum Repertoire moderner Systemtherapien in der Dermatologie und darüber hinaus. Die Stabilität bzw. Modulierbarkeit solch polarisierter Immunphänotypen war von Anbeginn ein wichtiger Fokus der Forschungsarbeiten [32, 33]. Das Bild des Yin und Yang zwischen TH1 und TH2 hat lange das Verständnis und die Lehrbücher geprägt und therapeutische Interventionen, mit denen pathogene TH1-

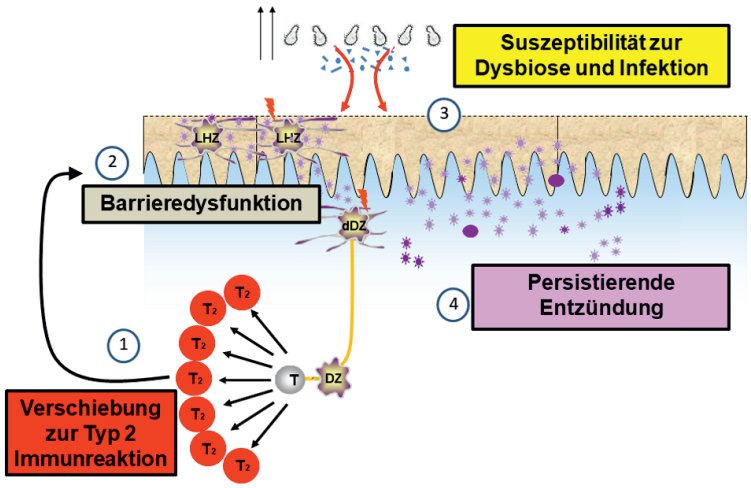

Abb. 2. Dysfunktion der Hautbarrieren unter dem Einfluss einer Typ-2-Immunität. Eine genetisch begründete reduzierte Hautbarriere und/oder die Exposition gegenüber Allergenen oder Irritantien können die Ausbildung einer Typ-2-Immunität durch die aus der Haut einwandernden dendritischen Zellen im drainierenden Lymphknoten bedingen. Ein wichtiger Teil der Typ-2-Immunität sind die T-Helfer-2 (TH2) Zellen, die in ihrer aktivierten Form häufig sog. Homing-Rezeptoren für die Haut exprimieren [1]. Diese erlauben es ihnen, in die Haut einzuwandern und dort die Expression von wichtigen Barriereproteinen in der Epidermis gezielt zu reduzieren [2]. Effektorzytokine der Typ-2-Immunität verhindern die Aufregulation anti-mikrobiell wirksamer Substanzen und dies führt zusammen mit der reduzierten Barrierefunktion zu einem Zusammenbruch des kutanen Mikrobioms hin zu einer Dysbiose, die von *Staphylococcus aureus* dominiert wird [3]. Dies verändert auch die Zusammensetzung mikrobieller Substanzen auf der Haut und führt zu einer Exposition gegenüber Liganden von Pathogenerkennungsrezeptoren, was zu einer persistierenden Entzündungsreaktion der Haut beiträgt, welche durch die Typ-2-Immunreaktion unterhalten und verstärkt wird [4]. Die Blockade einer Typ-2-Immunreaktion stabilisiert daher die Barrierefunktion der Haut auf der Ebene der Epidermis, auf der Ebene des Mikrobioms und auf der Ebene der Immunzellen.

Die Pathogenese der atopischen Dermatitis basiert auf drei wesentlichen Säulen: Typ-2 dominierte Immunlage, reduzierte Barrierefunktion und mikrobielle kutane Dysbiose

oder TH2-dominierte entzündliche Prozesse moduliert und therapiert werden konnten, waren wichtige Meilensteine der translationalen Medizin. Für die Dermatologie sind dabei insbesondere wichtig die Therapie der Psoriasis mit Interleukin 4 [34, 35, 36]. Deutlich später als der TH1- und der TH2-Subtyp wurde der durch die Produktion des Interleukin 17A charakterisierte Subtyp der TH17-Zellen etabliert und seine Funktion für mit Neutrophilen assoziierte Immunantworten beschrieben. Der TH17-Subtyp ist weniger stabil und flexibler als seine Pendants der TH1 und TH2 Immunqualität und benötigt zur Stabilisierung zum Beispiel das Interleukin 23. Die therapeutischen Erfolge mittels einer Blockade von Interleukin 17A, seinem Rezeptor (Interleukin 17 Rezeptor A) oder des den TH17-Subtyp stabilisierenden Interleukin 23 bei der Psoriasis sind beeindruckend und unterstreichen seine Bedeutung für entzündliche Prozesse [36, 37, 38]. Auch hinsichtlich des Yin und Yang-Bildes steht heute die modulierende Wirkung von TH2-Zytokinen für den TH17-Phänotyp im Vordergrund [36]. Die enormen Erfolge, die mit spezifischen Immunantworten blockierenden Antikörpern bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen wie der Psoriasis und zunehmend auch der atopischen Dermatitis erzielt werden konnten, führen zu weiteren Anstrengungen bei forschenden Pharmaunternehmen, in Biotec-Unternehmen und der Akademie. Für die atopische Dermatitis ist die Pathogenese auch dadurch immer besser verstanden worden, denn wir wissen heute, dass viele Ebenen einer stabilen Hautbarriere durch die Effektorzytokine der TH2 oder Typ-2-Immunität gestört werden (Abb. 2): Die Barrierefunktion wird reduziert, ein Anstieg der anti-mikrobiellen Immunantwort wird blockiert [39, 40, 41] und dadurch das eigentlich stabile kutane Mikrobiom in eine Dysbiose verwandelt, die die Entzündung perpetuiert (Abb. 2) [3, 12, 42, 43, 44]. Die Möglichkeit der Blockade einer Typ-2-Immunreaktion bei atopischer Dermatitis wird derzeit erfolgreich für andere mit Atopie assoziierte Erkrankungen eingesetzt oder getestet, wie bei allergischem Asthma, chronischer Rhinosinusitis mit Polypen oder eosinophilen gastrointestinalen Erkrankungen. Forschungsanstrengungen erlauben auch, dass klinische Subentitäten wie das nummuläre Ekzem damit therapierbar wird und die generalisierte pustulöse Psoriasis spezifischer behandelbar wird, zum Beispiel durch einen Antikörper gegen den Interleukin 36-Rezeptor. Diese Beispiele weisen den Weg für ein grundsätzliches Vorgehen: Die diagnostische Analyse von Immunsignaturen auch bei selteneren chronischen entzündlichen Hauterkrankungen zusammen mit dem Nachweis einer funktionellen Bedeutung bestimmter Mediatoren und Zelltypen erlauben die Entwicklung von immer spezifischeren Therapien und das derzeit noch gültige Prinzip des „Try-and-error“ bei individuellen

Patienten wird ersetzt werden können durch eine präzisere Analytik. Die Ergebnisse einer zusätzlichen molekularen Diagnostik kann dann dahingehend interpretiert werden, dass zur Diagnostik eine individualisierte Therapieform ausgewählt und indiziert werden kann. Auch das Übertragen von etablierten Therapien in die Behandlung von selteneren Entitäten sollte diesen Prinzipien folgen [45, 46, 47, 48, 49]. Diese Therapieprinzipien mit Biologica werden ergänzt durch relativ spezifische aber breiter angelegte Therapiemodalitäten wie beispielsweise die der JAK-Inhibitoren [50]. Die Januskinasen (JAK) sind wichtig für die Signaltransduktion von durch Zytokine aktivierte Rezeptoren ins Zellinnere, die die Grundlage für Prozesse sind, die zur Produktion und Sekretion beispielsweise von weiteren Botenstoffen führen. Diese Substanzklasse wird gerade in der Dermatologie etabliert und von vielen Forschungsarbeiten begleitet. Mit all diesen Anstrengungen etablieren Vertreter des Fachs wie beschrieben eine fortgeschrittene Analytik, die zusammen mit exzellenter klinischer Phänotypisierung und standardisiertem Therapiemonitoring bei vielen Hauterkrankungen eine neue Dimension der Diagnostik und Therapie eröffnen wird, die die Dermatologie auch in dieser Dekade, die geprägt ist von „precision medicine“, erneut als höchst innovatives Fachgebiet ausweisen wird [51]. Diese Entwicklungen unterstützen, dass die Dermatologie zu den forschungsstarken Fächern der Universitätskliniken zählt, sie für den Nachwuchs ein für die Ausbildung attraktives Fach ist und für die forschenden Pharmaunternehmen ein attraktiver Partner. So zeichnete der Rückblick ins Fach bereits den Ausblick vor, der dem innovativen Fach der Dermatologie eine prosperierende Zukunft verheißt.

Interessenkonflikt

T. Biedermann war als Berater und/oder Referent gegen Honorar tätig bzw. erhielt Forschungs- oder Studiengelder von: Alk-Abelló, Celgene-BMS, Galderma, GlaxoSmithKline, Leo Pharma, Lilly Deutschland GmbH, Mylan, Novartis, Phadia-Thermo Fisher, Sanofi-Genzyme, Regeneron.

Literatur

[1] *Hundeiker M.* Leprosy in the middle ages: therapeutic concepts and fabrications. Aktuelle Derm. 2012; *38:* 121-125.

[2] *Holubar K.* Ferdinand von Hebra – Ein Pionier der deutschsprachigen Dermatologie. Berlin – Heidelberg: Springer; 1981.

[3] *Eyerich S, Eyerich K, Traidl-Hoffmann C, Biedermann T.* Cutaneous barriers and skin immunity: differentiating a connected network. Trends Immunol. 2018; *39:* 315-327. CrossRef PubMed

[4] *Hartung T.* Zur Entwicklung der Pockenschutzimpfung unter besonderer Berücksichtigung Thüringens im 18. und 19. Jahrhundert. 2002.

[5] *Müller HE.* Pockenimpfung: Plädoyer für eine Wiedereinführung. Dtsch Arztebl Int. 2004; *101:* 2090.

[6] *Liu L, Zhong Q, Tian T, Dubin K, Athale SK, Kupper TS.* Epidermal injury and infection during poxvirus immunization is crucial for the generation of highly protective T cell-mediated immunity. Nat Med. 2010; *16:* 224-227. CrossRef PubMed

[7] *Stingl G, Wolff-Schreiner EC, Pichler WJ, Gschnait F, Knapp W, Wolff K.* Epidermal Langerhans cells bear Fc and C3 receptors. Nature. 1977; *268:* 245-246. CrossRef PubMed

[8] *Kaesler S, Wölbing F, Kempf WE, Skabytska Y, Köberle M, Volz T, Sinnberg T, Amaral T, Möckel S, Yazdi A, Metzler G, Schaller M, Hartmann K, Weide B, Garbe C, Rammensee HG, Röcken M, Biedermann T.* Targeting tumor-resident mast cells for effective anti-melanoma immune responses. JCI Insight. 2019; *4:* 125057. CrossRef PubMed

[9] *Skabytska Y, Kaesler S, Volz T, Biedermann T.* How the innate immune system trains immunity: lessons from studying atopic dermatitis and cutaneous bacteria. J Dtsch Dermatol Ges. 2016; *14:* 153-156. CrossRef PubMed

[10] *Biedermann T, Skabytska Y, Kaesler S, Volz T.* Regulation of t cell immunity in atopic dermatitis by microbes: the yin and yang of cutaneous inflammation. Front Immunol. 2015; *6:* 353. CrossRef PubMed

[11] *Kaesler S, Skabytska Y, Volz T, Biedermann T.* Biodiversität und Immuntoleranz in der Allergologie. Allergo J. 2018; *27:* 28-35. CrossRef

[12] *Skabytska Y, Wölbing F, Günther C, Köberle M, Kaesler S, Chen KM, Guenova E, Demircioglu D, Kempf WE, Volz T, Rammensee HG, Schaller M, Röcken M, Götz F, Biedermann T.* Cutaneous innate immune sensing of Toll-like receptor 2-6 ligands suppresses T cell immunity by inducing myeloid-derived suppressor cells. Immunity. 2014; *41:* 762-775. CrossRef PubMed

[13] *Volz T, Skabytska Y, Guenova E, Chen KM, Frick JS, Kirschning CJ, Kaesler S, Röcken M, Biedermann T.* Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. J Invest Dermatol. 2014; *134:* 96-104. CrossRef PubMed

[14] *Volz T, Kaesler S, Biedermann T.* Innate immune sensing 2.0 – from linear activation pathways to fine tuned and regulated innate immune networks.

Exp Dermatol. 2012; *21:* 61-69. CrossRef PubMed

[15] *Biedermann T, Zimmermann S, Himmelrich H, Gumy A, Egeter O, Sakrauski AK, Seegmüller I, Voigt H, Launois P, Levine AD, Wagner H, Heeg K, Louis JA, Röcken M.* IL-4 instructs TH1 responses and resistance to Leishmania major in susceptible BALB/c mice. Nat Immunol. 2001; *2:* 1054-1060. CrossRef PubMed

[16] *Beutler B.* TLR4 as the mammalian endotoxin sensor. Curr Top Microbiol Immunol. 2002; *270:* 109-120. CrossRef PubMed

[17] *Anderson KV, Jürgens G, Nüsslein-Volhard C.* Establishment of dorsal-ventral polarity in the Drosophila embryo: genetic studies on the role of the Toll gene product. Cell. 1985; *42:* 779-789. CrossRef PubMed

[18] *Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B.* Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. Science. 1998; *282:* 2085-2088. CrossRef PubMed

[19] *Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA.* The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults. Cell. 1996; *86:* 973-983. CrossRef PubMed

[20] *Akira S, Uematsu S, Takeuchi O.* Pathogen recognition and innate immunity. Cell. 2006; *124:* 783-801. CrossRef PubMed

[21] *Biedermann T, Volz T.* Natürliche Immunität und ihre Bedeutung für das Mikrobiom, in Allergologie. Berlin – Heidelberg: Springer; 2015. p. 37-48.

[22] *Volz T, Nega M, Buschmann J, Kaesler S, Guenova E, Peschel A, Röcken M, Götz F, Biedermann T.* Natural Staphylococcus aureus-derived peptidoglycan fragments activate NOD2 and act as potent costimulators of the innate immune system exclusively in the presence of TLR signals. FASEB J. 2010; *24:* 4089-4102. CrossRef PubMed

[23] *Brüggen MC, Epstein MM, Stingl G.* Antigen- bzw. Allgenpräsentation, in Allgerologie. Berlin – Heidelberg: Springer. 2015. p. 49-67.

[24] *Ghoreschi K, Röcken M.* Adaptive Immunität durch T-Lymphozyten, in Allergologie. Berlin – Heidelberg: Springer; 2015. p. 87-93.

[25] *Steinbrink K, Raker V.* SALT ("skin-associated lymphoid tissue"), in Allergologie. Berlin – Heidelberg: Springer; 2016. p. 127-135.

[26] *Volz T, Kaesler S, Draing C, Hartung T, Röcken M, Skabytska Y, Biedermann T.* Induction of IL-10-balanced immune profiles following exposure to LTA from Staphylococcus epidermidis. Exp Dermatol. 2018; *27:* 318-326. CrossRef PubMed

[27] *Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL.* Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol. 1986; *136:* 2348-2357. PubMed

[28] *Shevach EM, Margulies DH.* William E. Paul 1936 – 2015. Nat Immunol. 2015; *16:* 1205. CrossRef PubMed

[29] *Punnonen J, de Vries JE.* IL-13 induces proliferation, Ig isotype switching, and Ig synthesis by immature human fetal B cells. J Immunol. 1994; *152:* 1094-1102. PubMed

[30] *Mosmann TR, Coffman RL.* TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annu Rev Immunol. 1989; *7:* 145-173. CrossRef PubMed

[31] *Walsh PT, Fallon PG.* The emergence of the IL-36 cytokine family as novel targets for inflammatory diseases. Ann N Y Acad Sci. 2018; *1417:* 23-34. CrossRef PubMed

[32] *Röcken M, Müller KM, Saurat JH, Müller I, Louis JA, Cerottini JC, Hauser C.* Central role for TCR/CD3 ligation in the differentiation of CD4+ T cells toward A Th1 or Th2 functional phenotype. J Immunol. 1992; *148:* 47-54. PubMed

[33] *Röcken M, Saurat JH, Hauser C.* A common precursor for CD4+ T cells producing IL-2 or IL-4. J Immunol. 1992; *148:* 1031-1036. PubMed

[34] *Biedermann T, Mailhammer R, Mai A, Sander C, Ogilvie A, Brombacher F, Maier K, Levine AD, Röcken M.* Reversal of established delayed type hypersensitivity reactions following therapy with IL-4 or antigen-specific Th2 cells. Eur J Immunol. 2001; *31:* 1582-1591. CrossRef PubMed

[35] *Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, Dugas M, Mailhammer R, van Eden W, van der Zee R, Biedermann T, Prinz J, Mack M, Mrowietz U, Christophers E, Schlöndorff D, Plewig G, Sander CA, Röcken M.* Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. Nat Med. 2003; *9:* 40-46. CrossRef PubMed

[36] *Guenova E, Skabytska Y, Hoetzenecker W, Weindl G, Sauer K, Tham M, Kim KW, Park JH, Seo JH, Ignatova D, Cozzio A, Levesque MP, Volz T, Köberle M, Kaesler S, Thomas P, Mailhammer R, Ghoreschi K, Schäkel K, Amarov B, et al.* IL-4 abrogates T(H)17 cell-mediated inflammation by selective silencing of IL-23 in antigen-presenting cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2015; *112:* 2163-2168. CrossRef PubMed

[37] *Zhu J, Yamane H, Paul WE.* Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). Annu Rev Immunol. 2010; *28:* 445-489. CrossRef PubMed

[38] *Cooney LA, Towery K, Endres J, Fox DA.* Sensitivity and resistance to regulation by IL-4 during Th17 maturation. J Immunol. 2011; *187:* 4440-4450. CrossRef PubMed

[39] *Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, Schneider L, Beck LA, Barnes KC, Leung DY.* Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. J Allergy Clin Immunol. 2009; *124 (Suppl 2):* R7-R12. CrossRef PubMed

[40] *Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, Gallo RL, Leung DY.* Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. N Engl J Med. 2002; *347:* 1151-1160. CrossRef PubMed

[41] *Howell MD, Gallo RL, Boguniewicz M, Jones JF, Wong C, Streib JE, Leung DY.* Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus. Immunity. 2006; *24:* 341-348. CrossRef PubMed

[42] *Eyerich K, Eyerich S, Biedermann T.* The multimodal immune pathogenesis of atopic eczema. Trends Immunol. 2015; *36:* 788-801. CrossRef PubMed

[43] *Biedermann T.* Dissecting the role of infections in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 2006; *86:* 99-109. PubMed

[44] *Kaesler S, Volz T, Skabytska Y, Köberle M, Hein U, Chen KM, Guenova E, Wölbing F, Röcken M, Biedermann T.* Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4-mediated suppression of IL-10. J Allergy Clin Immunol. 2014; *134:* 92-99. CrossRef PubMed

[45] *Pilz AC, Seiringer P, Biedermann T, Eyerich K.* Treatment of pityriasis rubra pilaris with guselkumab. JAMA Dermatol. 2019; *155:* 1424. CrossRef PubMed

[46] *Weins AB, Biedermann T, Eyerich K, Moeckel S, Schnopp C.* Erfolgreiche Behandlung eines schweren dyshidrosiformen Ekzems mit Dupilumab bei einem Kind. J Dtsch Dermatol Ges. 2019; *17:* 1165-1167. CrossRef

[47] *Pilz AC, Roenneberg S, Biedermann T, Eyerich K.* Ixekizumab gegen die Acrodermatitis continua. J Dtsch Dermatol Ges. 2018; *16:* 907-910. PubMed

[48] *Schuch A, Fischer T, Boehner A, Biedermann T, Volz T.* Successful treatment of severe recalcitrant hidradenitis suppurativa with the interleukin-17a antibody secukinumab. Acta Derm Venereol. 2018; *98:* 151-152. CrossRef PubMed

[49] *Bohner A, et al.* Acute generalized pustular psoriasis treated with the IL-17A antibody secukinumab. JAMA Dermatol. 2015; *152:* 1-2. PubMed

[50] *Seiringer P, Lauffer F, Pilz AC, Boehmer D, Biedermann T, Eyerich K.* Tofacitinib in Hypertrophic Lichen Planus. Acta Derm Venereol. 2020; *100:* adv00220. CrossRef PubMed

[51] *Lauffer F, Jargosch M, Krause L, Garzorz-Stark N, Franz R, Roenneberg S, Böhner A, Mueller NS, Theis FJ, Schmidt-Weber CB, Biedermann T, Eyerich S, Eyerich K.* Type I immune response induces keratinocyte necroptosis and is associated with interface dermatitis. J Invest Dermatol. 2018; *138:* 1785-1794. CrossRef PubMed

Prof. Dr. med. Tilo Biedermann
Klinik und Poliklinik für
Dermatologie und Allergologie
Technische Universität München
Biedersteiner Str. 29
80802 München
tilo.biedermann@tum.de

Übersicht
Review

Dermatologie in Beruf und Umwelt, Jahrgang 69, Nr. 2/2021, S. 63-66

Innovationen in der Dermopharmazie

C. Surber

Dermatologische Kliniken Basel und Zürich, Schweiz

Schlüsselwörter
Innovation – Dermopharmazie – Metamorphose des Vehikels – Galenik

Key words
innovation – dermopharmacy – vehicle metamorphosis – galenics

Innovationen in der Dermopharmazie

Echte Innovationen resultieren dann, wenn diese in neue Produkte, Dienstleistungen oder Verfahren einfließen, die einen Mehrwert generieren, erfolgreiche Anwendungen finden, einen Markt durchdringen und ökonomisch erfolgreich sind. Anhand eines Beispiels wird dargelegt, wie die geschickte Wahl von Vehikelingredienzien die Wirkstoffe eines Produkts stabilisieren und deren lokale Bioverfügbarkeit erhöhen. Durch rasches Abdampfen von Vehikelingredienzien nach Produktapplikation (Metamorphose des Vehikels) entsteht lokal auf der Haut ein „neues" Vehikel, in dem sich die Wirkstoffe in übersättigter Lösung befinden. Daraus resultiert eine erhöhte lokale Bioverfügbarkeit mit verbesserter klinischer Wirksamkeit.

Innovations in dermopharmacy

True innovations happen when they are incorporated into new products, services, or processes that generate added value, find successful applications, penetrate a market, and are economically successful. An example is given of how the clever choice of vehicle ingredients can stabilize the active ingredients of a product and increase their local bioavailability. Rapid evaporation of vehicle ingredients after product application (metamorphosis of the vehicle) creates a „new" vehicle locally on the skin in which the active ingredients are present in supersaturated solution. This results in increased local bioavailability with improved clinical efficacy.

Heute vergeht kein Tag, ohne dem Begriff „Innovation" nicht in irgendeinem Zusammenhang begegnet zu sein. Innovation – wörtlich „Erneuerung" aus dem Lateinischen „innovare" (erneuern) abgeleitet – wird in der Umgangssprache im Sinne von neuen Ideen und Erfindungen verwendet, die zu Lösungen führen. Echte Innovationen resultieren allerdings erst dann aus Ideen, wenn diese in neue Produkte, Dienstleistungen oder Verfahren einfließen, die einen Mehrwert generieren, erfolgreiche Anwendungen finden, einen Markt durchdringen und schlussendlich ökonomisch erfolgreich sind. Ein Umfeld, das Neugier, Kreativität und Lust nach Neuem zulässt, ist unabdingbare Voraussetzung für die Innovationsfähigkeit von Gruppierungen, Organisationen oder Gesellschaften [1]. Die weitverbreitete, fast inflationäre, manchmal auch falsche Anwendung des Begriffs „Innovation" lässt das Wort hin und wieder auch zu einer leeren Worthülse verkommen.

Welche Innovationen sind bei Produkten zur Anwendung auf der Haut denkbar?

Zwischen Forschung und Entwicklung bis hin zur Promotion sind unterschiedlichste Innovationen möglich.

Als meistgenannte Innovation werden die Entwicklung und Einführung von neuen Wirkstoffen und Anwendungsgebiete genannt. Auch die gezielte Änderung eines bereits zugelassenen Wirkstoffmoleküls zur Verbesserung der Wirkstoffaufnahme durch die Haut oder zur Verminderung von potentiellen unerwünschten Wirkungen hat innovatives Potential (prodrug). Wirkstoffe werden fast ausschließlich in Darreichungsformen (Vehikel, Wirkstoffträger, etc.) eingearbeitet, damit diese gelagert, dosiert und verabreicht werden können. In diesem Bereich bieten sich ebenfalls unzählige Möglichkeiten der Innovation. Die Änderung der Zugehörigkeit zu einer bestimmten regulatorischen Gruppe – insbesondere die Überführung von der Gruppe der „Kosmetika" in die Gruppe der „Medizinprodukte" hat ebenfalls wirtschaftlich attraktives, innovatives Potential. Durch die veränderte Zweckbestimmung können im Gegensatz zu „Kosmetika" mit Produkten aus der Kategorie „Medizinprodukte" krankheitsbezogene Produktaussagen gemacht werden. Eindrückliches Beispiel sind Son-

Meinem langjährigen Kollegen und Freund Prof. Dr. med. Peter Elsner zum 65. Geburtstag gewidmet

© 2021
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 1438-776X
DOI 10.5414/DBX00410

Durch eine innovative Schaumspraygalenik ist es gelungen, die Wirkstoffkonzentration über die maximale Sättigungskonzentration zu steigern

nenschutzmittel der Kategorie „Medizinprodukte“, die den Schutz vor hellem Hautkrebs anpreisen.

Im Rahmen dieses Beitrags soll die spannende galenisch-pharmakologische Innovationsgeschichte der Fixkombination Betamethason/Calcipotriol zur Behandlung der Psoriasis vulgaris diskutiert werden. Der Einsatz lokaler Kortikosteroide zur Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen etablierte sich in den 1950er Jahren. In der Folge wurden zahlreiche Derivate entwickelt, so auch Betamethason. In den 1990er Jahren wurde der Einsatz von Vitamin D-Analogen zur Behandlung der Psoriasis lanciert und Calcipotriol entwickelte sich zum Goldstandard. Später wurde über erfolgreiche Therapien berichtet, bei denen Betamethason und Calcipotriol abwechselnd im Rotationsverfahren zum Einsatz kamen. Aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften der beiden Wirkstoffe, erwies sich die Kombination der Substanzen in einem einzigen Produkt als schwierig. Durch die kunstfertige Wahl von Vehikelingredienzien wurden Vehikelsysteme entwickelt, die die Stabilität der Wirkstoffe über die übliche Haltbarkeitsdauer garantierten. Basierend auf dieser galenischen Innovation entstanden verschiedene Vehikelsysteme, welche die stabile Fixkombination Betamethason/Calcipotriol enthalten (zum Beispiel, Daivobet® Salbe und Gel). In den allermeisten Produkten, die zur topischen Anwendung kommen, liegen die Wirkstoffe im Vehikel sowohl in gelöster wie auch in nichtgelöster Form vor. Dies trifft auch für die bisherigen Produkte mit der Fixkombination zu. Dieser Überschuss an ungelösten Wirkstoffen sorgt für eine maximale Konzentration an gelösten Wirkstoffen im Vehikel (maximale Sättigungskonzentration). Werden die gelösten Wirkstoffmoleküle durch die Haut aufgenommen, werden entsprechend Moleküle aus der nichtgelösten Form freigesetzt. Durch eine innovative Schaumspraygalenik ist es gelungen, durch sehr schnelles Abdampfen von flüchtigen Vehikelbestandteilen (Treibmittel) bei gleichzeitiger Verhinderung eines Ausfällens der Fixkombination die Wirkstoffkonzentration über die maximale Sättigungskonzentration zu steigern (Abb. 1). In diesem Zustand der Übersättigung – oft auch als Supersaturation bezeichnet – wird die Wirkstoffaufnahme durch die Haut über die der bei maximaler Sättigungskonzentration möglichen gesteigert. Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass das galenische Konzept der Supersaturation die lokale Bioverfügbarkeit und damit auch die klinische Wirkung nochmals signifikant erhöht [2, 3, 4].

Das entscheidende Element der beiden Innovationen ist die geschickte Wahl von Vehikelingredienzien (Abb. 2). Sie ermöglicht im ersten Fall die Vereinigung von zwei schwierig kombinierbaren Wirkstoffen im gleichen Produkt und erhöht im zweiten Fall die lokale Bioverfügbarkeit. Der klinische Mehrwert ist die vereinfachte Therapie durch die Fixkombination der Wirkstoffe, beziehungsweise die verbesserte klinische Wirkung durch die erhöhte lokale Bioverfügbarkeit. Um im Sinne der Definition als echte Innovation zu gelten, muss ein Produkt aber nicht nur neu sein und für den Anwender einen Mehrwert generieren, sondern sollte auch erfolgreich in der klinischen Praxis eingesetzt werden können und sich für den Innovator wirtschaftlich lohnen. Voraussetzung für den klinischen Einsatz ist die Zulassung des Produkts. Der ökonomische Erfolg ist heute stark abhängig von der Erstattung des Arzneimittels durch einen Krankenversicherer.

Am Beispiel der Sprühschaumgalenik der Fixkombination Betamethason/Calcipotriol lässt sich aufzeigen, dass die Bezeichnung der galenischen Form einerseits und andererseits die Ansiedlung der Innovation an sich – beim Produkt als Ganzes, bei dessen Vehikel (Darreichungsform), bei dessen Vehikelingredienzien oder bei der klinischen Wirkung – sowohl die Zulassung wie auch die Erstattungsfähigkeit (und damit der ökonomische Erfolg) erschweren kann.

Wie aus Abbildung 1 ersichtlich wird, kann sich die galenische Form eines Produkts im Primärbehältnis und auf der Haut nach dem Abdampfen aller volatilen Bestandteile erheblich verändern – Lösung > Schaum > Salbe/Gel [3, 5]. Regulatorische Anforderungen an die einzelnen galenischen Formen einschließlich der verwendeten Applikationsgeräte/-techniken sind oder können sehr verschiedenartig und ungleich aufwendig im Zulassungsprozess sein. Aus unternehmerischer Sicht gilt es deshalb die kostengünstigste Zulassungsstrategie zu wählen. Darüber hinaus sollte die zugelassene ga-

Abb. 1. Viele topische Produkte enthalten erhebliche Mengen an flüchtigen Ingredienzien wie beispielsweise Wasser, Ethanol, Propylenglykol oder kurzkettige Kohlenwasserstoffe, die sich nach dem Auftragen auf die Haut verflüchtigen. Bei solchen Produkten verändert sich nach der Applikation sowohl das Vehikelformat (Darreichungsform) wie auch die Summe der Vehikel-Ingredienzien dramatisch. Dieses häufig beobachtete Phänomen wird als Metamorphose des Vehikels bezeichnet und erzeugt beim Anwender eine Wahrnehmung, die häufig als „das Produkt zieht gut ein" beschrieben wird [3]. Um das Phänomen prägnant zu veranschaulichen, wird die Anwendung eines unter Druck stehenden Produkts (Enstilar® Sprühschaum – Fixkombination Betamethason/Calcipotriol) vorgestellt. Die Primärformulierung – eine Lösung – ist im Primärbehälter untergebracht. Es gewährleistet die Stabilität der Wirk- und Hilfsstoffe während der Haltbarkeitsdauer. Die Sekundärformulierung – ein Schaum – entsteht, wenn die Lösung auf die Haut gesprüht wird. Es ist der Erstkontakt mit der Haut und vermittelt zusammen mit dem Verreiben das Applikations-/Anwendungsgefühl. Nach Abschluss des Verteilens und dem vollständigen Verflüchtigen aller volatilen Vehikel-Ingredienzien entsteht die Tertiärformulierung – eine Salbe. Es ist der Zweitkontakt mit der Haut und vermittelt das Hautgefühl. Bezüglich der Bezeichnungen ändert sich die Darreichungsform (Formulierung, Vehikelformat) des Produkts von einer Lösung (1) im Druckbehältnis, die auf die Haut gesprüht und zu einem Schaum (2) wird, der mit dem Verreiben zu einer Salbe (3) kollabiert [3, 5].

Die Erstattungspraxis von Kostenträgern kann wesentlich zur Verhinderung von Innovationen beitragen

lenische Form die geplante Produktkommunikation bei der Markteinführung semantisch unterstützen. So lässt sich beispielsweise ein Schaum – da sprachlich weit positiver geprägt wie Salbe – weit besser vermarkten!

Ebenfalls von großer Bedeutung ist die Frage, wie Innovation verstanden wird, wo sie sich ansiedeln lässt und wie diese von Kostenträgern honoriert wird. Liegt die Innovation bei der verbesserten klinischen Wirkung, wird das wissenschaftlich-technische Konzept dahinter – im Falle des Sprühschaums die in situ erzeugte Supersaturation – indirekt honoriert. Auf globaler Ebene honorieren heute viele Kostenträger verbesserte klinische Wirkungen. Andere Kostenträger honorieren neue Wirkstoffe und Anwendungsgebiete, messen jedoch galenischen Innovationen keine große Bedeutung bei. Besonders dann, wenn es sich – wie im Falle des Sprühschaums – um wirkstoffgleiche Produkte mit vergleichbaren Darreichungsformen handelt.

Wie eingangs erwähnt, sind bestimmte Rahmenbedingungen notwendig, damit sich Innovation entfalten kann. Regulatorische Rahmenbedingungen beeinflussen die Innovationskraft von Unternehmen signifikant, garantieren aber auch die notwendige Produktesicherheit und -wirkung. Je nach Erstattungspraxis von Kostenträgern kann diese wesentlich zur Verhinderung von Innovation beitragen, insbesondere dann, wenn nicht der klinische Mehrwert das entscheidende Bewertungskriterium darstellt.

Innovationen verlieren naturgemäß nach einer gewissen Zeit ihre Bedeutung. Transdermal-therapeutische Systeme bieten immer noch wichtige Vorteile, werden aber heute oft nicht mehr als Innovationen anerkannt.

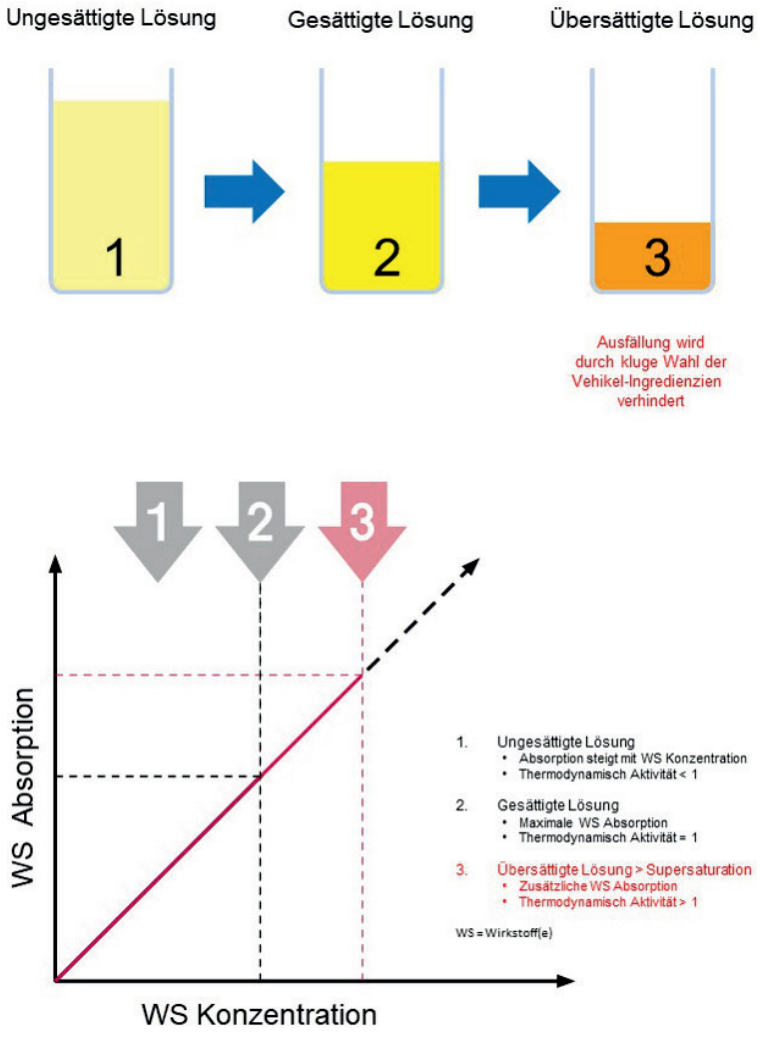

Abb. 2. Die Innovation liegt bei der Sprühschaumgalenik in der klugen Wahl der Vehikel-Ingredienzien. Im Druckgasbehältnis bilden die Wirkstoffe zusammen mit den Lösungsmitteln eine ungesättigte Lösung (1). Wird diese Lösung auf die Haut gesprüht, verdunsten die Lösungsmittel (Treibmittel, die im Druckbehältnis flüssig sind!). Beim Verdunsten der Lösungsmittel steigt die Konzentration der Wirkstoffe, es entsteht zuerst eine gesättigte Lösung (sichtbar als Schaum) (2). Verdunstet weiter Lösungsmittel, steigt die Konzentration weiter. Unter normalen Umständen fallen – wenn sich diese Situation einstellt – die Wirkstoffe aus. Die die Wirkstoffe umgebende Lösung ist dann gesättigt (2). Da Wirkstoffe die Hautbarriere nur in gelöstem Zustand überwinden können, wird an diesem Punkt die maximale perkutane Absorption erreicht. Wird das Ausfällen der Wirkstoffe durch kluge Wahl nicht-volatiler Vehikel-Ingredienzien verhindert, steigt die Konzentration weiter und es entsteht eine übersättigte Lösung (3) (Supersaturation) (2, 3). Da nun noch mehr gelöste Wirkstoffe zur Verfügung stehen, steigt die perkutane Absorption weiter und erhöht so die lokale Bioverfügbarkeit und damit die klinische Wirkung der Wirkstoffe (2, 4).

Interessenkonflikt

In diesem Beitrag wird u. a. definiert, dass „Innovationen“ Märkte durchdringen müssen, um als solche zu gelten. Vor diesem Hintergrund wird explizit am Beispiel einer im Handel befindlichen Produktgruppe, die Innovation in der Dermopharmazie erläutert. Der Autor hat vom Hersteller dieser Produktegruppe keine geldwerten Leistungen erhalten.

Literatur

[1] *Martinez-Grau MA, Alvim-Gaston M.* Powered by open innovation: opportunities and challenges in the pharma sector. Pharmaceut Med. 2019; *33:* 193-198. CrossRef PubMed

[2] *Lind M, Nielsen KT, Schefe LH, Nørremark K, Eriksson AH, Norsgaard H, Pedersen BT, Petersson K.* Supersaturation of calcipotriene and betamethasone dipropionate in a novel aerosol foam formulation for topical treatment of psoriasis provides enhanced bioavailability of the active ingredients. Dermatol Ther (Heidelb). 2016; *6:* 413-425. CrossRef PubMed

[3] *Surber C, Knie U.* Metamorphosis of vehicles: mechanisms and opportunities. Curr Probl Dermatol. 2018; *54:* 152-165. CrossRef PubMed

[4] *Paul C, Stein Gold L, Cambazard F, Kalb RE, Lowson D, Bang B, Griffiths CE.* Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; *31:* 119-126. CrossRef PubMed

[5] *Surber C, Schmid-Grendelmeier P.* General principles of topical therapy of the skin. In: Brockow K, Mortz CG (Hrsg). GLOBAL ATLAS OF SKIN ALLERGY. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. www.eaaci.org. 2019. ISBN: 978-3-9524815-3-0.

Prof. Dr. phil. nat. Christian Surber
Senior Fellow Scientist
Universitätsspital Basel
Dermatologische Universitätsklinik
Petersgraben 4
4031 Basel, Schweiz
christian.surber@unibas.ch

Übersicht
Review

Dermatologie in Beruf und Umwelt, Jahrgang 69, Nr. 2/2021, S. 67-72

Innovationen in der Allergologie

S. Schliemann

Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Jena, Jena

Schlüsselwörter
Ekzemerkrankungen – Atopische Dermatitis – Handekzem – Urticaria – Erdnussallergie – Behandlung – Immundeviation – Biologicals – JAK-Inhibitoren

Key words
chronic eczema – atopic dermatitis – hand eczema – urticaria – peanut allergy – treatment – immune deviation – biologicals – JAK-inhibitors

Innovationen in der Allergologie

Durch das Verständnis der Haut als Immunorgan und der Immundeviationen bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen werden zunehmend neue Therapieoptionen für chronische Ekzemerkrankungen, insbesondere das Atopische Ekzem, aber auch Urticaria und Nahrungsmittelallergien entwickelt und verfügbar. Hierbei handelt es sich um Biologika wie auch sogenannte small molecules. Es wird auf eine Auswahl therapeutischer Innovationen aus einem klinischen Blickwinkel eingegangen.

Innovations in chronic allergic skin diseases

Scientific insights into the skin as an immune organ and the pathophysiology of chronic inflammatory skin diseases, in particular regarding immune and barrier deviations in atopic dermatitis, do currently enable the development of new therapeutic drugs. Biologicals as well as JAK-inhibitors are currently investigated and made available for treatment of chronic skin conditions such as hand eczema, urticaria and food allergies.

Die Dermatologen haben in den vergangenen Jahren gelernt, die Haut als das Immunorgan par excellence zu begreifen. Vor dem Hintergrund eines immer breiter werdenden Wissens zur Immunologie des Hautorgans haben sich Türen in der Therapie allergischer Hauterkrankungen aufgetan, an die wir bis vor 5 Jahren vergeblich geklopft haben. Viele chronisch entzündliche Hauterkrankungen, darunter das atopische Ekzem, das chronische Handekzem, die chronische Urticaria, konnten lange nur mit einem eingeschränkten Portfolio von unspezifisch immunmodulierenden topischen und/oder systemischen Arzneimitteln wie Kortikosteroiden oder Ciclosporin A behandelt werden. Nachdem für die Therapie der Psoriasis mittlerweile eine so große Vielfalt von Biologika zur Verfügung steht, dass der Überblick schon schwer fällt, befindet sich diese Entwicklung für die chronisch entzündlichen Erkrankungen des allergischen Formenkreises erst am Anfang. Aktuell sind wir Zeugen einer beginnenden neuen therapeutischen Ära – eine spannende Zeit, um Dermatologe zu sein und vor allem zu werden!

Nachfolgend wird auf eine Auswahl therapeutischer Innovationen aus dem klinischen Blickwinkel entzündlicher Hauterkrankungen des allergischen Formenkreises eingegangen.

Nachdem Patienten mit mäßig bis schwerer Atopischer Dermatitis (AD) viele Jahre auf eine Kombination aus Lokaltherapie, intermittierender UV-Lichtbehandlung und/oder systemischen Immunsuppressiva wie Ciclosporin A angewiesen waren, können sie mit neuen Biologika behandelt werden. Seit 2018 ist Dupilumab (Dupixent®) als IL- und IL13-Rezeptor-Antagonist verfügbar [1, 2, 3], in Kürze möglicherweise gefolgt von IL13-Antikörpern, wie Tralokinumab [4, 5] und Lebrikizumab [6], die sich in unterschiedlichen Phasen von Zulassungsstudien befinden. Hierbei handelt es sich ebenfalls um injizierbare Antikörper, deren Applikation möglicherweise im Verlauf der Therapie, wie bei Dupilumab, durch den Patienten selbst erfolgen können. Zudem wurde seit wenigen Monaten als weitere Alternative, zu herkömmlichen und Antikörpertherapien, in der EU Baricitinib (Olumiant®) als erster Januskinase (JAK)-Inhibitor zur oralen Therapie mit einer täglichen Standarddosierung von 4 mg für die mäßig schwere bis schwere AD zugelassen [7, 8], ein Systemtherapeutikum, mit dem bereits aus der Rheumatologie breite klinische Erfahrungen vorliegen, das allerdings in Bezug auf Laborkontrollen mehr Überwachung in der Therapie erfordert [9], als die bisher bekannten Biologika für die AD [10]. Es ist aufgrund der Vielzahl klinischer Studien zu erwarten, dass sich das

Peter Elsner nachträglich zum Geburtstag gewidmet

© 2021
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 1438-776X
DOI 10.5414/DBX00411

Abb. 1. Patient mit schwerer Atopischer Dermatitis.

Lebensqualität bei AD kann durch Einsatz von Biologika und Januskinase-Inhibitoren steigen

Portfolio im Bereich der JAK-Inhibitoren noch fortlaufend erweitert [11].

Seitdem für Dermatologen Dupilumab im klinischen Alltag einsetzbar ist, konnten wir bereits erfahren, was die neue Behandlungsoption für den Lebensalltag unserer Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer AD bedeutet (Abb. 1): Ein Therapeutikum, das nur alle 2 Wochen injiziert werden muss, bis auf eine häufiger auftretende Konjunktivitis allgemein gut verträglich ist und keine andauernden Laborkontrollen erfordert [10, 12], kann eine langjährige chronische, oft unberechenbare Ekzemerkrankung ein Stück weit vergessen und die Patienten ein großes Stück Freiheit sowie berechenbare Stabilität des Hautbefundes zurückgewinnen lassen. Betroffene erleben neue Lebensqualität, selbst wenn sie noch unter leichten Ekzemschüben leiden und topische Kortikosteroide intermittierend zusätzlich benötigen. Die persönliche Erfahrung zeigt, dass viele eine „Spritzenbehandlung“ dafür gern in Kauf nehmen und dass auch die Selbstapplikation für erstaunlich viele keine Hürde darstellt. Andere Patienten bevorzugen möglicherweise eine flexiblere Therapie mit oralen JAK-Inhibitoren, wie etwa Baricitinib. Denkbar ist dies zum Beispiel besonders für Patienten mit jahreszeitlich bedingten kurzfristigen Exazerbationen ihrer Erkrankung, die sich nicht einer systemischen Dauertherapie unterziehen möchten, oder die mit einem Biologikum nicht zufriedenstellend behandelbar sind. Direkte Vergleichsstudien zwischen den neuen Behandlungsoptionen sind noch rar und klinische Erfahrungen daher abzuwarten [13].

Nachdem inzwischen eine Zulassung von Dupilumab auch für die Therapie der AD für Jugendliche und Kinder erteilt wurde, haben sich auch für diese Patientengruppe neue Optionen aufgetan (Abb. 2) [14, 15, 16]. Zunehmende Erfahrungen und Publikationen weisen überdies bereits darauf hin, dass auch diejenigen Patienten, die unter einer Prurigoform oder einer nummulären Ekzemform bei klarem atopischen Hintergrund leiden, mit Dupilumab mit Erfolg behandelt werden können [17, 18, 19, 20]. Im Falle der Prurigoform der atopischen Dermatitis kann dafür ein längerer Zeitraum bis zum Eintritt des Wirkmaximums erforderlich sein (Abb. 3). Besserungen lassen sich auch bei Patienten mit chronischen Handekzemen beobachten, wenn gleichzeitig eine mäßig schwere bis schwere AD vorliegt. Therapie-Synergien können sich zudem für Patienten mit Schleimhautatopie, zum Beispiel mit allergischem Asthma bronchiale, oder mit einer chronischen Rhinosinusitis ergeben [21, 22].

Wesentlich scheint, dass eine ausreichende Dokumentation des Schweregrades der Erkrankung für die Rechtfertigung dieser modernen und auch kostenintensiven Systembehandlung im dermatologischen Alltag Einzug halten muss, anhand von Schweregradscores wie EASI oder SCORAD, Erfassung der Juckreizintensität und der Lebensqualität, etwa mit Hilfe des DLQI, der auch in angepasster Form für Kinder verfügbar ist. Der „mäßige“ Schweregrad der AD war in

Abb. 2. Knapp 6-jähriges Kind mit schwerer Atopischer Dermatitis.

Schweregraddokumentation der AD besonders für mäßig bis schwere Ausprägung notwendig

den vergangenen Jahren weder exakt noch einheitlich definiert, da es aufgrund fehlender zugelassener Systemtherapeutika für diese Patientengruppe dafür keine Notwendigkeit gab. Die Kriterien einer mäßig schweren AD kann ein Patient entweder durch Vorhandensein eines mäßig flächig ausgedehnten Ekzembefundes erfüllen, alternativ können jedoch auch Patienten in diese Kategorie fallen, die bei geringerer Ekzemausdehnung unter deutlicher Schlafbeeinträchtigung, starkem Juckreiz und/oder erheblicher Lebensqualitätseinschränkung leiden [23]. Um die Schweregradeinschätzung im klinischen Alltag zu vereinfachen, wurde kürzlich ein „Neurodermitis Evaluierungs Test Tool“ vorgeschlagen, um vor allem die subjektive Krankheitsbeeinträchtigung zu berücksichtigen und einfach erfassbar zu machen [24]. Die neuen Systemtherapeutika zwingen uns zu einer standardisierten Befund- und Schweregraddokumentation, an die sich mancher noch gewöhnen und für die jeder seine Routine entwickeln muss.

Ebenfalls Licht am Ende des Tunnels zeigt sich möglicherweise für die Therapie des chronischen Handekzems (Abb. 4), da trotz stadien- und leitliniengerechter Therapie viele Patienten bis dato nicht ohne Einsatz topischer Kortikosteroide in einem ekzemfreien Zustand führbar sind. Alitretion ist als Systemtherapeutikum nicht bei jedem Patienten einsetzbar, wird nicht immer akzeptiert oder vertragen und ist schlussendlich auch nicht immer ausreichend wirksam. Eine Erweiterung der therapeutischen Palette um neue, topisch einsetzbare antientzündliche Wirkstoffe wie den Pan-JAK Inhibitor Delgocitinib, der aktuell in klinischen Studien geprüft wird, sind daher hochwillkommen [25, 26]. Aktuell sehen wir, dass bei Patienten mit Atopischem Ekzem, die zusätzlich auch unter einem chronischen (atopischen) Handekzem leiden, bei Therapie mit Dupilumab es auch zu einer signifikanten Besserung des Handekzems kommen kann. Aufgrund nicht vorliegender Zulassung für das Handekzem bleibt uns bisher allerdings nur die Nutzung als therapeutischer Nebeneffekt bei mäßig bis schwerer AD.

Die chronisch spontane Urticaria ist eine weitere Erkrankung, die zwar didaktisch weiterhin in den Formenkreis chronisch-

Abb. 3. Patientin mit Prurigoform der Atopischen Dermatitis vor (links) Einleitung der Therapie und nach 12 Wochen (rechts) Dupilumab (Dupixent®).

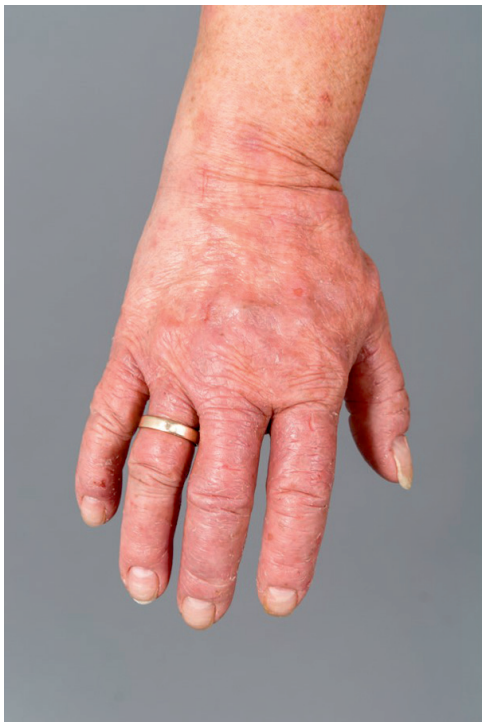

Abb. 4. Schweres chronisches Handekzem.

Topische JAK-Inhibitoren werden für das chronische Handekzem geprüft

allergischer Erkrankungen gerechnet wird, ohne dass es sich ursächlich um eine tatsächliche Allergie handelt, für die es künftig neue Therapieoptionen geben dürfte. Den erfolgreichen Abschluss des Zulassungsverfahrens vorausgesetzt, könnte mit dem monoklonalen IgE-Antikörper Ligelizumab [27, 28], nach bereits jahrelang zurück liegender Zulassung von Omalizumab, eine Therapie der nicht induzierbaren chronischen Urticaria mit noch besserer Effektivität möglich werden. Therapeutische Defizite, die zulassungsbedingt im Bereich chronisch-induzierbarer Urticariaformen bestehen, werden allerdings wohl noch bestehen bleiben, auch wenn sich IgE-Antikörper bei verschiedenen Formen induzierbarer chronischer Urticaria Fallberichten zufolge ebenfalls positiv auswirken [29, 30].

Weitere Innovationen stehen mit der ersten EU-zugelassenen Therapie gegen die IgE-vermittelte Erdnussallergie bei Kindern und Jugendlichen ins Haus [31]. Auch wenn potentiell bedrohliche Erdnussallergien in Deutschland nicht zu den sehr häufigen Allergien zählen, stellt dies geradezu eine Sensation dar, da bisher für kein Nahrungsmittelallergen überhaupt eine kausale Behandlung verfügbar war. Es bleibt abzuwarten, wie die Umsetzbarkeit dieser Therapieform im klinischen Alltag sein wird. Als sehr hilfreich zur Identifizierung von potentiell bedrohlichem Sensibilisierungsmuster hat sich die inzwischen breit verfügbare Palette der Diagnostik rekombinanter Einzelallergene von Nahrungsmitteln aus dem Patientenserum erwiesen.

Allergien sind in Industrieländern Volkskrankheiten, die keine Bagatellerkrankungen darstellen, sondern neben Lebensqualitätseinschränkungen hohe Krankheitsfolgekosten induzieren. Den lang ersehnten positiven Innovationen auf therapeutischem Gebiet stehen einige stagnierende Entwicklungen im diagnostischen Bereich gegenüber. Diese sind langjährig bekannt, sie verbessern sich aber aufgrund regulatorischer Hürden nur langsam, und sie erschweren den diagnostischen Alltag jeder und jedes allergologisch tätigen Ärztin und Arztes. Hier sind beispielhaft die sich verstetigende Verschmälerung des Spektrums zugelassener kommerzieller Testallergene [32] sowohl für den Pricktest, als auch von Allergenen für den Epikutantest zu nennen. Es bleibt zu hoffen, dass der eben begonnene therapeutische Innovationsschub in der Allergologie irgendwann auch positive Impulse im Bereich der kutanen Testallergene setzen kann.

Zusammenfassend ermöglicht uns das Verständnis der Hautimmunologie aufgrund vielfacher Forschungsaktivitäten inzwischen zunehmend einen innovativen Einsatz von neuen, zielgenau an der allergischen Entzündung einsetzbaren und gut verträglichen Therapien, wie zum Beispiel in Form monoklonaler Antikörper (Biologika) und JAK-Inhibitoren für bestimmte Patientengruppen, die unter einem Atopischen Ekzem, einem chronischen Handekzem oder einer chronisch-spontanen Urtikaria leiden.

Interessenkonflikt

Die Autorin hat Vortrags- und Beratungshonorare von Sanofi-Aventis, LEO Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH, Celgene und Lilly Pharma GmbH erhalten und war als Prüfärztin tätig in Zusammenarbeit von Studien der Novartis Pharma GmbH, LEO Pharma GmbH, Pierre Fabre Dermatologie, Lilly Pharma GmbH, Genentech Inc., Bayer GmbH.

Literatur

[1] *Bosma AL, de Wijs LEM, Hof MH, van Nieuwenhuizen BR, Gerbens LAA, Middelkamp-Hup MA, Hijnen D, Spuls PI.* Long-term effectiveness and safety of treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis: Results of the TREAT NL (TREatment of ATopic eczema, the Netherlands) registry. J Am Acad Dermatol. 2020; *83:* 1375-1384. CrossRef PubMed

[2] *Nettis E, Fabbrocini G, Ortoncelli M, Pellacani G, Argenziano G, Di Leo E, Patruno C, Stingeni L, Foti C, Rongioletti F, Macchia L, Tavecchio S, Napolitano M, Ribero S, Bonzano L, Calabrese G, Di Bona D, Nisticò SP, Hansel K, Romita P, et al.* Long-term effectiveness of dupilumab up to 52 weeks in atopic dermatitis in 253 adult patients. Br J Dermatol. 2021; *184:* 561-563. CrossRef PubMed

[3] *Patruno C, Fabbrocini G, Longo G, Argenziano G, Ferrucci SM, Stingeni L, Peris K, Ortoncelli M, Offidani A, Amoruso GF, Talamonti M, Girolomoni G, Grieco T, Iannone M, Nettis E, Foti C, Rongioletti F, Corazza M, Veneri MD, Napolitano M; Dupilumab for Atopic Dermatitis of the Elderly (DADE) Study Group.* Effectiveness and safety of long-term dupilumab treatment in elderly patients with atopic dermatitis: a multicenter real-life observational study. Am J Clin Dermatol. 2021. Epub ahead of print. CrossRef PubMed

[4] *Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, Hijnen D, Jensen TN, Bang B, Olsen CK, Kurbasic A, Weidinger S; ECZTRA 3 study investigators.* Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. Br J Dermatol. 2021; *184:* 450-463. CrossRef PubMed

[5] *Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, Spelman L, Katoh N, Saeki H, Poulin Y, Lesiak A, Kircik L, Cho SH, Herranz P, Cork MJ, Peris K, Steffensen LA, Bang B, Kuznetsova A, Jensen TN, et al; ECZTRA 1 and ECZTRA 2 study investigators.* Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). Br J Dermatol. 2021; *184:* 437-449. CrossRef PubMed

[6] *Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J, Gopalan R, Simpson EL.* Efficacy and safety of lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a phase 2b randomized clinical trial. JAMA Dermatol. 2020; *156:* 411-420. CrossRef PubMed

[7] *Reich K, DeLozier AM, Nunes FP, Thyssen JP, Eichenfield LF, Wollenberg A, Ross Terres JA, Watts SD, Chen YF, Simpson EL, Silverberg JI.* Baricitinib improves symptoms in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: patient-reported outcomes from two randomized monotherapy phase III trials. J Dermatolog Treat. 2020; 1-10. DOI 10.1080/09546634.2020.1839008. CrossRef PubMed

[8] *Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, King BA, Thyssen JP, Silverberg JI, Bieber T, Kabashima K, Tsunemi Y, Costanzo A, Guttman-Yassky E, Beck LA, Janes JM, DeLozier AM, Gamalo M, Brinker DR, Cardillo T, et al.* Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. Br J Dermatol. 2020; *183:* 242-255. CrossRef PubMed

[9] *Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, Kaszuba A, Kolodsick J, Yang FE, Gamalo M, Brinker DR, DeLozier AM, Janes JM, Nunes FP, Thyssen JP, Simpson EL.* Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol. 2020; *156:* 1333-1343. CrossRef PubMed

[10] *Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, de Bruin-Weller M, Chen Z, Khokhar FA, Zhang M, Ozturk ZE, Shumel B.* Laboratory safety of dupilumab for up to 3 years in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension study. J Dermatolog Treat. 2021; 1-9. Epub ahead of print. CrossRef PubMed

[11] *Nezamololama N, Fieldhouse K, Metzger K, Gooderham M.* Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. Drugs Context. 2020; *9:* 9. CrossRef PubMed

[12] *Aszodi N, Thurau S, Seegräber M, de Bruin-Weller M, Wollenberg A.* Management of dupilumab-associated conjunctivitis in atopic dermatitis. J Dtsch Dermatol Ges. 2019; *17:* 488-491. CrossRef PubMed

[13] *Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, Kataoka Y, Chu CY, DiBonaventura M, Rojo R, Antinew J, Ionita I, Sinclair R, Forman S, Zdybski J, Biswas P, Malhotra B, Zhang F, Valdez H; JADE COMPARE Investigators.* Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. N Engl J Med. 2021; *384:* 1101-1112. CrossRef PubMed

[14] *Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, Akinlade B, Boklage S, Guillemin I, Kosloski MP, Kamal MA, O'Malley JT, Patel N, Graham NMH, Bansal A.* Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. Br J Dermatol. 2020. Epub ahead of print. CrossRef PubMed

[15] *Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, Gooderham M, Beck LA, Boguniewicz M, Sher L, Weisman J, O'Malley JT, Patel N, Hardin M, Graham NMH, Ruddy M, Sun X, Davis JD, Kamal MA, Khokhar FA, et al.* Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. 2020; *83:* 1282-1293. CrossRef PubMed

[16] *Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, Olivero F, Votto M, Ciprandi G, Marseglia GL.* Dupilumab to treat type 2 inflammatory diseases in children

and adolescents. Paediatr Drugs. 2020; *22:* 295-310. CrossRef PubMed

[17] *Georgakopoulos JR, Croitoru D, Felfeli T, Alhusayen R, Lansang P, Shear NH, Yeung J, Walsh S.* Long-term dupilumab treatment for chronic refractory generalized prurigo nodularis: a retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol. 2021. Epub ahead of print. PubMed

[18] *Napolitano M, Fabbrocini G, Scalvenzi M, Nisticò SP, Dastoli S, Patruno C.* Effectiveness of dupilumab for the treatment of generalized prurigo nodularis phenotype of adult atopic dermatitis. Dermatitis. 2020; *31:* 81-84. CrossRef PubMed

[19] *Patruno C, Stingeni L, Hansel K, Ferrucci SM, Tavecchio S, Fabbrocini G, Nisticò SP, Foti C, De Prezzo S, Napolitano M.* Effectiveness of dupilumab for the treatment of nummular eczema phenotype of atopic dermatitis in adults. Dermatol Ther (Heidelb). 2020; *33:* e13290. CrossRef PubMed

[20] *Toffoli L, Farinazzo E, Zelin E, Agozzino M, Dianzani C, Di Meo N, Nan K, Zalaudek I, Conforti C.* Dupilumab as promising treatment for prurigo nodularis: current evidences. J Dermatolog Treat. 2021; 1-6. Epub ahead of print. CrossRef PubMed

[21] *Nettis E, Patella V, Brancaccio R, Detoraki C, Di Leo E, Incorvaia C, Macchia L, Pellacani G, Bonzano L.* Efficacy of dupilumab in concomitant atopic dermatitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a preliminary study. Allergy Asthma Immunol Res. 2021; *13:* 347-349. CrossRef PubMed

[22] *Licari A, Castagnoli R, De Filippo M, Foiadelli T, Tosca MA, Marseglia GL, Ciprandi G.* Current and emerging biologic therapies for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. Expert Opin Biol Ther. 2020; *20:* 609-619. CrossRef PubMed

[23] *Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, Pirozzi G, Mastey V.* Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. J Am Acad Dermatol. 2016; *74:* 491-498. CrossRef PubMed

[24] *Kurzen H, von Kiedrowski R, Quist SR, Sebastian M, Termeer C.* Atopische Dermatitis – Ein praxisnaher Behandlungspfad. Der Deutsche Dermatologe. 2020; *11 (Suppl):* 1-20.

[25] *Dhillon S.* Delgocitinib: first approval. Drugs. 2020; *80:* 609-615. CrossRef PubMed

[26] *Worm M, Bauer A, Elsner P, Mahler V, Molin S, Nielsen TSS.* Efficacy and safety of topical delgocitinib in patients with chronic hand eczema: data from a randomized, double-blind, vehicle-controlled phase IIa study. Br J Dermatol. 2020; *182:* 1103-1110. CrossRef PubMed

[27] *Arm JP, Bottoli I, Skerjanec A, Floch D, Groenewegen A, Maahs S, Owen CE, Jones I, Lowe PJ.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (ligelizumab), a novel high-affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects. Clin Exp Allergy. 2014; *44:* 1371-1385. CrossRef PubMed

[28] *Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, Metz M, Baker DR, Bauer A, Bernstein JA, Brehler R, Chu CY, Chung WH, Danilycheva I, Grattan C, Hébert J, Katelaris C, Makris M, Meshkova R, Savic S, Sinclair R, Sitz K, Staubach P, et al.* Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. N Engl J Med. 2019; *381:* 1321-1332. CrossRef PubMed

[29] *Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, Pföhler C, Staubach P, Treudler R, Wedi B, Magerl M.* Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. J Allergy Clin Immunol. 2018; *141:* 638-649. CrossRef PubMed

[30] *Morgado-Carrasco D, Fustà-Novell X, Podlipnik S, Combalia A, Aguilera P.* Clinical and photobiological response in eight patients with solar urticaria under treatment with omalizumab, and review of the literature. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2018; *34:* 194-199. CrossRef PubMed

[31] *O'B Hourihane J, Beyer K, Abbas A, Fernández-Rivas M, Turner PJ, Blumchen K, Nilsson C, Ibáñez MD, Deschildre A, Muraro A, Sharma V, Erlewyn-Lajeunesse M, Zubeldia JM, De Blay F, Sauvage CD, Byrne A, Chapman J, Boralevi F, DunnGalvin A, O'Neill C, et al.* Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Child Adolesc Health. 2020; *4:* 728-739. CrossRef PubMed

[32] *Klimek L, Hoffmann HJ, Kalpaklioglu AF, Demoly P, Agache I, Popov TA, Muraro A, Schmid-Grendelmeier P, Bonini S, Bonertz A, Mahler V, Vieths S, Pfaar O, Zuberbier T, Jutel M, Schmidt-Weber C, Hellings PW, Dreborg S, Bonini M, Brough HA, et al.* In-vivo diagnostic test allergens in Europe: A call to action and proposal for recovery plan – An EAACI position paper. Allergy. 2020; *75:* 2161-2169. CrossRef PubMed

PD Dr. med. Sibylle Schliemann
Klinik für Hautkrankheiten
Universitätsklinikum Jena
Erfurter Str. 35
07743 Jena
schliemann@derma-jena.de

Übersicht
Review

Dermatologie in Beruf und Umwelt, Jahrgang 69, Nr. 2/2021, S. 73-76

Innovationen in der Dermatoonkologie: Nichtinvasive Bildgebung in der Früherkennung und Abgrenzung von Tumoren der Haut

M. Zieger und M. Kaatz

SRH Wald-Klinikum Gera

Schlüsselwörter
OCT – KLSM – MPT – optische Biopsie

Key words
OCT – CLSM – MPT – optical biopsy

Innovationen in der Dermatoonkologie: nicht invasive Bildgebung in der Früherkennung und Abgrenzung von Tumoren der Haut

Im vorliegenden Beitrag werden zahlreiche Entwicklung der hochaufgelösten Bildgebung zur Diagnostik von melanozytären und nicht-melanozytären Hautveränderungen vorgestellt, die sich durch ihre Auflösung, ihr physikalisches Prinzip und ihre Eindringtiefe unterscheiden. Der Fokus liegt dabei vor allem auf der konfokalen Laserscanningmikroskopie, der optischen Kohärenztomografie und der Multiphotonenlasertomografie. Teilweise sind die Verfahren bereits in die klinische Routine überführt und in Leitlinien verankert. Sie ermöglichen eine optische Biopsie ohne einen invasiven Eingriff.

Innovations in dermatoonkology: Non-invasive imaging in early detection and margin detection of skin tumors

The article presents numerous developments in high-resolution imaging for the diagnosis of melanocytic and non-melanocytic skin changes, which differ in their resolution, their physical principle and their depth of penetration. The focus is primarily on confocal laser scanning microscopy (CLSM), optical coherence tomography (OCT) and multiphoton laser tomography (MPT). In some cases, the procedures have already been transferred to clinical routine and anchored in guidelines. They allow an optical biopsy without an invasive procedure.

Vor dem Hintergrund einer deutlichen Zunahme der Inzidenzen melanozytärer und nicht-melanozytärer Hauttumoren kommt einer Früherkennung eine enorme Bedeutung zu [5, 6]. Bereits die klassische Dermatoskopie erleichtert dem geübten Dermatologen die frühzeitige Diagnostik von Hautläsionen und führt zu einer signifikanten Erhöhung von Spezifität und Sensitivität [1, 2, 3, 4]. Neben der erleichterten Dokumentation durch die digitale Anbindung der Dermatoskopie kommen heute vermehrt telemedizinische Verfahren und die Anwendung Künstlicher Intelligenz für die Datenauswertung zum Einsatz [4, 7]. Auch wenn eine computerisierte Unterstützung bei der Diagnosefindung zusätzliche Sicherheit bietet, bleibt die abschließende therapeutische Entscheidung dennoch grundsätzlich im Ermessen von Arzt und Patient [8, 9]. Forschungen unter anderem in den Bereichen hochauflösender multispektraler Verfahren, Fluoreszenzuntersuchungen und neuartiger photo-akustischer Verfahren ergänzen das Spektrum optischer Verfahren für die Anwendung auf der Haut [9, 11, 12, 13, 14].

Mit der praktischen Realisierung des Lasers 1960 durch T.H. Maiman wurde die Grundlage für drei wichtige optische Verfahren der heutigen Dermatologie gelegt, die eine dreidimensionale Bildgebung im Sinne einer „optischen Biopsie“ ermöglichen [9]. Mit der Konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie (KLSM) steht eine Technik zur Verfügung, die mit subzellulärer Auflösung oberflächenparallele Schichtbilder bis in den Bereich der oberen Dermis liefert (Abb. 1A). Dabei können sowohl die Zellarchitektur als auch das Fasernetzwerk näher beurteilt werden. Laserlicht wird zur Belichtung genutzt und in die Haut eingestrahlt. Mit Hilfe einer sogenannten Lochblende gelingt die schichtweise Abtastung („Scan“) innerhalb der Fokusebene. Man unterscheidet zwischen einem Reflektions- und einem Fluoreszenzverfahren. Letzteres nutzt u. a. natürlich in der Haut vorkommende Fluorophore [17].

© 2021
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 1438-776X
DOI 10.5414/DBX00407

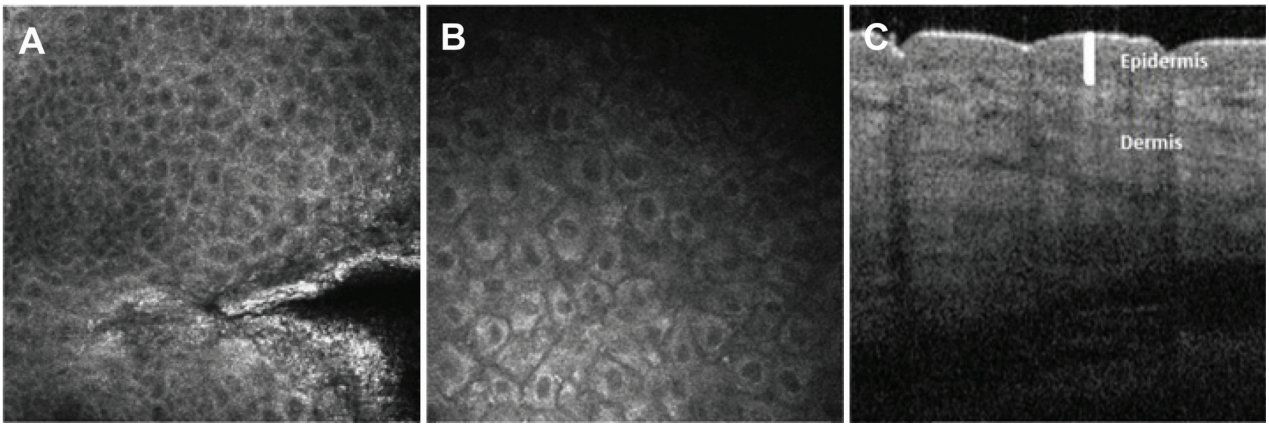

Abb. 1. Darstellung epidermaler Strukturen mit KLSM (A – Keratinozyten), MPT (B – Keratinozyten) und OCT (C – vertikaler Aufbau Epidermis (Balkenmarkierung) und Dermis).

KLSM, OCT und MPT unterscheiden sich u. a. hinsichtlich Auflösung und Eindringtiefe bei der Bildgebung

Die KLSM ist im Bereich der Dermatoonkologie insbesondere für die Diagnose melanozytärer aber auch epithelialer Hauttumore gut etabliert und gewährleistet eine hohe Sensitivität und Spezifität [15, 16]. Nicht zuletzt das Vorliegen einer S1-Leitlinie unterstreicht den hohen Stellenwert des Verfahrens in der dermatologischen Praxis [9, 17]. Diagnostische Marker für die Tumordiagnostik bilden unter anderem eine gestörte zelluläre und feingewebliche Architektur im Vergleich mit dem geordneten Aufbau gesunder Haut [17].

Mit der Multiphotonentomographie (MPT) existiert ein weiteres optisches Verfahren mit einer zur KLSM mindestens vergleichbaren Auflösung und Eindringtiefe für oberflächenparallele Schnittbilder (Abb. 1B). Die MPT nutzt die Autofluoreszenz natürlicher Fluorophore, die durch simultane Absorption mehrerer Photonen einer gepulsten Laserquelle angeregt werden. Der Anregungsenergiebetrag wird durch mehrere Photonen bereitgestellt. Damit kann zur Anregung bei der MPT langwelligeres Laserlicht im Vergleich zur Einphotonenanregung genutzt werden [18]. Mit entsprechender zeitlich aufgelöster Detektion kann zudem die Fluoreszenzlebenszeit innerhalb eines räumlich eng begrenzten Fokusvolumens bestimmt werden. Die Abklingkurve der Fluorophore erlaubt Rückschlüsse auf die Mikroumgebung der Moleküle [18]. Zudem wird der Effekt der Frequenzverdopplung (Second Harmonic Generation, SHG) des eingestrahlten Lichtes für die Visualisierung geeigneter Moleküle genutzt. Ein Beispiel bilden die kollagenen Fasern, die mit Hilfe der SHG von elastischen Fasern unterschieden werden können [18]. Innovationen der MPT betreffen neben der Erhöhung der Flexibilität auch die Einbindung multimodaler Qualitäten [19, 20]. Eine zunehmende Zahl von Untersuchungen zeigen die Möglichkeiten der MPT zur diagnostischen Sicherung von melanozytären und nicht-melanozytären Hauttumoren [21, 22, 23, 26, 27]. So konnten für Basalzellkarzinome und Maligne Melanome eine Sensitivität von 85% bzw. 100% sowie eine Spezifität von 100% bzw. 98% berichtet werden [26, 27].

Während die mikroskopischen Techniken, KLSM und MPT, ein gerüttelt Maß an sorgfältiger Vorbereitung erfordern, bietet die Optische Kohärenztomographie (OCT) eine vergleichsweise schnelle Möglichkeit zur optischen Bildgebung. Mit Optischen Kohärenztomographen kann eine Eindringtiefe im Bereich von 1 – 2 Millimetern erreicht werden [14]. Allerdings ergeben sich Einschränkungen in der Auflösung. Mit der OCT ist eine Darstellung der Gewebeschichtung möglich (Abb. 1C). Insbesondere die Darstellung von Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen gelingt mit Hilfe dieses Systems. Eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 60% sind für die Basalzellkarzinomdiagnose realistisch [28].

Mit kommerziellen Systemen können die erzeugten vertikalen Schnittbilder kombiniert und als dreidimensionaler Block sowohl vertikal als auch horizontal betrachtet

Tab. 1. Bildgebende Methoden in der Dermatoonkologie. Modifiziert nach [9, 14].

Methode	Bildgebung	Auflösung	Eindring-tiefe	System-beispiel
Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie (KLSM)	horizontales Schnittbild, zelluläre Darstellung	0,001 mm	0,2 mm	VivaScope® (MAVIG GmbH)
Multiphotonen-tomographie (MPT)	horizontales Schnittbild, zelluläre Darstellung	0,001 mm	0,2 mm	MPTflex™ (JenLab GmbH)
Optische Kohärenztomographie (OCT)	vertikales/ horizontales Schnittbild, Gewebe-architektur	0,01 mm	1 – 2 mm	Vivosight™ (Michelson Diagnostics Ltd.)

KLSM, OCT und MPT ermöglichen eine nicht invasive, schmerz- und blutungsfreie Bildgebung in vivo, die neben der Früherkennung von Hautkarzinomen auch zum Monitoring oder bei einer Operationsplanung einsetzbar ist

werden. Zudem ist eine Darstellung des oberflächennahen Kapillarsystems möglich. Dies wird ausgenutzt, um weitere diagnostische Parameter zu generieren [23]. Hochauflösende OCT-Verfahren schließen die Lücke in Bezug auf Eindringtiefe und Auflösung zwischen den mikroskopischen Methoden und der OCT [25].

Obwohl zum heutigen Zeitpunkt noch immer die invasive bioptische Befundsicherung mit anschließender histologischer Untersuchung den Goldstandard in der Diagnostik darstellt, haben die verschiedenen Verfahren der „optischen Biopsie“ einen zunehmenden Stellenwert in der klinischen Praxis erreicht. Insbesondere die Leitlinienaufnahme unterstreicht die Bedeutung einer „optischen Biopsie“.

Alle drei vorgestellten Techniken ermöglichen eine nicht invasive, schmerz- und blutungsfreie Bildgebung *in vivo*, die zum Patientennutzen neben der Früherkennung von Hautkarzinomen auch zum Monitoring oder zur Bestimmung von Sicherheitsabständen bei einer Operationsplanung nicht vernachlässigt werden sollten. Zudem entfällt bei allen Systemen die Notwendigkeit einer speziellen Anfärbung, um Strukturen sichtbar zu machen. Unterschiede der Systeme bestehen in Eindringtiefe und Auflösung (Tab. 1).

Weitere Entwicklungen bestehen in der Ganzkörperphotografie mit der Identifizierung suspekter melanozytärer Läsionen. Gleichzeitig ermöglicht die Verbindung zwischen digitaler Auflichtmikroskopie und Künstlicher Intelligenz auf der Grundlage großer Datenbanken eine zunehmend höhere Spezifität und Sensitivität in der Beurteilung der Einzelläsion.

Literatur

[1] *Reiter O, Mimouni I, Gdalevich M, Marghoob AA, Levi A, Hodak E, Leshem YA.* The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2019; *80:* 1380-1388. CrossRef PubMed

[2] *Wollina U, Burroni M, Torricelli R, Gilardi S, Dell'Eva G, Helm C, Bardey W.* Digital dermoscopy in clinical practise: a three-centre analysis. Skin Res Technol. 2007; *13:* 133-142. CrossRef PubMed

[3] *Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M.* Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol. 2002; *3:* 159-165. CrossRef PubMed

[4] *Rajpara SM, Botello AP, Townend J, Ormerod AD.* Systematic review of dermoscopy and digital dermoscopy/artificial intelligence for the diagnosis of melanoma. Br J Dermatol. 2009; *161:* 591-604. CrossRef PubMed

[5] *Garbe C.* Früherkennung von Hautkrebs und Screeninguntersuchungen. Onkologe. 2016; *22:* 537-549. CrossRef

[6] *Blum A, Kreusch J, Stolz W, Haenssle H.* Hautkrebsscreening in Deutschland. Hautarzt. 2015; *66:* 533-539. CrossRef PubMed

[7] *Blum A, Bosch S, Haenssle HA, Fink C, Hofmann-Wellenhof R, Zalaudek I, et al.* Künstliche Intelligenz und Smartphone-Programm-Applikationen (Apps). Hautarzt. 2020; 1-7.

[8] *Burroni M, Colombo R, Wollina U.* Philosophical speculations about diagnostic methods employed in dermatology. 2020.

[9] *Sies K, Winkler JK, Zieger M, Kaatz M, Haenssle HA.* Neue optische Untersuchungsverfahren für die Diagnostik von Hautkrankheiten. Hautarzt. 2020; *71:* 101-108. CrossRef PubMed

[10] *Maiman TH.* Stimulated Optical Radiation in Ruby. Nature. 1960; *187:* 493-494. CrossRef

[11] *Johansen TH, Møllersen K, Ortega S, Fabelo H, Garcia A, Callico GM, Godtliebsen F.* Recent advances in hyperspectral imaging for melanoma detection. Wiley Interdiscip Rev Comput Stat. 2020; *12:* e1465. CrossRef

[12] *Park B, Bang CH, Lee C, Han JH, Choi W, Kim J, et al.* 3D wide-field multispectral photoacoustic imaging of human melanomas in vivo: a pilot study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020. PubMed

[13] *Herman C.* Emerging technologies for the detection of melanoma: achieving better outcomes. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2012; *5:* 195-212. CrossRef PubMed

[14] *Zieger M, Kaatz M.* Messverfahren der Hautalterung. Hautarzt. 2016; *67:* 117-124. CrossRef PubMed

[15] *Ruini C, von Braunmühl T.* Moderne Diagnoseverfahren in der Dermatoonkologie. hautnah dermatologie. 2018; *34:* 34-40.

[16] *Schuh S, Weins AB, Welzel J.* Nichtinvasive bildgebende Diagnostik bei Hauterkrankungen im Kindesalter. Hautarzt. 2021; 1-7.

[17] *Rey-Barroso L, Peña-Gutiérrez S, Yáñez C, Burgos-Fernández FJ, Vilaseca M, Royo S.* Optical Technologies for the Improvement of Skin Cancer Diagnosis: A Review. Sensors (Basel). 2021; *21:* 252. CrossRef PubMed

[18] *Kaatz M, König K.* Multiphotonenmikroskopie und In-vivo-Multiphotonentomographie in der dermatologischen Bildgebung. Hautarzt. 2010; *61:* 397-409. CrossRef PubMed

[19] *König K, Breunig HG, Batista A, Schindele A, Zieger M, Kaatz M.* Translation of two-photon microscopy to the clinic: multimodal multiphoton CARS tomography of in vivo human skin. J Biomed Opt. 2020a; *25:* 1-12. CrossRef PubMed

[20] *König K, Batista A, Zieger M, Kaatz M, Hänssle H, Fink C, Breunig HG.* Clinical multimodal multiphoton tomography of pigmented skin lesions with an ultracompact femtosecond fiber laser. In Photonics in Dermatology and Plastic Surgery. 2020. p. 112110E. International Society for Optics and Photonics.

[21] *Dimitrow E, Ziemer M, Koehler MJ, Norgauer J, König K, Elsner P, Kaatz M.* Sensitivity and specificity of multiphoton laser tomography for in vivo and ex vivo diagnosis of malignant melanoma. J Invest Dermatol. 2009; *129:* 1752-1758. CrossRef PubMed

[22] *Patalay R, Talbot C, Alexandrov Y, Lenz MO, Kumar S, Warren S, Munro I, Neil MA, König K, French PM, Chu A, Stamp GW, Dunsby C.* Multiphoton multispectral fluorescence lifetime tomography for the evaluation of basal cell carcinomas. PLoS One. 2012; *7:* e43460 CrossRef PubMed

[23] *König K.* Review: Clinical in vivo multiphoton FLIM tomography. Methods Appl Fluoresc. 2020; *8:* 034002 CrossRef PubMed

[24] *Welzel J, Schuh S, De Carvalho N, Themstrup L, Ulrich M, Jemec GBE, et al.* Dynamic optical coherence tomography shows alterations of blood vessels characteristic for malignant melanoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020. PubMed

[25] *Suppa M, Miyamoto M, Del Marmol V, Boone M.* High-Definition Optical Coherence Tomography. In Technology in Practical Dermatology. Cham: Springer; 2020. p. 241-249.

[26] *Seidenari S, Arginelli F, Bassoli S, Cautela J, Cesinaro AM, Guanti M, Guardoli D, Magnoni C, Manfredini M, Ponti G, König K.* Diagnosis of BCC by multiphoton laser tomography. Skin Res Technol. 2013a; *19:* e297-e304. CrossRef PubMed

[27] *Seidenari S, Arginelli F, Dunsby C, French PM, König K, Magnoni C, Talbot C, Ponti G.* Multiphoton laser tomography and fluorescence lifetime imaging of melanoma: morphologic features and quantitative data for sensitive and specific non-invasive diagnostics. PLoS One. 2013b; *8:* e70682 CrossRef PubMed

[28] *Reddy N, Nguyen BT.* The utility of optical coherence tomography for diagnosis of basal cell carcinoma: a quantitative review. Br J Dermatol. 2019; *180:* 475-483. CrossRef PubMed

PD Dr. Martin Kaatz
Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie
Straße des Friedens 122
07548 Gera
Martin.Kaatz@srh.de

Übersicht
Review

Dermatologie in Beruf und Umwelt, Jahrgang 69, Nr. 2/2021, S. 77-82

Innovationen im dermatologischen Labor

K. Reddersen, B. Morgner, S. Fink, A. Burmester, U.C. Hipler und C. Wiegand

Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Jena

Schlüsselwörter
In-vitro-Forschungslabor – experimentelle Dermatologie – Biokompatibilität – Biofunktionalität – 3D Hautmodelle – Resistenzbildung – Naturstoffe – Tätowierung – kaltes Atmosphärenplasma – Wundheilung

Key words
In-vitro research laboratory – experimental dermatology – biocompatibility – biofunctionality – 3D skin models – resistance formation – natural substances – tattoos – cold atmospheric plasma – wound healing

Innovationen im dermatologischen Labor

Das In-vitro-Forschungslabor der Klinik für Hautkrankheiten am Universitätsklinikum Jena steht für innovative Analysemethoden zur Erforschung von Interaktionen von Substanzen und Materialien mit 2D- und 3D-In-vitro-Zellmodellen. Neben Untersuchungen zu Biokompatibilität und Biofunktionalität von (Bio)Materialien, Naturstoffen und physikalischen Therapien stehen innovative Technologien zur molekularbiologischen Analyse von Resistenzentwicklungen bei Hautpilzen im Fokus der Forschungsinitiativen. Der Artikel gibt einen Überblick über die aktuellen Forschungsstudien zur antimykotischen Aktivität von Färberwaid an 3D-Hautmodellen, zur Etablierung von 3D-Modellen für entzündliche Hauterkrankungen, zur Untersuchung von Naturstoffen aus der Traditionellen Chinesischen Medizin sowie zu Wundheilungsmodellen zur Wirksamkeitstestung von modernen Wundauflagen. Weiterhin werden Studien vorgestellt, die die antimikrobielle Wirkung von Kaltem Atmosphärenplasma, die zellulären Effekte beim Tätowieren und die Möglichkeiten der Entfernung von Tattoos im 3D-Hautmodell sowie die Resistenzbildung bei Hautpilzen erforschen.

Innovations in the dermatological laboratory

The in-vitro research laboratory of the Department of Dermatology at the University Hospital Jena stands for innovative analysis methods to investigate the interactions of substances and materials with 2D and 3D in-vitro cell models. In addition to investigations on biocompatibility and biofunctionality of (bio)materials, natural substances, and physical therapies, research focuses on innovative molecular biological techniques for analysis of resistance development in skin fungi. The article gives an overview of the current research studies on the antimycotic activity of woad using 3D skin models, on the establishment of 3D models of inflammatory skin diseases for the investigation of natural substances from traditional Chinese medicine, and on wound healing models for testing the effectiveness of modern wound dressings. Furthermore, studies are presented that investigate the antimicrobial effect of cold atmospheric plasma, the cellular effects during tattooing and the possibilities of removing tattoos in 3D skin models as well as the development of resistance in skin fungi.

Einleitung

Im In-vitro-Forschungslabor der Klinik für Hautkrankheiten Jena steht die Untersuchung von Interaktionen der Haut mit (Bio)Materialien, die Identifizierung von neuen antimikrobiellen Substanzen, die Wirksamkeitsuntersuchung von neuen, innovativen Technologien bei infektiösen Hauterkrankungen sowie die molekulargenetische Aufklärung von Mechanismen der Resistenzbildung bei Hautpilzen im Fokus der Forschung. Eine Vielzahl an Testsystemen wurde zur Untersuchung der Biokompatibilität und Biofunktionalität von Biomaterialien und anderen Substanzen etabliert. Zytotoxizitätsuntersuchungen an Materialien und Wirkstoffen können sowohl in 2D- als auch 3D-Zellsystemen (Abb. 1) durchgeführt werden und deren Einfluss auf die Zellproliferation sowie auf inflammatorische Reaktionen bestimmt werden. Die antimikrobielle Wirkung von Substanzen und Materialien gegen gram-positive und gram-negative Bakterien sowie Hautpilze kann sowohl in standardisierten Testmethoden entsprechend der DIN-Normen als auch in komplexen Co-Kulturmodellen mit humanen Keratinozyten und Fibroblasten getestet werden [1]. Zur Ermittlung der Bioaktivität von modernen Wundverbänden wurden physikalische Tests wie Verklebungsneigung und Flüssigkeitsverteilung etabliert sowie biochemische Methoden zur Untersuchung von Bindungseigenschaften hinsichtlich Proteasen, inflammatorischen Zytokinen

© 2021
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 1438-776X
DOI 10.5414/DBX00403

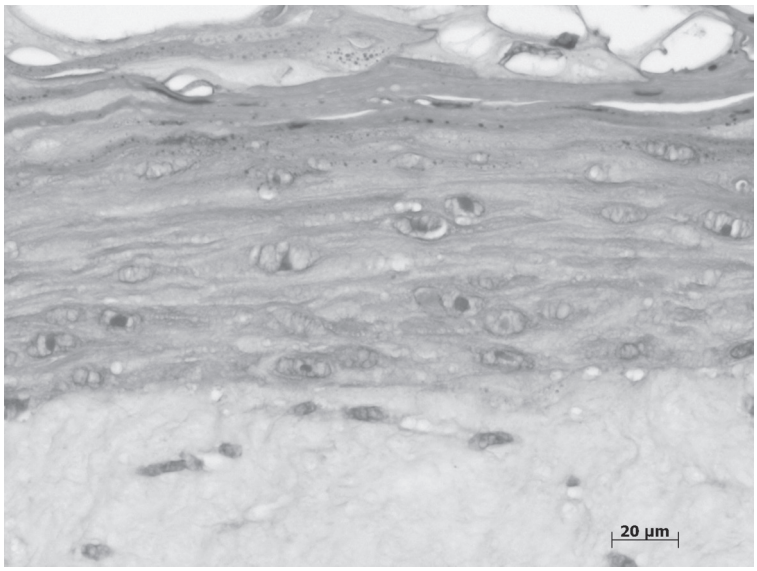

Abb. 1. 3D-Hautmodell zur Testung von Biokompatibilität und Biofunktionalität von Substanzen, (Bio-)Materialien und physikalischen Verfahren.

Innovative 3D-Hautmodelle werden entwickelt, um Naturstoffe auf ihre Biokompatibilität und Biofunktionalität zu untersuchen

und Wachstumsfaktoren entwickelt. Die innovativen Testsysteme wurden im Rahmen verschiedener Projekte weiterentwickelt und genutzt und einige experimentelle Verfahren sollen im Folgenden vorgestellt werden.

Naturstofftestung

In der wirtschaftlichen Geschichte Thüringens spielt *Isatis tinctoria*, besser bekannt als Färberwaid, eine bedeutende Rolle. Im späten Mittelalter wurde die Pflanze zur Gewinnung eines blauen Indigofarbstoffes großflächig angebaut [2]. Neben der Farbstoffgewinnung nimmt *Isatis tinctoria* jedoch auch als Arzneipflanze einen wesentlichen Stellenwert ein. Noch heute wird der Färberwaid in der traditionellen chinesischen Medizin zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen verwendet [3]. Als pharmakologisch wirksamer Inhaltsstoff wurde Tryptanthrin, ein alkaloider Sekundärmetabolit der Waidpflanze, identifiziert. Neben der antiinflammatorischen Wirkung wurde zudem eine antimikrobielle Aktivität für Tryptanthrin beschrieben [4]. Frühe Studien zeigten bereits, dass das Wirkspektrum des Alkaloids auch Dermatophyten einschließt [5].

Im Rahmen des Verbundprojektes *DermaWaid* wurden im Labor der Klinik für Hautkrankheiten Waidextrakte und in *Isatis tinctoria* vorkommende Sekundärmetabolite, darunter Tryptanthrin, auf ihre Biofunktionalität und Biokompatibilität untersucht. Dabei konnte eine anti-dermatophytische Aktivität gegenüber *Trichophyton benhamiae*, einem zoophilen Erreger, der häufig eine stark entzündliche Tinea verursacht, festgestellt werden [6]. Weiterhin zeigte Tryptanthrin in vitro anti-inflammatorische und immunomodulatorische Eigenschaften in Keratinozyten und Fibroblasten und stellt damit einen vielversprechenden Kandidaten für die zukünftige Behandlung von inflammatorischen Dermatophyten-Infektionen dar.

In-vitro-Untersuchung entzündlicher Hauterkrankungen

Psoriasis und Atopische Dermatitis zählen zu den häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen, welche die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigen und zudem schwere Folgeerkrankungen begünstigen können. Bei beiden Dermatosen handelt es sich um T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankungen. Während Psoriasis durch eine exzessive Th1-Immunantwort hervorgerufen wird, dominiert bei der Atopischen Dermatitis hingegen eine übermäßige Th2-Antwort. Beide Krankheiten gelten noch immer als unheilbar und verdeutlichen damit die Wichtigkeit der Erforschung dieser Krankheitsbilder sowie die Suche nach weiteren Therapiemöglichkeiten.

In Zusammenarbeit mit Forschern der Universität Jena aus den Bereichen der Pharmazie und Ernährungswissenschaften wird im In-vitro Forschungslabor der Klinik für Hautkrankheiten unter dem Titel *nanoCARE4skin* gegenwärtig eine solche Therapiestrategie entwickelt. Ähnlich wie bei dem zuvor erwähnten Tryptanthrin aus der Waidpflanze ist die Projektidee auch hier, auf Naturstoffe und die Erfahrungen der traditionellen chinesischen Medizin zurückzugreifen, wie zum Beispiel *Tripterygium wilfordii* (Wilfords Dreiflügelfrucht) [7]. Ziel der *nanoCARE4skin*-Forschergruppe ist es dabei, die Wirkstoffe über innovative Nanosysteme für die Haut zugänglich zu machen und zur Behandlung von chronisch-entzündlichen Dermatosen einsetzen zu können. Zur Anwendung kommen dabei in vitro generierte 3D-Hautmodelle, die dem

Kaltes atmosphärisches Plasma zeigt gute antimikrobielle Wirkung und hohe Zellverträglichkeit

physiologischen Grundzustand und charakteristischen Aufbau menschlicher Haut nachempfunden sind. Weiterhin sollen diese Modelle so modifiziert werden, dass sie die Krankheitsmerkmale von Psoriasis und Atopischer Dermatitis widerspiegeln und damit zur Wirkstofftestung verwendet werden können.

Wundheilungsanalysen

Kleine Wunden begleiten uns regelmäßig in unserem Alltag und heilen in der Regel problemlos. Fallen solche Verletzungen jedoch größer aus oder sind die akuten Wunden sehr tief, dann erfordert dies eine fachgerechte Behandlung. In manchen Fällen heilen solche Wunden jedoch gar nicht, häufig bedingt durch eine zugrunde liegende Erkrankung wie Diabetes oder Veneninsuffizienz [8]. In diesem Fall spricht man von einer chronischen Wunde, die eine individualisierte Therapie erfordert. Für die Behandlung von akuten und chronischen Wunden steht eine ganze Reihe von Wundauflagen zur Verfügung, die im Laufe der Zeit immer weiter verbessert und funktionalisiert wurden. Von essentieller Bedeutung ist dabei, dass die Wundauflage nicht an das nässende Wundgewebe adhäriert und verklebt, um ein Wegreißen des neu gebildeten Gewebes und ein daraus resultierendes zelluläres Trauma zu verhindern [9]. Die Adhäsion solcher Wundverbände kann im Labor der Klinik für Hautkrankheiten in vitro unter standardisierten Bedingungen getestet werden. Fibroblasten sind die Schlüsselzellen, wenn es um die Wundheilung geht. Diese mesenchymalen Zellen werden bei einer Verletzung aktiviert und migrieren in das verletzte Gewebe ein, um die Wunde zu verschließen. Im Labor lässt sich eine Verletzung mittels eines Scratchassays simulieren. Hierbei werden humane Hautzellen wie Fibroblasten kultiviert, bis sie einen vollständigen Zellrasen bilden, der dann durch einen *scratch* verletzt und der Verschluss der Wunde über die Zeit beobachtet werden kann [10]. Zur Behandlung dieser in vitro generierten Verletzung kann der Zellrasen mit der zu untersuchenden Wundauflage versehen werden. Neben wundheilungsfördernden Effekten können so auch adhäsive Eigenschaften des Verbandmaterials überprüft werden. Eine Studie von Wiegand und Mitarbeiter [11] zeigte, dass es dabei deutliche Unterschiede zwischen nicht adhärenten Wundauflagen gibt. Solche Untersuchungen erleichtern somit in der Klinik die Wahl der passenden Wundauflage zur Therapie schwieriger Wunden.

Kaltes atmosphärisches Plasma

Neben den Aggregatzuständen fest, flüssig und gasförmig ist in der Physik als 4. Aggregatzustand das Plasma bekannt. Physikalisches Plasma ist ein ionisiertes Gas, welches unter anderem aus Ionen, freien Elektronen und UV-Strahlung besteht und grundsätzlich eine sehr hohe Temperatur hat. Für den medizinischen Gebrauch wird generell kaltes atmosphärisches Plasma (KAP) verwendet, bei dem die Temperatur 40 °C nicht übersteigt (Abb. 2). Aufgrund der hervorragenden antimikrobiellen Wirkung ist Plasma in den letzten 20 Jahren in den Fokus der biomedizinischen Forschung gerückt [12]. Untersuchungen haben gezeigt, dass Plasma nicht nur antimikrobiell wirkt, sondern auch die Wundheilung unterstützen kann [13, 14, 15]. Dieser Effekt macht es zu einem hervorragenden Werkzeug in der Klinik für die Behandlung von chronischen Wunden [16]. Auch in der Therapie von Krebserkrankungen wie zum Beispiel Hautkrebs könnte Plasma zukünftig begleitend eingesetzt werden, da die Plasmabestandteile in der Lage sind, selektiv Krebszellen abzutöten. Aber auch in anderen medizinischen Gebieten wie Zahnheilkunde oder in der Chirurgie hat Plasma ein großes Potenzial bezüglich der Desinfektion von empfindlichen Oberflächen oder Gewebe, um eine Infektion mit nosokomialen Erregern zu verhindern [17].

Im In-vitro-Forschungslabor der Klinik für Hautkrankheiten werden seit einigen Jahren die molekularen Effekte von Plasma auf Hautzellen untersucht. Neueste Publikationen zeigen die histologischen und molekularbiologischen Reaktionen von Plasma auf 3D-Hautmodelle [18]. In Kooperation mit der TU-Ilmenau, Innovent GmbH und der pharmazeutischen Technologie der Universität Erlangen wird zurzeit ein Projekt ausgearbeitet, bei dem ein neuer tragbarer

Abb. 2. Plasmajet der Firma Tigres GmbH.

Im Rahmen eines Projektes wird ein medizinisches Verfahren entwickelt, das die Entfernung von Tattoos mittels Hochfrequenz-Technologie ermöglichen soll

Plasmastift für den medizinischen Gebrauch optimiert werden soll [19]. Hier wird aktuell die Biokompatibilität sowie antimikrobielle Wirkung an 3D-Hautmodellen auf molekularer Ebene untersucht, um die Anwendbarkeit zu bestätigen. Auch die Verwendung bei Hautkrankheiten wie Psoriasis oder Atopischer Dermatitis sowie die Applikation von Medikamenten soll weiter untersucht werden. Aufgrund des weiten Anwendungsfeldes sowie der Wirksamkeit kann kaltes atmosphärisches Plasma in der Medizin zukünftig eine bedeutende Rolle spielen.

Tätowierung und Tattooentfernung

Im Jahr 2016 waren fast 20% der Deutschen über 14 Jahren tätowiert. Die Zahl der tätowierten Bevölkerung ist in den letzten 15 Jahren kontinuierlich angestiegen. Der deutlichste Anstieg ist bei jungen Frauen zwischen 25 und 34 Jahren zu verzeichnen. So waren 2003 13% von ihnen tätowiert, 2009 26% und 2016 bereits 44% [20]. Gleichzeitig steigt die Zahl derer an, die sich Tattoos aus verschiedenen Gründen wieder entfernen lassen möchten. So ergab eine Umfrage in deutschsprachigen Ländern, dass 5% der Tätowierten darüber nachdenken, ihr Tattoo entfernen zu lassen [21]. Aktueller Goldstandard zur Entfernung von Tattoos ist die Lasertherapie, wobei diese zeitaufwändig sowie kostenintensiv ist und mit relevanten Risiken, wie unvollständiger Farbeliminierung, Narbenbildung oder toxischen Farbabbauprodukten durch die Behandlung, verbunden ist. In einem aktuellen Forschungsprojekt im In-vitro-Forschungslabor der Klinik für Hautkrankheiten wird ein medizinisches Verfahren entwickelt, welches als Alternative zur Lasertherapie die Entfernung von Tattoos mittels Hochfrequenz (HF)-Technologie ermöglichen soll. Mit diesem Verfahren soll die Effektivität der Tattoo-Entfernung erhöht und die nachfolgende Behandlung unterstützt werden. Im Rahmen dieses Projekts wurde ein tätowierbares 3D-Hautmodell etabliert, mit dessen Hilfe die Funktionalität und Biokompatibilität der neuen Technologie untersucht werden kann. Darüber hinaus können anhand des tätowierbaren 3D-Hautmodells komplexe zelluläre Reaktionen sowohl auf den Tätowierprozess als auch die Tätowiertinten untersucht werden.

Untersuchung von Resistenzentwicklungen bei Hautpilzen

Im Routinelabor der Klinik für Hautkrankheiten werden pro Jahr über 2.000 Proben von Hautschuppen, Nagelspänen oder Haaren auf Infektionen mit Hautpilzen getestet. Die klassische mikroskopische Analyse wurde durch die Fluoreszenz-Mikroskopie mit Farbstoffen, die besonders die Zellwand der Pilze sichtbar werden lässt, deutlich verbessert (Abb. 3).

Neue, molekularbiologische Verfahren wie die Real-Time-PCR-Analyse an genetischem Material, das aus infizierten Hautproben gewonnen wurde, ermöglichen eine sehr schnelle Analyse, ob eine Pilzinfektion vorliegt und wenn ja, welcher Hautpilz die Ursache für die Infektion ist. Vergleichbare Ergebnisse aus Kulturproben sind erst mit einer Verzögerung von 2 – 4 Wochen zu erreichen, da Hautpilze nur sehr langsam wachsen.

Die Kultivierung und Sammlung von Hautpilzisolaten bleibt aber trotz der beschriebenen Methoden weiterhin unabding-

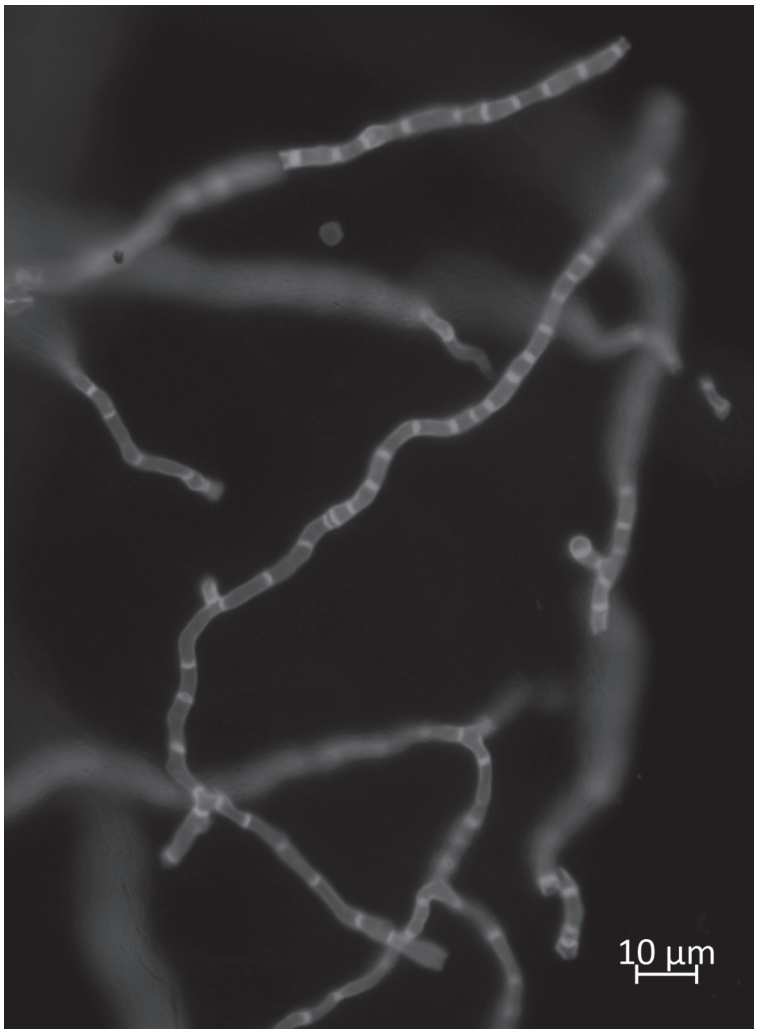

Abb. 3. Fluoreszenzbild von Hautpilz-Hyphen auf einer Hautschuppe.

Moderne molekularbiologische Verfahren wie die Real-Time-PCR ermöglichen eine schnelle Analyse, ob Pilzinfektionen bzw. Resistenzen bei Hautpilzen vorliegen

bar, da inzwischen Resistenzen bei Hautpilzen gegen Allylamine wie Terbinafin oder gegen Azole vorkommen können. Für eine Resistenztestung sind lebende Kulturen unverzichtbar. Die Mikrotiterplatten-Laser Nephelometrie wurde im Labor der Klinik für Hautkrankheiten als Methode für Hautpilze etabliert und ermöglicht es, sehr genaue IC_{50}- und IC_{90}-Werte für einzelne Isolate gegen die verschiedenen antifungalen Wirkstoffe zu ermitteln [22].

Die Terbinafin-Resistenz ist auf molekularer Ebene gut verstanden und beruht auf Punktmutationen im *ERG1*-Gen aus der Ergosterol-Biosynthese, das für die Squalen Epoxidase kodiert. Die Aufklärung der molekularen Ursachen konnte genutzt werden, um ein PCR-Testsystem zu etablieren, das die Mutation anhand von infiziertem Hautprobenmaterial nachweisen kann [23]. So konnte schon in einigen Fällen eine Prognose zur Resistenz gestellt werden, bevor Befunde aus den Pilzkulturen vorlagen.

Zusammenfassung

Die Klinik für Hautkrankheiten des Universitätsklinikums Jena vereint bereits seit über 95 Jahren dermatologische Regel- und Maximalversorgung mit Aufgaben der Grundlagenforschung sowie der klinischen, patientenbezogenen Forschung. Im In-vitro-Forschungslabor werden im Rahmen verschiedener innovativer Projekte die Wechselwirkungen zwischen der Haut und (Bio-) Materialien, die Identifizierung von neuen antimikrobiellen und hautpflegenden Substanzen sowie die Wirksamkeit von neuen, innovativen Technologien bei infektiösen Hautkrankheiten erforscht. Darüber hinaus werden mit der Erforschung der Resistenzbildung von Hautpilzen Problemstellungen untersucht, die aktuell und für die zukünftige Behandlung von Pilzinfektionen von großer Bedeutung sind.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur

[1] *Reddersen K, Greber KE, Korona-Glowniak I, Wiegand C.* The short lipopeptides $(C_{10})_2$-KKKK-NH_2 and $(C_{12})_2$-KKKK-NH_2 protect HaCaT keratinocytes from bacterial damage caused by staphylococcus aureus infection in a co-culture model. Antibiotics (Basel). 2020; *9:* E879. CrossRef PubMed

[2] *Schmatz R, Schutze K, Ormerod C, Biertumpfel A.* Herbicide tests in Isatis tinctoria L. in Thuringia. Gesunde Pflanzen. 2008; *60:* 55-62. CrossRef

[3] *Speranza J, Miceli N, Taviano MF, Ragusa S, Kwiecien I, Szopa A, Ekiert H. Isatis tinctoria L.* (Woad): a review of its botany, ethnobotanical uses, phytochemistry, biological activities, and biotechnological studies. Basel: Plants; 2020.

[4] *Honda G, Tabata M, Tsuda M.* The antimicrobial specificity of tryptanthrin. Planta Med. 1979; *37:* 172-174. CrossRef PubMed

[5] *Honda G, Tosirisuk V, Tabata M.* Isolation of an antidermatophytic, tryptanthrin, from indigo plants, *Polygonum tinctorium* and *Isatis tinctoria*.

Planta Med. 1980; *38:* 275-276. CrossRef PubMed

[6] *Hesse-Macabata J, Morgner B, Elsner P, Hipler UC, Wiegand C.* Tryptanthrin promotes keratinocyte and fibroblast responses in vitro after infection with *Trichophyton benhamiae* DSM6916. Sci Rep. 2020; *10:* 1863. CrossRef PubMed

[7] *Chen BJ.* Triptolide, a novel immunosuppressive and anti-inflammatory agent purified from a Chinese herb Tripterygium wilfordii Hook F. Leuk Lymphoma. 2001; *42:* 253-265. CrossRef PubMed

[8] *Dissemond J.* Chronisches Ulcus cruris. Hautarzt. 2017; *68:* 614-620.

[9] *Rippon M, White R, Davies P.* Skin adhesives and their role in wound dressings. Wounds UK. 2007; *3*.

[10] *Büth H, Luigi Buttigieg P, Ostafe R, Rehders M, Dannenmann SR, Schaschke N, Stark HJ, Boukamp P, Brix K.* Cathepsin B is essential for regeneration of scratch-wounded normal human epidermal keratinocytes. Eur J Cell Biol. 2007; *86:* 747-761. CrossRef PubMed

[11] *Wiegand C, Abel M, Hipler UC, Elsner P.* Effect of non-adhering dressings on promotion of fibroblast proliferation and wound healing in vitro. Sci Rep. 2019; *9:* 4320. CrossRef PubMed

[12] *Kong MG, Kroesen G, Morfill G, Nosenko T, Shimizu T, Van Dijk J, Zimmermann JL.* Plasma medicine: an introductory review. New J Phys. 2009; *11:* 115012. CrossRef

[13] *Bourke P, Ziuzina D, Han L, Cullen PJ, Gilmore BF.* Microbiological interactions with cold plasma. J Appl Microbiol. 2017; *123:* 308-324. CrossRef PubMed

[14] *Arndt S, Unger P, Wacker E, Shimizu T, Heinlin J, Li YF, Thomas HM, Morfill GE, Zimmermann JL, Bosserhoff AK, Karrer S.* Cold atmospheric plasma (CAP) changes gene expression of key molecules of the wound healing machinery and improves wound healing in vitro and in vivo. PLoS One. 2013; *8:* e79325. CrossRef PubMed

[15] *Wiegand C, Beier O, Horn K, Pfuch A, Tölke T, Hipler UC, Schimanski A.* Antimicrobial impact of cold atmospheric pressure plasma on medical critical yeasts and bacteria cultures. Skin Pharmacol Physiol. 2014; *27:* 25-35. CrossRef PubMed

[16] *Stratmann B, Costea TC, Nolte C, Hiller J, Schmidt J, Reindel J, Masur K, Motz W, Timm J, Kerner W, Tschoepe D.* Effect of cold atmospheric plasma therapy vs standard therapy placebo on wound healing in patients with diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2020; *3:* e2010411. CrossRef PubMed

[17] *Von Woedtke T, Emmert S, Metelmann H-R, Rupf S, Weltmann K-D.* Perspectives on cold atmospheric plasma (CAP) applications in medicine. Phys Plasmas. 2020; *27:* 070601. CrossRef

[18] *Wiegand C, Fink S, Beier O, Horn K, Pfuch A, Schimanski A, Grünler B, Hipler UC, Elsner P.* Dose- and time-dependent cellular effects of cold atmospheric pressure plasma evaluated in 3D skin models. Skin Pharmacol Physiol. 2016; *29:* 257-265. CrossRef PubMed

[19] *Fischer M, Stubenrauch M, Naber A, Gutzeit N, Klett M, Singh S, Schober A, Witte H, Müller J.* LTCC-based micro plasma source for the selective treatment of cell cultures. 21st European Microelectronics and Packaging Conference (EMPC) & Exhibition. 2017.

[20] *Borkenhagen A, Mirastschijski U, Petrowski K, Brähler E.* Tattoos in der deutschen Bevölkerung – Prävalenzen, Soziodemografie und Gesundheitsorientierung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2019; *62:* 1077-1082. CrossRef PubMed

[21] *Klügl I, Hiller KA, Landthaler M, Bäumler W.* Incidence of health problems associated with tattooed skin: a nation-wide survey in German-speaking countries. Dermatology. 2010; *221:* 43-50. CrossRef PubMed

[22] *Burmester A, Hipler UC, Uhrlaß S, Nenoff P, Singal A, Verma SB, Elsner P, Wiegand C.* Indian Trichophyton mentagrophytes squalene epoxidase erg1 double mutants show high proportion of combined fluconazole and terbinafine resistance. Mycoses. 2020; *63:* 1175-1180. CrossRef PubMed

[23] *Burmester A, Hipler UC, Hensche R, Elsner P, Wiegand C.* Point mutations in the squalene epoxidase gene of Indian ITS genotype VIII T. mentagrophytes identified after DNA isolation from infected scales. Med Mycol Case Rep. 2019; *26:* 23-24. CrossRef PubMed

Kirsten Reddersen
Klinik für Hautkrankheiten
Universitätsklinikum Jena
Erfurter Str. 35
07743 Jena
kirsten.reddersen@med.uni-jena.de

Übersicht
Review

Dermatologie in Beruf und Umwelt, Jahrgang 69, Nr. 2/2021, S. 83-90

Innovationen in der Dermatomykologie

C. Wiegand

Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Jena

Schlüsselwörter
Dermatomykologie – PCR-Diagnostik – Dermatophyten – Hefepilze – Schimmelpilze – topische und systemische Antimykotika – Photodynamische Therapie – Plasmatherapie

Key words
dermatomycology – PCR diagnostics – dermatophytes – yeasts – moulds – topical and systemic antimycotics – photodynamic therapy – plasma therapy

Innovationen in der Dermatomykologie

Dermatomykosen sind durch Dermatophyten, Hefen und seltener auch durch Schimmelpilze verursachte, zumeist oberflächliche Pilzinfektionen. Die Dermatomykologie hat eine lange Tradition an der Klinik für Hautkrankheiten am Universitätsklinikum Jena. Grundlegend für eine wirksame Behandlung der Dermatomykose ist die korrekte und zeitnahe Identifizierung des Erregers, welche die gezielte Wahl des am besten geeigneten Antimykotikums ermöglicht und für die Bestimmung der Infektionsquelle von entscheidender Bedeutung ist. In den letzten Jahren wurde weltweit ein deutlicher Anstieg von resistenten Erregern wie zum Beispiel *T. mentagrophytes* beobachtet. Diese stellen uns vor neue Herausforderungen hinsichtlich Diagnostik und Therapie. Gerade in letzterem Bereich gibt es einen neuen Trend zu alternativen physikalischen Behandlungen, wie der photodynamischen Therapie (PDT) und dem Einsatz von nichtthermischen oder kalten Plasmen, zur Unterstützung und Vermeidung von Resistenzen.

Innovations in dermatomycology

Dermatomycoses are mostly superficial fungal infections caused by dermatophytes, yeasts and, more rarely, by moulds. Dermatomycology has a long tradition at the Department of Dermatology at the University Hospital Jena. The correct and timely identification of the pathogen is essential for an effective treatment of dermatomycosis. In recent years, a significant increase in resistant pathogens such as *T. mentagrophytes* has been observed worldwide. These present us with new challenges in terms of diagnostics and therapy. Particularly the latter area, there is a new trend towards alternative physical treatments, such as photodynamic therapy (PDT) and the use of non-thermal or cold plasmas to support and avoid resistance.

Einleitung

Die Dermatomykologie hat eine lange Tradition an der Klinik für Hautkrankheiten am Universitätsklinikum Jena. Dermatomykosen sind durch Dermatophyten, Hefen und seltener auch durch Schimmelpilze verursachte, zumeist oberflächliche Pilzinfektionen. Pilzerkrankungen gehören weltweit zu den häufigsten Infektionen [1] und stellen daher ein erhebliches Gesundheitsproblem dar [2], welches jährlich mindestens eine halbe Milliarde Dollar Kosten für die Gesundheitssysteme verursacht [3]. Da keine Meldepflicht für diese Infektionen besteht und auch keine bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studien durchgeführt wurden, fehlen aussagekräftige epidemiologische Daten für Deutschland. In den letzten Jahren scheinen Infektionen mit Dermatophyten zugenommen zu haben. So wurde von 2007 bis 2018 ein Anstieg der Anzahl der im Mykologischen Labor der Klinik für Hautkrankheiten am Universitätsklinikum Jena bearbeiteten Proben verzeichnet [4]. Grundlegend für eine wirksame Behandlung der Dermatomykose ist die korrekte und zeitnahe Identifizierung des Erregers, welche die gezielte Wahl des am besten geeigneten Antimykotikums ermöglicht und für die Bestimmung der Infektionsquelle von entscheidender Bedeutung ist, um eine wiederholte Infektion zu vermeiden [5]. In den letzten Jahren konnten signifikante Unterschiede in der Epidemiologie von Pilzerkrankungen als Folge von Änderungen der Umweltbedingungen, Massentourismus, internationalen Sportaktivitäten und zunehmender Migration beobachtet werden. Infolgedessen können seltene und vergessene Arten erneut in Erscheinung treten [1] aber auch neue, resistente Varianten nachgewiesen werden, die zukünftig eine Rolle bei Behandlungsentscheidungen spie-

© 2021
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 1438-776X
DOI 10.5414/DBX00406

Der antropophile Dermatophyt Trichophyton rubrum ist der häufigste Erreger von Haut- und Nagelinfektionen in Deutschland

len könnten. Die Diagnose neuer und resistenter Erreger erfordert innovative Methoden aber auch neue Therapieansätze.

Änderungen im Erregerspektrum von Dermatomykosen

Der regional am häufigsten vorkommende Dermatophyt ist *T. rubrum*, eine anthropophile Spezies, die weltweit Haut- und Nagelinfektionen verursacht [23, 31]. Die meisten Dermatophyten sind weltweit zu finden, jedoch gibt es Arten, die in bestimmten geografischen Gebieten aufgrund von klimatischen Bedingungen und/oder den Lebensbedingungen (Lebensstil, Migration von Menschen, kulturelle Praktiken, sozioökonomische Bedingungen, damit verbundene Komorbiditäten und medikamentöse Therapie [6, 7]) prävalenter sind. So findet man zum Beispiel *T. tonsurans* vor allem in Nord- und Südamerika [8, 9, 10], *T. soudanense* in Mittel- und Westafrika [10, 11, 12] und *T. violaceum* in Süd- und Ostafrika [10, 13]. In Zusammenarbeit mit Prof. Nenoff (Mölbis/Leipzig) und Kollegen aus der Mbarara University School of Medicine konnte *T. violaceum* als häufigster Verursacher der Tinea capitis bei Kindern in Uganda identifiziert werden (Abb. 1). Demografische Veränderungen infolge der Migration können sich auch in der unterschiedlichen Verteilung der Dermatophyten widerspiegeln [12, 14]. *T. interdigitale* war über einen längeren Zeitraum der zweithäufigste identifizierte Dermatophyt an der Klinik für Hautkrankheiten des Universitätsklinikums Jena [4]. *T. interdigitale* wird jetzt wieder streng als anthropophile Art klassifiziert. Die nahe verwandten zoophilen *T. interdigitale* Stämme, zuvor als *T. interdigitale var. mentagrophytes* bezeichnet, werden dagegen nun wieder als *T. mentagrophytes* eingestuft [15]. Diese anthropophilen und zoophilen Varietäten sind kaum durch morphologische Kriterien voneinander abgetrennt und auch genetisch nicht leicht zu unterscheiden [16]. Eine Unterscheidung ist aber von klinischer Bedeutung, da zoophile Erreger häufig mit einer stärker entzündlichen Reaktion assoziiert sind, während Infektionen mit antropophilen Dermatophyten eher einen oberflächlichen, chronischen Verlauf nehmen können. Eine Sequenzierung von Fragmenten der ITS-Region oder des Translation-Elongation-Faktor (TEF) 1α-Gens ermöglicht eine genaue Einteilung in unterschiedliche Subtypen des *T. mentagrophytes* Spezies-Komplexes [17]. Einige Subtypen haben darüber hinaus sowohl anthropophile, als auch zoophile Eigenschaften. So wird der neue, in Indien isolierte Subtyp VIII von *T. mentagrophytes* zum Beispiel von Mensch zu Mensch übertragen, ohne dass eine tierische Quelle bekannt ist [17, 18, 19]. Der Infektionsverlauf beim Menschen entspricht allerdings eher einer typischen zoophilen Infektion mit der Ausbildung von hochentzündlichen Tinea corporis, cruris oder faciei [18].

Bei den klassischen zoophilen Erregern wurde an der Klinik für Hautkrankheiten in Jena bis 2013 vor allem *M. canis* am häufigsten isoliert, vor allem als Erreger der Tinea capitis bei Kindern [4], was der bis dato in der Literatur veröffentlichten Datenlage für Europa entsprach [14, 16]. *M. canis* wird vor allem durch Katzen übertragen, die selbst asymptomatische Träger sind [22]. Andere Haustiere, wie zum Beispiel Kaninchen, Hamster, Meerschweinchen, Ratten, Mäuse oder Igel (Afrikanischer Weißbauchigel) können ebenfalls zu einer Infektionsquelle werden [10, 20, 21] und *T. mentagrophytes* (inkl. der früher als zoophile *T. interdigitale* Stämme bezeichneten Varianten), *T. benhamiae*, *T. quinckeanum* oder *T. erinacei* übertragen. Des Weiteren ist eine Infektion mit *T. verrucosum* über den Kontakt zu Kühen oder anderen Nutztieren möglich [16]. Bisher stellten diese Dermatophyten eine Minderheit dar, aber in letzter Zeit wurde ein starker Anstieg von *T. quinckeanum* beobachtet. Ein solche Welle wurde zuletzt für den Erreger *T. benhamiae* ab 2013 beobachtet [4, 16]. Das Reservoir dieses Erregers sind vor allem kleine Nagetiere, wie Hamster oder Meerschweinchen. Er verursacht stark entzündliche und häufig sogar eitrige, abszessbildende Dermatophytosen, vor allem im Gesichtsbereich und auf der Kopfhaut [22], kann aber auch in anderen Körperregionen vorkommen (Abb. 2). Auch bei *T. benhamiae*, für den gelbe und weiße Varianten bekannt sind, ist die genaue makroskopische und mikroskopische Klassifizierung aufgrund der Ähnlichkeiten zu anderen Dermatophyten schwierig. Durch die Se-

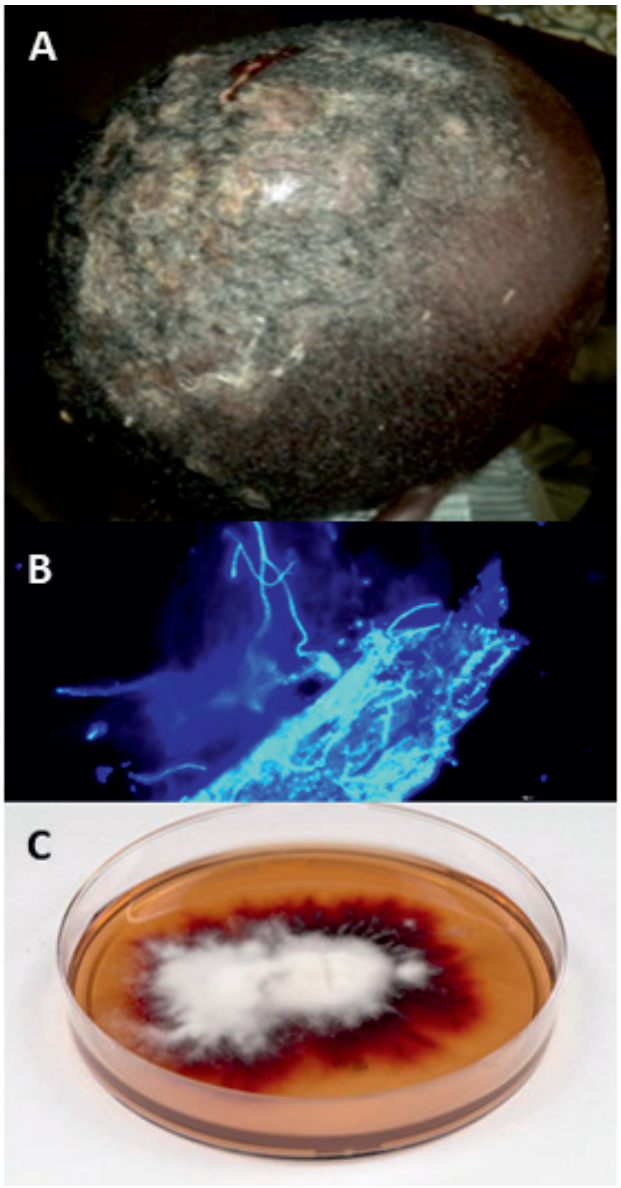

Abb. 1. Tina capitis bei einem 4-jährigen Patienten aus der Skin Clinic der Mbarara University School of Medicine in Uganda (A). Das mit Blancophor gefärbte Nativpräparat (B) war eindeutig positive und die Pilzhyphen entlang des Haares sind gut als stark fluoreszierende Stränge zu erkennen. In der Kultur wuchs der antropophile Dermatophyt *Trichophyton violaceum* (C).

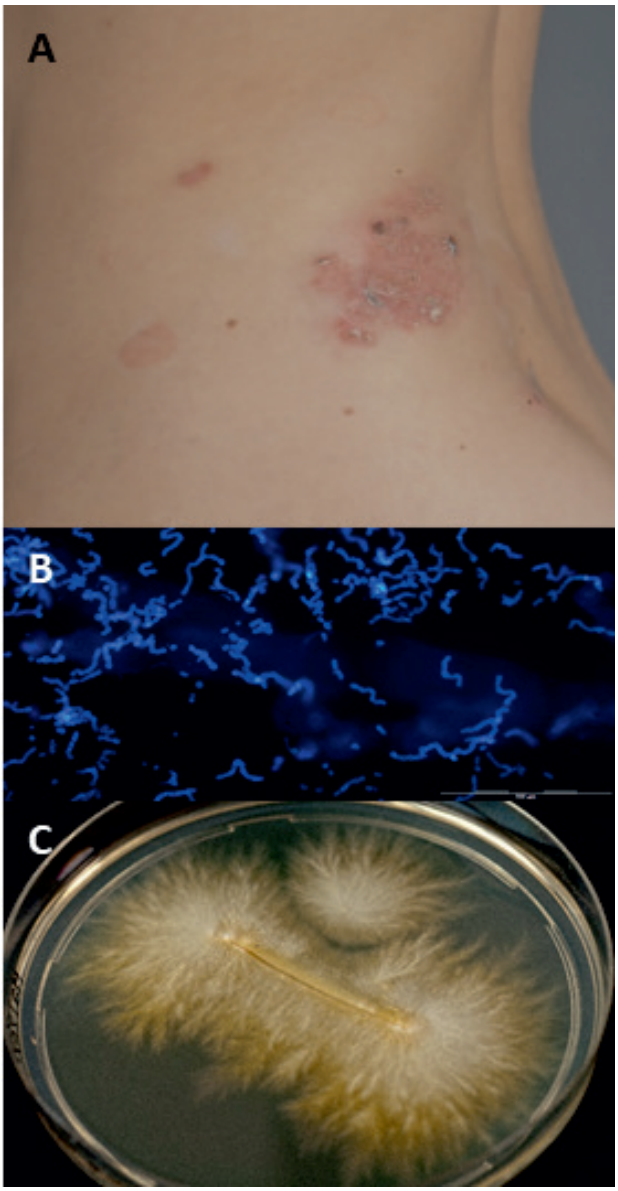

Abb. 2. Tina corporis bei einer Patientin (A), die in der Anamnese angab, mehrere Meerschweinchen zu halten. Hier lag der Verdacht einer Infektion mit dem zoophilen Dermatophyten *Trichophyton benhamiae* nahe. In dem Nativpräparat des gewonnen Schuppenmaterials von der Läsion waren die mit Blancophor-angefärbten Pilzhypen gut zu erkennen (B). In der anschließend durchgeführten Erregerdiagnostik konnte *T. benhamiae* mittels kultureller Anzucht (C) nachgewiesen werden.

quenzierung bestimmter Genfragmente oder der Nutzung spezifischer Primer in der PCR können die verschiedenen Varianten identifiziert werden [23, 24].

In den letzten 10 Jahren wurde in Indien ein alarmierender Anstieg von stark entzündlichen, therapieresistenten Dermatomykosen aufgrund des Erregers *T. mentagrophytes* beobachtet [25]. Die Population dieses indischen *T. mentagrophytes* Typs VIII weist eine hohe Anzahl verschiedener Veränderungen im *erg1*-(Ergosterol)-Gen auf, welches die Squalenepoxidase kodiert, ein Enzym im ersten Schritt der Ergosterol-Biosynthese [26]. Am häufigsten tritt die Aminosäuresubstitution Phe^{397}Leu bei *T. mentagrophytes*

Nativpräparat, Kultur und neu die molekularbiologischen Methoden zum Direktnachweis von Dermatophyten sind die Säulen der Labordiagnostik bei Hautpilzinfektionen

Stämmen auf, die resistent gegenüber Terbinafin sind [25, 26]. Des Weiteren konnte die Missense-Substitution Ala^{448}Thr mit einer erhöhten Fluconazolresistenz in Verbindung gebracht werden [26]. Die Zunahme der Häufigkeit von terbinafinresistenten *Trichophyton*-Spezies ist besorgniserregend und ihr Auftreten ist längst nicht mehr auf Südasien und den Nahen Osten beschränkt [27]. Zum Nachweis ihrer Verbreitung ist eine epidemiologische Überwachung und die Untersuchung von Resistenzmarkern statt dem alleinigen Nachweis der Spezies erforderlich.

Neue Diagnostik bei Dermatomykosen

Die Labordiagnostik bei Hautpilzinfektion beruht traditionell auf dem Nativpräparat (KOH- oder Blancophor® Präparat) und der Anzucht des Erregers aus dem klinischen Material auf Kulturmedien. Auch der dermatohistologische Nachweis von Pilzelementen ist möglich (PAS-Färbung). Nativpräparat und dermatohistologischer Nachweis haben den Nachteil, dass sie rein qualitativ sind und ausschließlich das Vorkommen von Pilzhyphen und -sporen nachgewiesen wird, aber keine Identifizierung der Pilzspezies möglich ist [28]. Die Kultur ermöglicht im Gegensatz dazu eine Erregerbestimmung über makro- und mikroskopische Merkmale. Die dafür erforderliche Anzucht der Pilze ist jedoch mit 2 – 6 Wochen Wachstumszeit für Dermatophyten sehr langwierig [28]. Darüber hinaus kann es vorkommen, dass der Erreger nicht kultivierbar ist, da die Mykose bereits anbehandelt wurde [29]. Molekularbiologische Methoden zum Direktnachweis von Dermatophyten im klinischen Material (Hautschuppen, Nagelspäne etc.) haben den Vorteil, dass die Ergebnisse bereits nach 24 – 48 h vorliegen [30, 31, 32, 33]. Außerdem können auch nicht vitale Pilzelemente zum Beispiel im Nagelmaterial von Patienten, bei denen vor Materialentnahme eine topische oder systemische antimykotische Therapie erfolgte, nachgewiesen werden. Die Sensitivität ist darüber hinaus höher als bei der konventionellen Pilzdiagnostik. Die Molekularbiologischen Methoden beruhen auf der Isolation der Dermatophyten-DNA und primerbasierter DNA-Amplifikationstechniken zum spezifischen Erregernachweis im klinischen Material [29]. Als spezifische Primer werden häufig die Sequenzen der Chitinsynthase (CHS1), der Mikrosatelliten-Region [(GACA)(4) oder (GTG)(5)] oder die Gensequenz der Internal Transcribed Spacer-1 (ITS1)-Region der fungalen ribosomalen DNA (rDNA) eingesetzt [34, 35, 36]. Die Entwicklung dieser Nachweistechniken beruht auf dem Vergleich mit Referenzsequenzen, die in Datenbanken, wie zum Beispiel NCBI (National Center for Biotechnology Information der National Library of Medicine, Bethesda MD, USA) oder CBS (Centraalbureau voor Schimmelcultures des Fungal Biodiversity Centre, Utrecht, Niederlande) hinterlegt sind. Seit der Einführung der PCR-basierten Diagnostik als auch der Nutzung von Sequenzierungstechniken an der Klinik für Hautkrankheiten am Universitätsklinikum Jena, konnte die diagnostische Sicherheit deutlich erhöht und die Prozesszeit optimiert werden. Trotz der Vorteile der molekularbiologischen Methoden ist die kulturelle Anzucht von Erregern jedoch nicht obsolet, vor allem bei weiterhin bestehendem klinischem Verdacht auf eine Mykose und negativem PCR-Ergebnis sollte die konventionelle Diagnostik zu Rate gezogen werden sowie bei der Resistenzbestimmung [29]. Es gibt neben den DNA-basierten Ansätzen zur Identifizierung von Pilzen noch weitere Methoden, die auf der Charakterisierung des Pilzproteoms basieren. Dabei handelt es sich zumeist um massenspektrometrische Ansätze, wie MALDI-TOF (matrixassisted laserdesorption ionization – time of flight) [37] oder LC-MS/MS (liquid chromatography tandem mass spectrometry) [38]. Das dermatomykologische Labor der Klinik für Hautkrankheiten am Universitätsklinikum Jena hat zum Beispiel eng mit der AnagnosTec GmbH zur Identifizierung von Dermatophyten durch MALDI-TOF Massenspektrometrie zusammengearbeitet. Die Aufklärung von Resistenzen gegen Antimykotika spielt eine wichtige Rolle bei der Auswahl der Therapieoptionen für den Patienten. Die antimykotische Suszeptibilitätsmuster können durch das Mikrodilutionsverfahren bestimmt werden [39]. Des Weiteren ist die Untersuchung von resistenten Phänotypen mit Hilfe

Topische Antimykotika weisen ein breites Wirksamkeitsspektrum auf, trotzdem kann in schweren Krankheitsfällen der Einsatz systemischer Arzneimittel nötig sein

der Mikroplattenlasernephelometrie (MLN) möglich [26].

Neue Antimykotika und alternative Therapien

Eine Vielzahl von topischen und systemischen Antimykotika stehen für die Behandlung von Dermatomykosen zur Verfügung. Topische Antimykotika weisen eine breite therapeutische Wirksamkeit gegenüber Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilzen auf [40]. Trotzdem sind sie häufiger mit suboptimaler Patientencompliance, niedrigen Heilungsraten und hohen Rückfallquoten assoziiert und erfordern eine lange Behandlungsdauer [41]. Die bestehenden topischen Ansätze zur Behandlung der Onychomykose zeigen zudem nur begrenzten Erfolg [40]. Lokal aufgetragen wird nur vorübergehend eine wirksame Arzneimittelkonzentration an den Infektionsstellen erreichen. Ein idealer therapeutischer Ansatz für Onychomykosen sollte das Antimykotikum direkt an den infizierten Stellen konzentrieren und einen wirksamen Arzneimittelspiegel im Keratin über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten [42]. Neue Präparate zielen daher auf die Verkapselung von Wirkstoffen in Nanopartikeln zur Steigerung der Effizienz und Verbesserung der Aktivität der Substanzen ab [42, 43].

Zu den traditionellen systemischen Arzneimitteln gehören Griseofulvin und Ketoconazol, wobei Griseofulvin in Deutschland inzwischen nicht mehr zur Verfügung steht. Itraconazol, Fluconazol und Terbinafin sind systemische Wirkstoffe der neuen Generation [41]. Bei der Onychomykose ist die Beteiligung der Nagelmatrix eine klare Indikation für eine systemische Behandlung. Terbinafin ist hierfür das Medikament der ersten Wahl. Für Kinder mit Onychomykose gelten Terbinafin oder Itraconazol als sichere und wirksame Behandlungsoptionen, es ist aber zu beachten, dass beide Antimykotika in Deutschland nicht für die Anwendung bei Kindern zugelassen sind [40]. Die Tinea capitis ist eine Dermatophytose der Kopfhaut und erfordert normalerweise immer eine systemische antimykotische Behandlung. Hierbei zeigt Terbinafin die höchste Wirksamkeit bei Trichophyton-Arten und Griseofulvin sollte bei Infektionen mit Microsporum-Arten angewendet werden [40]. Fluconazol und Itraconazol stellen entsprechende Alternativen dar. Bei anderen Tinea-Formen ist in schweren Fällen ebenfalls eine systemische Behandlung notwendig [40].

Mit den Fortschritten bei oralen Therapien gehen jedoch auch unerwünschte Nebenwirkungen wie Nieren- und Lebertoxizität sowie Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln einher [41]. Infolgedessen besteht Bedarf an der Neu- und Weiterentwicklung von topischen Behandlungen, die gegen Dermatophytose wirksam sind. Von besonderem Interesse sind hier die photodynamische Therapie (PDT) und der Einsatz von nichtthermischen oder kalten Plasmen. Bei der nichtinvasiven PDT wird eine lichtbasierte Therapie mit Photosensibilisatoren

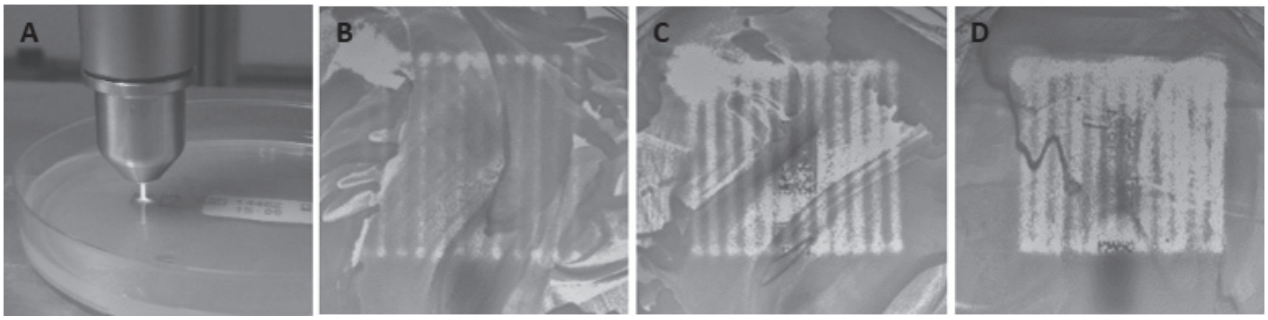

Abb. 3. Simulation einer oberflächlichen Candidose durch artifizielle Infektion einer Agaroberfläche mit *Candida albicans* und experimentelle Behandlung mit dem Plasmastift kINPen® der Firma neoplas med GmbH (A). Die Oberfläche wurde in einem 3 cm x 3 cm großen Areal mit einem 3 mm Rasterabstand mit diesem Plasmastift behandelt. Bereits nach einem einzigen Behandlungsdurchgang (B) wurde eine Wirkung gegenüber *Candida albicans* festgestellt, erkennbar als eine Abschwächung des Hefewachstums in dem Bereich des Rasters. Der antimykotische Effekt war nach zwei Behandlungsdurchgängen (C) noch deutlich größer und konnte mit vier Behandlungsdurchgängen (D) nahezu soweit gesteigert werden, dass in dem Behandlungsareal das Wachstum von *Candida albicans* deutlich gehemmt wurde.

kombiniert, was zur Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies und freier Radikale führt, die antimikrobielle Eigenschaften haben [44, 45]. Bei kaltem Plasma handelt es sich um ein teilweise ionisiertes Gas, welches durch Koronaentladungen, dielektrische Barriereentladung, Gleitlichtbogen, Elektrospray, Plasmastrahlen (Plasmastifte) (Abb. 3A) oder ähnlichem erzeugt werden kann [46]. Die biologischen Wirkungen von kalten Plasmen gegen Dermatophyten, Hefen (Abb. 3B, C, D) und Schimmelpilzen werden auf die erzeugten reaktiven Moleküle und Radikale, wie reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und reaktiven Stickstoffspezies (RNS), zurückgeführt [46, 47].

Zusammenfassung und Ausblick

Der Schlüssel zur Auswahl einer wirksamen antimykotischen Therapie liegt in der korrekten Identifizierung des Erregers. Neue molekularbiologisch basierte Methoden ermöglichen eine schnelle und korrekte Pilzdiagnostik. Mit der Zunahme der Resistenzen gegenüber Antimykotika ist auch die Prüfung der Suszeptibilität auf verschiedene Wirkstoffe von besonderer Bedeutung für die Behandlung von Pilzinfektionen. Die Entwicklung der resistenten *T. rubrum* und *T. mentagrophytes* Stämme in Indien haben gezeigt, wie wichtig die internationale Zusammenarbeit für epidemiologische Studien ist, damit dieses Problems weltweite Beachtung findet. Darüber hinaus ist es notwendig, Erfahrungen mit behandlungsresistenten Infektionen und alternativen Behandlungsstrategien auszutauschen. In diesem Sinne arbeitet die Dermatomykologie an der Klinik für Hautkrankheiten in Jena eng mit Kollegen aus Deutschland, wie zum Beispiel Prof. Nenoff (Mölbis/Leipzig), Prof. Brasch (Kiel), Prof. Gräser (Berlin), Prof. Tietz (Berlin), sowie mit vielen internationalen Einrichtungen, wie zum Beispiel der Mbarara University School of Medicine in Uganda, der University of Colombo in Sri Lanka und dem Kilimanjaro Christian Medical Centre in Moshi/Tansania, zusammen.

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt bezüglich des Inhalts des Artikels besteht.

Literatur

[1] *Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, Marks R, Naldi L, Weinstock MA, Wulf SK, Michaud C, Murray CJL, Naghavi M.* The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. J Invest Dermatol. 2014; *134:* 1527-1534. CrossRef PubMed

[2] *Ameen M.* Epidemiology of superficial fungal infections. Clin Dermatol. 2010; *28:* 197-201. CrossRef PubMed

[3] *White TC, Findley K, Dawson TL Jr, Scheynius A, Boekhout T, Cuomo CA, Xu J, Saunders CW.* Fungi on the skin: dermatophytes and Malassezia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014; *4:* a019802. CrossRef PubMed

[4] *Stamm LM, Brainard DM, McHutchison JG, Darr-Foit S, Goetze S, Elsner P, Hipler U.* Sofosbuvir/velpatasvir for patients with chronic genotype 3 HCV infection with compensated cirrhosis: Response to EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol. 2019; *70:* 561-562. CrossRef PubMed

[5] *Brasch J.* Bewährte und neue Verfahren zur Differenzierung von Dermatophyten. Hautarzt. 2004; *55:* 136-142. CrossRef PubMed

[6] *Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M.* Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. Mycoses. 2008; *51 (Suppl 4):* 2-15. CrossRef PubMed

[7] *Berenji F, Mahdavi Sivaki M, Sadabadi F, Andalib Aliabadi Z, Ganjbakhsh M, Salehi M.* A retrospective study of cutaneous fungal infections in patients referred to Imam Reza Hospital of Mashhad, Iran during 2000-2011. Curr Med Mycol. 2016; *2:* 20-23. CrossRef PubMed

[8] *Elewski BE.* Tinea capitis: a current perspective. J Am Acad Dermatol. 2000; *42:* 1-20, quiz 21-24. CrossRef PubMed

[9] *Patel GA, Schwartz RA.* Tinea capitis: still an unsolved problem? Mycoses. 2011; *54:* 183-188. CrossRef PubMed

[10] *Segal E, Frenkel M.* Dermatophyte infections in environmental contexts. Res Microbiol. 2015; *166:* 564-569. CrossRef PubMed

[11] *Magill SS, Manfredi L, Swiderski A, Cohen B, Merz WG.* Isolation of Trichophyton violaceum and Trichophyton soudanense in Baltimore, Maryland. J Clin Microbiol. 2007; *45:* 461-465. CrossRef PubMed

[12] *Zhan P, Liu W.* The changing face of dermatophytic infections worldwide. Mycopathologia. 2017; *182:* 77-86. CrossRef PubMed

[13] *Wiegand C, Mugisha P, Mulyowa GK, Elsner P, Hipler UC, Gräser Y, Uhrlaß S, Nenoff P.* Identification of the causative dermatophyte of tinea capitis in children attending Mbarara Regional Referral Hospital in Uganda by PCR-ELISA and

comparison with conventional mycological diagnostic methods. Med Mycol. 2017; *55:* 660-668. PubMed

[14] *Seebacher C, Bouchara JP, Mignon B.* Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. Mycopathologia. 2008; *166:* 335-352. CrossRef PubMed

[15] *de Hoog GS, Dukik K, Monod M, Packeu A, Stubbe D, Hendrickx M, Kupsch C, Stielow JB, Freeke J, Göker M, Rezaei-Matehkolaei A, Mirhendi H, Gräser Y.* Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes. Mycopathologia. 2017; *182:* 5-31. CrossRef PubMed

[16] *Nenoff P, Handrick W, Krüger C, Vissiennon T, Wichmann K, Gräser Y, Tchernev G.* [Dermatomycoses due to pets and farm animals: neglected infections?]. Hautarzt. 2012; *63:* 848-858. CrossRef PubMed

[17] *Nenoff P, Verma SB, Uhrlaß S, Burmester A, Gräser Y.* A clarion call for preventing taxonomical errors of dermatophytes using the example of the novel Trichophyton mentagrophytes genotype VIII uniformly isolated in the Indian epidemic of superficial dermatophytosis. Mycoses. 2019; *62:* 6-10. CrossRef PubMed

[18] *Nenoff P, Verma SB, Vasani R, Burmester A, Hipler UC, Wittig F, Krüger C, Nenoff K, Wiegand C, Saraswat A, Madhu R, Panda S, Das A, Kura M, Jain A, Koch D, Gräser Y, Uhrlaß S.* The current Indian epidemic of superficial dermatophytosis due to Trichophyton mentagrophytes – A molecular study. Mycoses. 2019; *62:* 336-356. CrossRef PubMed

[19] *Singh A, Masih A, Khurana A, Singh PK, Gupta M, Hagen F, Meis JF, Chowdhary A.* High terbinafine resistance in Trichophyton interdigitale isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. Mycoses. 2018; *61:* 477-484. CrossRef PubMed

[20] *Nenoff P, Krüger C, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ.* Mycology – an update. Part 1: Dermatomycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis. J Dtsch Dermatol Ges. 2014; *12:* 188-209, quiz 210, 188-211, quiz 212. CrossRef PubMed

[21] *Weishaupt J, Kolb-Mäurer A, Lempert S, Nenoff P, Uhrlaß S, Hamm H, Goebeler M.* A different kind of hedgehog pathway: tinea manus due to Trichophyton erinacei transmitted by an African pygmy hedgehog (Atelerix albiventris). Mycoses. 2014; *57:* 125-127. CrossRef PubMed

[22] *Nenoff P, Uhrlaß S, Krüger C, Erhard M, Hipler UC, Seyfarth F, Herrmann J, Wetzig T, Schroedl W, Gräser Y.* Trichophyton species of Arthroderma benhamiae – a new infectious agent in dermatology. J Dtsch Dermatol Ges. 2014; *12:* 571-581. PubMed

[23] *Burmester A, Hipler UC, Elsner P, Wiegand C.* Mating analyses of Trichophyton benhamiae offspring reveals linkage of genetic markers used in taxonomy. Med Mycol. 2019; *57:* 885-892. CrossRef PubMed

[24] *Symoens F, Jousson O, Packeu A, Fratti M, Staib P, Mignon B, Monod M.* The dermatophyte species Arthroderma benhamiae: intraspecies variability and mating behaviour. J Med Microbiol. 2013; *62:* 377-385. CrossRef PubMed

[25] *Ebert A, Monod M, Salamin K, Burmester A, Uhrlaß S, Wiegand C, Hipler UC, Krüger C, Koch D, Wittig F, Verma SB, Singal A, Gupta S, Vasani R, Saraswat A, Madhu R, Panda S, Das A, Kura MM, Kumar A, et al.* Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: A multicentre study. Mycoses. 2020; *63:* 717-728. CrossRef PubMed

[26] *Burmester A, Hipler UC, Uhrlaß S, Nenoff P, Singal A, Verma SB, Elsner P, Wiegand C.* Indian Trichophyton mentagrophytes squalene epoxidase erg1 double mutants show high proportion of combined fluconazole and terbinafine resistance. Mycoses. 2020; *63:* 1175-1180. CrossRef PubMed

[27] *Gupta AK, Renaud HJ, Quinlan EM, Shear NH, Piguet V.* The growing problem of antifungal resistance in onychomycosis and other superficial mycoses. Am J Clin Dermatol. 2020. CrossRef PubMed

[28] *Wiegand C, Bauer A, Brasch J, Nenoff P, Schaller M, Mayser P, Hipler UC, Elsner P.* Sind die klassischen Methoden zur mykologischen Diagnostik noch "State-of-the-Art"? J Dtsch Dermatol Ges. 2016; *14:* 490-494. CrossRef PubMed

[29] *Gräser Y, Czaika V, Ohst T.* Diagnostic PCR of dermatophytes – an overview. J Dtsch Dermatol Ges. 2012; *10:* 721-726. CrossRef PubMed

[30] *Mehlig L, Garve C, Ritschel A, Zeiler A, Brabetz W, Weber C, Bauer A.* Clinical evaluation of a novel commercial multiplex-based PCR diagnostic test for differential diagnosis of dermatomycoses. Mycoses. 2014; *57:* 27-34. CrossRef PubMed

[31] *Nenoff P, Krüger C, Schaller J, Ginter-Hanselmayer G, Schulte-Beerbühl R, Tietz HJ.* Mykologie – ein Update. Teil 2: Dermatomykosen: Klinisches Bild und Diagnostik. J Dtsch Dermatol Ges. 2014; *12:* 749-779. CrossRef PubMed

[32] *Winter I, Uhrlaß S, Krüger C, Herrmann J, Bezold G, Winter A, Barth S, Simon JC, Gräser Y, Nenoff P.* Molekularbiologischer Direktnachweis von Dermatophyten im klinischen Material bei Verdacht auf Onychomykose und Tinea pedis – eine prospektive Studie zum Vergleich konventioneller dermatomykologischer Diagnostik und der Polymerasekettenreaktion. Hautarzt. 2013; *64:* 283-289. CrossRef PubMed

[33] *Beifuss B, Bezold G, Gottlöber P, Borelli C, Wagener J, Schaller M, Korting HC.* Direct detection of five common dermatophyte species in clinical samples using a rapid and sensitive 24-h PCR-ELISA technique open to protocol transfer. Mycoses. 2011; *54:* 137-145. CrossRef PubMed

[34] *Dhib I, Fathallah A, Charfeddine IB, Meksi SG, Said MB, Slama F, Zemni R.* Evaluation of Chitine synthase (CHS1) polymerase chain reaction assay in diagnosis of dermatophyte onychomycosis. J Mycol Med. 2012; *22:* 249-255. CrossRef PubMed

[35] *Pasquetti M, Peano A, Soglia D, Min AR, Pankewitz F, Ohst T, Gräser Y.* Development and validation of a microsatellite marker-based method for tracing infections by Microsporum canis. J Dermatol Sci. 2013; *70:* 123-129. CrossRef PubMed

[36] *Spesso MF, Nuncira CT, Burstein VL, Masih DT, Dib MD, Chiapello LS.* Microsatellite-primed PCR and random primer amplification polymorphic DNA for the identification and epidemiology of dermatophytes. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013; *32:* 1009-1015. CrossRef PubMed

[37] *Erhard M, Hipler UC, Burmester A, Brakhage AA, Wöstemeyer J.* Identification of dermatophyte

species causing onychomycosis and tinea pedis by MALDI-TOF mass spectrometry. Exp Dermatol. 2008; *17:* 356-361. CrossRef PubMed

[38] *Dukik K, Freeke J, Jamalian A, van den Ende BG, Yip P, Stephenson JL, de Hoog GS, Stielow J. B.* Ultra-high-resolution mass spectrometry for identification of closely related dermatophytes with different clinical predilections. J Clin Microbiol. 2018; *56:* e00102-e00118. CrossRef PubMed

[39] *Zareshahrabadi Z, Totonchi A, Rezaei-Matehkolaei A, Ilkit M, Ghahartars M, Arastehfar A, Motamedi M, Nouraei H, Sharifi Lari M, Mohammadi T, Zomorodian K.* Molecular identification and antifungal susceptibility among clinical isolates of dermatophytes in Shiraz, Iran (2017-2019). Mycoses. 2020; *64:* 385-393. PubMed

[40] *Nenoff P, Krüger C, Paasch U, Ginter-Hanselmayer G.* Mycology – an update Part 3: Dermatomycoses: topical and systemic therapy. J Dtsch Dermatol Ges. 2015; *13:* 387-410, quiz 411. CrossRef PubMed

[41] *Barranco VP.* Update on clinically significant drug interactions in dermatology. J Am Acad Dermatol. 2006; *54:* 676-684. CrossRef PubMed

[42] *Wang F, Yang P, Choi JS, Antovski P, Zhu Y, Xu X, Kuo TH, Lin LE, Kim DNH, Huang PC, Xu H, Lee CF, Wang C, Hsu CC, Chen K, Weiss PS, Tseng HR.* Cross-linked fluorescent supramolecular nanoparticles for intradermal controlled release of antifungal drug – A therapeutic approach for onychomycosis. ACS Nano. 2018; *12:* 6851-6859. CrossRef PubMed

[43] *Flores FC, Rosso RS, Cruz L, Beck RC, Silva CB.* An innovative polysaccharide nanobased nail formulation for improvement of onychomycosis treatment. Eur J Pharm Sci. 2017; *100:* 56-63. CrossRef PubMed

[44] *Lipner SR, Scher RK.* Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. J Am Acad Dermatol. 2019; *80:* 853-867. CrossRef PubMed

[45] *Morgado LF, Trávolo ARF, Muehlmann LA, Narcizo PS, Nunes RB, Pereira PAG, Py-Daniel KR, Jiang CS, Gu J, Azevedo RB, Longo JPF.* Photodynamic therapy treatment of onychomycosis with aluminium-phthalocyanine chloride nanoemulsions: a proof of concept clinical trial. J Photochem Photobiol B. 2017; *173:* 266-270. CrossRef PubMed

[46] *Scholtz V, Soušková H, Švarcová M, Kríha V, Živná H, Julák J.* Inactivation of dermatophyte infection by nonthermal plasma on animal model. Med Mycol. 2017; *55:* 422-428. PubMed

[47] *Lux J, Dobiáš R, Kuklová I, Litvik R, Scholtz V, Soušková H, Khun J, Mrázek J, Kantorová M, Jaworská P, Prejdová T, Šnupárková J, Hamal P, Julák J.* Inactivation of dermatophytes causing onychomycosis and its therapy using non-thermal plasma. J Fungi (Basel). 2020; *6:* 214. CrossRef PubMed

PD Dr. Cornelia Wiegand
Klinik für Hautkrankheiten
Universitätsklinikum Jena
Erfurter Straße 35
07740 Jena
C.Wiegand@med.uni-jena.de

Dermatologie in Beruf und Umwelt, Jahrgang 69, Nr. 2/2021, S. 91-96

Berufskrankheit Nr. 5101 – Kausalitätsgrundsätze mit Fallbeispielen

C. Skudlik[1], S. Krohn[2], A. Bauer[3], C. Bernhard-Klimt[4], H. Dickel[5], H. Drexler[6], P. Elsner[7], D. Engel[8], M. Fartasch[9], S. Glaubitz[10], G. Gauglitz[11], A. Goergens[12], A. Köllner[13], D. Kämpf[14], M. Klinkert[15], E. Kublik[16], H. Merk[17], M. Müller[18] K. Palsherm[19], W. Römer[20], C. Ulrich[21] und M. Worm[22]

[1]Dermatologie, Umweltmedizin, Gesundheitstheorie, Fachbereich Humanwissenschaften, Universität Osnabrück und Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück, für die Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie in der DDG, [2]Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), Berlin, [3]Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden, als Leitlinienkoordinatorin der Leitlinie Management von Handekzemen, [4]Landesamt für Umwelt- und Arbeitsschutz Saarland, Saarbrücken, für die Vereinigung Deutscher Staatlicher Gewerbeärzte, [5]Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, St. Josef-Hospital, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum (UK RUB), Bochum, für die Deutsche Kontaktallergie-Gruppe (DKG), [6]Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, FAU Erlangen-Nürnberg für die Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, [7]Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Jena, Jena, für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), [8]Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG BAU), Berlin, [9]Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV, Institut der Ruhr Universität Bochum (IPA), [10]Unfallkasse Berlin (UK Berlin), Berlin, [11]Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, für die Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie, [12]Berufsgenossenschaft Holz und Metall (BGHM), Dortmund, [13]Niedergelassener Arzt in Duisburg, für den Berufsverband der Deutschen Dermatologen, [14]Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin, Medizinische Fakultät der TU Dresden, Dresden, für die Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention, [15]Berufsgenossenschaft Handel und Warenlogistik (BGHW), Mannheim, [16]Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG), Kassel, [17]Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum RWTH Aachen, für den Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA), [18]Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gaststätten, Erfurt, [19]Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, München, [20]Hochschule der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (HGU), Campus Bad Hersfeld, [21]Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, für die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie in der DDG, [22]Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, für die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie

Schlüsselwörter
Berufskrankheit – berufsbedingte Hauterkrankung BK-Nr. 5101 – Kausalität – Fallbeispiele

Key words
occupational disease – occupational skin disease BK-No. 5101 – causality – case reports

Einleitung

Angesichts der zum 1. Januar 2021 in Kraft getretenen Reform des Berufskrankheitenrechts [1] und der turnusmäßigen Erfordernis der Überprüfung der Empfehlungen zur Begutachtung von arbeitsbedingten Hauterkrankungen und Hautkrebserkrankungen [2] hat die AG „Bamberger Empfehlung“ am 13. Juli 2020 die Beratungen aufgenommen und die bisherigen Beratungsergebnisse kontinuierlich publiziert [3, 4, 5].

Mit Wegfall des Unterlassungszwangs ist zu erwarten, dass bei einem Großteil von Fällen mit Verdacht auf Vorliegen einer arbeitsbedingten Hautkrankheit die Beurteilung der Kausalität, sowie – im Falle der Bestätigung der Voraussetzungen zur Anerkennung einer

© 2021
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 1438-776X
DOI 10.5414/DBX00415

Berufskrankheit (BK)-Nr. 5101 – auch die Einschätzung der MdE unter fortgesetzter Ausübung der schädigenden beruflichen Tätigkeit gutachterlicherseits zu erfolgen hat [6]. Derartige gutachterliche Beurteilungen sind insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen anlagebedingter Dermatosen, wie zum Beispiel einer atopischen Dermatitis, nicht trivial.

Vor diesem Hintergrund hat die AG „Bamberger Empfehlung“ Fallbeispiele zur Erläuterung der Begriffe „Verursachung“, „Verschlimmerung“, „rechtlich nicht wesentliche Ursache (sogenannte Gelegenheitsursache)“ und „kein Ursachenzusammenhang“ gebildet, die zusammen mit der Darstellung grundsätzlicher Aspekte der gutachterlichen Kausalitätsbeurteilung [2, 7] mit dieser Publikation vorgestellt werden.

Kausalitätsgrundsätze für die Prüfung des Einzelfalls

Nach der aktuellen Rechtsprechung des BSG (30.3.2017, B 2 U 6/15 R) gilt für den Ursachenzusammenhang zwischen Einwirkung und Erkrankung im Berufskrankheitenrecht, wie auch sonst in der gesetzlichen Unfallversicherung, die **Theorie der wesentlichen Bedingung**, die zunächst auf der naturwissenschaftlich-philosophischen Bedingungstheorie beruht, nach der jedes Ereignis (jede Bedingung) Ursache eines Erfolges ist, das nicht hinweggedacht werden kann, ohne dass der Erfolg entfiele (conditio sine qua non).

Die Prüfung erfolgt in zwei Schritten. Erst wenn in der **ersten Stufe** feststeht, dass ein bestimmtes Ereignis, hier die Einwirkung durch einen Arbeitsstoff, eine naturwissenschaftlich-philosophische Ursache der Krankheit ist, stellt sich in der zweiten Prüfungsstufe die Frage, ob die Einwirkung auch rechtlich die Realisierung einer in den Schutzbereich des jeweils erfüllten BK-Tatbestandes fallenden Gefahr ist.

Ob eine versicherte Einwirkung neben anderen Faktoren eine Ursache im naturwissenschaftlichen Sinn darstellt, beurteilt sich nach:

- Art und Ausmaß der versicherten und nicht versicherten Einwirkung,
- der Krankheitsgeschichte vor und nach dem Auftreten oder der Verschlimmerung der Krankheit,
- den zeitlichen Zusammenhängen (insbesondere zwischen den versicherten und nicht versicherten Einwirkungen und der Erkrankung) sowie
- der Pathogenese und der biologischen Plausibilität auf der Basis des aktuellen wissenschaftlich-medizinischen Erkenntnisstandes.

In entsprechender Weise ist zu beurteilen, ob andere Faktoren, zum Beispiel nicht versicherte arbeitsbedingte und private Einwirkungen (z. B. intensive private Feuchtbelastung), Krankheitsanlagen sowie anlagebedingte Erkrankungen Ursache(n) im naturwissenschaftlichen Sinn sind. Bereits auf dieser ersten (rein tatsächlichen) Prüfungsstufe sind alle im Einzelfall als Ursache in Betracht kommenden versicherten und unversicherten Faktoren und ihre jeweiligen Verursachungsanteile (z. B. die schädigende Einwirkung am Arbeitsplatz und die unversicherten Vorerkrankungen) darzustellen.

Dazu müssen die medizinischen Sachverständigen die Verursachungsanteile in ihrer Bedeutung gewichten, die einerseits der versicherten Einwirkung und andererseits den nicht versicherten Faktoren an der Verursachung der Erkrankung zukommt. Dabei ist auf Basis der aktuellen wissenschaftlich-medizinischen Erkenntnislage auch eine ggf. bestehende Wechselwirkung zu betrachten und ggf. zu bewerten. Diese Aufgaben fallen in den Verantwortungsbereich der medizinischen Sachverständigen.

Diese Einschätzung ist auch notwendig, damit auf der **zweiten Stufe** die rechtliche Wesentlichkeit der versicherten Einwirkungen vom Rechtsanwender (Verwaltung oder Gericht) beurteilt werden kann. Dazu kann das jeweilige Erkrankungsrisiko nicht ausschließlich rein mathematisch ermittelt und auch nicht zahlenmäßig abgewogen werden.

Das BSG hat dabei schon immer betont, dass bei dieser Prüfung „wesentlich“ nicht gleichzusetzen ist mit „gleichwertig“ oder „annähernd gleichwertig“. Auch eine nicht annähernd gleichwertige, sondern rechnerisch verhältnismäßig niedriger zu bewertende Ursache kann für den Erfolg rechtlich wesentlich sein, solange die andere Ursache

keine überragende Bedeutung hat. Welche Ursache im Einzelfall rechtlich wesentlich ist und welche nicht, muss nach der Auffassung des praktischen Lebens über die besondere Beziehung der Ursache zum Eintritt des Erfolgs vom Rechtsanwender wertend entschieden werden. Eine Rechtsvermutung dafür, dass die versicherte Einwirkung wegen ihrer objektiven Mitverursachung der Erkrankung auch rechtlich wesentlich war, besteht nicht.

Die versicherungsrechtliche Einstandspflicht des Unfallversicherungsträgers setzt voraus, dass die Rechtsgutsverletzung des Versicherten in den jeweiligen Schutzbereich der begründeten Versicherung fällt. Entscheidend ist, ob der begründete Versicherungsschutz den Sinn und Zweck hat, gegen Schäden der konkret eingetretenen Art zu schützen.

Die rechtliche Wesentlichkeit ist entsprechend dem Schutzzweck der BK-Tatbestände nicht gegeben, wenn die schädigende Einwirkung als durch (unversicherte) alltägliche Einwirkungen austauschbar zu bewerten ist (= rechtlich nicht wesentliche Ursache: sog. Gelegenheitsursache). Dies folgt daraus, dass das BK-Recht entsprechend den Vorgaben in § 9 Abs. 1 S. 2 SGB VII nur vor besonderen Einwirkungen schützen soll, denen bestimmte Personengruppen durch ihre versicherte Tätigkeit in erheblich höherem Grade als die übrige Bevölkerung ausgesetzt sind.

Beweismaßstab

Die Tatbestandsmerkmale „versicherte Tätigkeit“, „Verrichtung“, „schädigende Einwirkung“ und „Krankheit“ (vgl. BSG vom 2. April 2009) sind mit Vollbeweis (mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit) zu belegen: d. h. es darf kein vernünftiger Zweifel darüber bestehen, dass diese Tatsachen vorliegen (Abb. 1).

Dies ist insbesondere für die Diagnose der vom Tatbestand der jeweiligen BK-Nr. geforderten Krankheit von Bedeutung. Liegt nur ein Verdacht auf diese Krankheit vor, muss dieser durch weitere Untersuchungen erhärtet werden. Allein der Verdacht genügt nicht. Liegen schwankende und/oder grenzwertige Befunde vor, müssen Untersuchungen – ggf. auch mit zeitlichem Abstand – wiederholt werden.

Allgemein anerkannt ist, dass für die Feststellung des haftungsbegründenden und des haftungsausfüllenden Ursachenzusammenhangs sowohl bei Arbeitsunfällen als auch bei Berufskrankheiten statt des Vollbeweises die hinreichende Wahrscheinlichkeit ausreicht (Abb. 1). Es muss mehr für als gegen die tatsächliche Verursachung der Erkrankung durch die versicherte Einwirkung sprechen; die reine Möglichkeit der Schadensverursachung genügt nicht.

Demgegenüber dient die zweite Prüfstufe des Ursachenzusammenhangs der rechtlichen Grenzziehung nach dem Schutzzweck der gesetzlichen Unfallversicherung. Es handelt sich damit nicht um die Feststellung einer naturwissenschaftlichen Kausalität, sondern um eine rechtliche Wertung.

Ist ein Tatbestandsmerkmal nicht bewiesen oder ist ein Ursachenzusammenhang nicht hinreichend wahrscheinlich zu machen, geht dies nach dem auch im Sozialrecht geltenden Grundsatz der materiellen Beweislast zu Lasten dessen, der sich zur Begründung seines Entschädigungsanspruchs auf diese Tatsachen und Zusammenhänge stützt. Fehlt es an Beweisen zur Begründung des Entschädigungsanspruchs, geht dies zu Lasten der/des Versicherten.

Sind konkurrierende Ursachen nicht bewiesen, können diese nicht zur Ablehnung des Anspruchs herangezogen werden.

Entstehung und Verschlimmerung

Ein Ursachenzusammenhang im Sinne der Entstehung ist zu prüfen, wenn die Hautkrankheit im zeitlichen Zusammenhang mit versicherten Einwirkungen erstmals manifest geworden ist.

Ein Ursachenzusammenhang im Sinne der Verschlimmerung setzt eine durch unversicherte endogene und/oder exogene Faktoren entstandene Hautkrankheit voraus, die durch versicherte Einwirkungen wesentlich verschlimmert worden ist (s. a. Fallbeispiel 2).

Bei Verschlimmerungen sind verschiedene Differenzierungen möglich (Abb. 2).

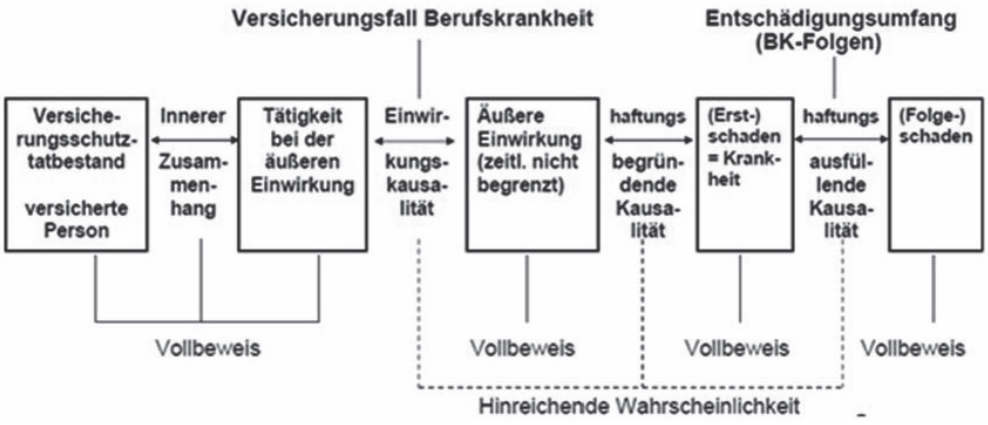

Abb. 1. Zusammenhangsschema für Berufskrankheiten (nach Brandenburg) (aus [2]).

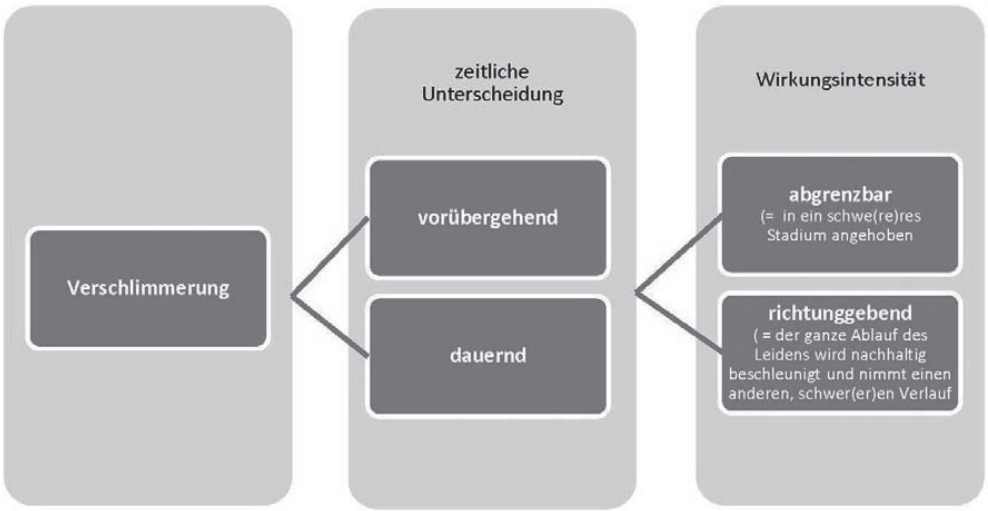

Abb. 2. Formen der Verschlimmerung (aus [2]).

Zeitlich wird in eine vorübergehende und eine dauerhafte Verschlimmerung unterschieden. Vorübergehend ist eine Verschlimmerung dann, wenn die Erkrankung durch die versicherten Einwirkungen nur für eine bestimmte Zeit einen schwereren Verlauf nimmt und dann auf das Ausmaß/Niveau zurückkehrt, das ohne die arbeitsbedingte versicherte Verschlimmerung bestanden hätte. Wird die Erkrankung dagegen auf Dauer in ein höheres Niveau gehoben, so handelt es sich um eine dauerhafte Verschlimmerung.

Nach der Wirkintensität werden abgrenzbare und richtunggebende Verschlimmerungen unterschieden. Bei abgrenzbaren Verschlimmerungen kann zwischen dem bereits bestehenden Schaden und dem durch die versicherte Einwirkung hinzugetretenen Schaden bzw. deren Anteile einer zunehmenden Verschlimmerung beschreibend unterschieden werden.

Eine richtunggebende Verschlimmerung einer vorbestehenden Erkrankung ist eingetreten, wenn der gesamte Ablauf der Erkrankung nachhaltig wesentlich beschleunigt und befördert wurde, einen anderen schweren Verlauf genommen hat und damit das gesamte auch heute feststellbare Erkrankungsgeschehen durch die versicherte Einwirkung wesentlich geprägt wird. (Hessisches Landessozialgericht, Urteil vom 23. März 2012 – L 9 U 134/10 –, juris Rn 30). Bei Berufsdermatosen ist diese Art der Verschlimmerung nur gelegentlich zu beobachten. Ein Beispiel hierfür ist der Übergang einer photoallergischen Reaktion in ein chronisches aktinisches Retikuloid.

Fallbeispiele

Vorbemerkung zu den Beispielen

Die jeweiligen Fallbeispiele dienen exemplarisch als Erläuterung für wesentliche Argumente im Hinblick auf die Annahme einer Verursachung, einer Verschlimmerung, einer Gelegenheitsursache oder eines fehlenden Ursachenzusammenhanges; sie stellen aber nicht die einzig denkbaren klinischen Konstellationen dar. Der arbeitsbedingte Verschlimmerungsanteil der Hauterkrankung muss für sich genommen jeweils die Kriterien der „Schwere“ oder der „wiederholten Rückfälligkeit“ erfüllen, um versicherungsrechtlich relevant zu werden.

1. Verursachung

Bei einer Auszubildenden zur Pflegefachfrau bestanden im Kindesalter Ekzeme in den Ellenbeugen und den Kniegelenksbeugen. Die Hände und die Handgelenksbeugen waren nicht betroffen.

Mit zunehmendem praktischem Einsatz in der Pflege entwickelt die Auszubildende Rötungen und Schuppungen an den Fingerseitenkanten und den Handrücken. In der Folgezeit kommt es zu schubartig auftretenden Bläschenbildungen an den Fingerseitenkanten, Fingerbeugeseiten und in den Handinnenflächen.

Nach mehrwöchiger Arbeitskarenz bilden sich die Hautveränderungen zurück. Nach Aufnahme der Tätigkeit kommt es zu erneuten Hautveränderungen, teilweise schubartig. Nach Abbruch der Ausbildung heilt das Handekzem vollständig und rezidivfrei ab.

2. (Vorübergehende) Verschlimmerung

Bei einer Auszubildenden zur Pflegefachfrau bestehen seit der Kindheit Beugenekzeme, auch unter Einschluss der Fingerbeugeseiten und der Handinnenflächen. An den Händen waren vor Antritt der Ausbildung jährlich ca. 3 – 4 Erkrankungsschübe aufgetreten.

Mit zunehmendem praktischem Einsatz in der Pflege entwickelt die Auszubildende entzündliche Hauterscheinungen der Hände in den bereits vorberuflich betroffenen Arealen.

Unter Arbeitskarenz bessern sich die Handekzeme wesentlich. Bei Wiederaufnahme der hautbelastenden Tätigkeiten kommt es sehr schnell zu Verschlimmerungen der Handekzeme.

Nach Abbruch der Ausbildung zeigen die Handekzeme einen vergleichbaren Verlauf wie vor Beginn der Ausbildung mit 3 –4 Erkrankungsschüben pro Jahr.

3. Rechtlich nicht wesentliche Ursache (sogenannte Gelegenheitsursache)

Eine Pflegekraft entwickelt nach mehrjähriger hauterscheinungsfreier vollschichtigen Tätigkeit ein bläschenbildendes Ekzem an beiden Handinnenflächen, einzelnen Fingerbeugeseiten und den Handgelenksbeugeseiten mit teilweise schubartigem Verlauf. Zwischenzeitlich sind auch die Füße betroffen.

In längeren Arbeitskarenzphasen (zweimalige mehrmonatige AU-Phasen aufgrund anderer Erkrankungen) zeigen sich zunächst Besserungen, im weiteren Verlauf der Arbeitskarenzphase aber gleichartig schwere Erkrankungsschübe wie unter der beruflichen Tätigkeit als Pflegekraft.

Bei Wiederaufnahme der hautbelastenden Tätigkeiten kommt es zu Verschlimmerungen der Handekzeme.

Private Haushaltstätigkeiten wie Essenszubereitung oder Reinigungsarbeiten und psychische Belastungsfaktoren führen ebenfalls zu einer Verstärkung der Beschwerden. Insgesamt zeigt sich eine Auslösbarkeit der Hauterscheinungen gleichermaßen durch berufliche, wie auch gewöhnliche Einwirkungen des täglichen Lebens.

Nach Aufgabe der Tätigkeit als Pflegekraft kommt es weiterhin zu bläschenbildenden Handekzemen mit vergleichbarem klinischen Ausmaß wie zuvor.

4. Kein Ursachenzusammenhang

Eine Pflegekraft entwickelt nach mehrjähriger hauterscheinungsfreier vollschichtigen Tätigkeit ein bläschenbildendes Ekzem zunächst ausschließlich in der rechten Hand-

innenfläche. Das Ekzem ist relativ scharf begrenzt und zeigt neben Bläschen auch eine Rötung, Schuppung und Infiltration der Haut. Andere Areale der Haut der Hände sind nicht betroffen. Es fehlen klassische Zeichen einer irritativen Handdermatitis wie Rötungen und Schuppungen im Bereich der Fingerseitenkanten, Fingerrücken oder Handrücken. Zwischenzeitlich kommt es zu schubartigen Verschlimmerungen des Ekzems der rechten Hand. Im zeitlichen Verlauf treten dann auch gleichartige Hauterscheinungen an der linken Handinnenfläche und beiden Fußsohlen sowie auch Rötungen, Schuppung und Infiltration der Haut an beiden Ellenbeugen und beiden Kniekehlen mit schubartigem Verlauf auf.

Arbeitskarenz ohne Veränderung der therapeutischen Maßnahmen zeigt keinen wesentlichen Effekt auf das Ausmaß der Hautveränderungen.

Interessenkonflikt

Alle Autoren sind jeweils von den in den Autorenangaben aufgeführten Institutionen und wissenschaftlichen Fachgesellschaften mandatiert.

Literatur

[1] Bundesgesetzblatt (BGBl). Jahrgang 2020 Teil I Nr. 28. 23.06.2020. p. 1248-1284.

[2] *Diepgen TL, Krohn S, Bauer A, et al.* Empfehlung zur Begutachtung von arbeitsbedingten Hauterkrankungen und Hautkrebserkrankungen – Bamberger Empfehlung. Dermatol Beruf Umw. 2016; *64:* 89-136. CrossRef

[3] *Krohn S, Skudlik C, Bauer A, et al.* Rechtsänderungen bei Berufskrankheiten – Auswirkungen auf die Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) bei arbeitsbedingten Hautkrankheiten im Sinne der BK-Nr. 5101. Dermatol Beruf Umw. 2020; *68:* 153-158. CrossRef

[4] *Skudlik C, Krohn S, Bauer A, et al.* Rechtsbegriff/ Auslegung „Schwere oder wiederholt rückfällige Hauterkrankung“ ab dem 1. Januar 2021. Beratungsergebnis der AG Bamberger Empfehlung. Dermatol Beruf Umw. 2020; *68:* 149-152. CrossRef

[5] *Skudlik C, Krohn S, Bauer A, et al.* Berufskrankheit Nr. 5101 – Rechtsbegriff der schweren oder wiederholt rückfälligen Hautkrankheit. Prüfalgorithmus und Fallbeispiele. Dermatol Beruf Umw. 2021; *69:* 6-10. CrossRef

[6] *Krohn S, Drechsel-Schlund C, Römer W, Wehrmann W, Skudlik C.* Rechtsänderungen bei Berufskrankheiten – Auswirkungen auf die dermatologische Praxis. Dermatol Beruf Umw. 2020; *68:* 145-148. CrossRef

[7] *Skudlik C, John SM.* Haut. In: Schönberger A, Mehrtens G, Valentin H (Hrsg). Arbeitsunfall und Berufskrankheit. Rechtliche und medizinische Grundlagen für Gutachter, Sozialverwaltung, Berater und Gerichte. 9. Auflage. Berlin: Erich Schmidt Verlag; 2017. p. 865-926.

Prof. Dr. med. Christoph Skudlik
Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm)
an der Universität Osnabrück und
BG Klinikum Hamburg,
Dermatologie
Am Finkenhügel 7a
49076 Osnabrück
cskudlik@uos.de

Übersicht
Review

Dermatologie in Beruf und Umwelt, Jahrgang 69, Nr. 2/2021, S. 97-100

Mitteilung aus der AG Qualitätssicherung im BK-Verfahren

DGUV Hautarztverfahren – Update Hautarztbericht 2021

S. Krohn[1], A. Bauer[2], C. Drechsel-Schlund[3], D. Engel[4], M. Fartasch[5], S.M. John[6], A. Köllner[7], W. Römer[8], W. Wehrmann[9], E. Weisshaar[10] und C. Skudlik[6]

[1]Referat „Berufskrankheiten", Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), Berlin, [2]Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, [3]Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW), Würzburg, [4]Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG BAU), Berlin, [5]Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA), Bochum, [6]Abteilung Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitstheorie, Universität Osnabrück und Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück, [7]Niedergelassener Arzt in Duisburg, für den Berufsverband der Deutschen Dermatologen, [8]Hochschule der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (HGU), Bad Hersfeld, [9]Mitglied der Ständigen Gebührenkommission bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung KBV, [10]Abteilung Berufsdermatologie, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Schlüsselwörter
Gesetzliche Unfallversicherung – Hautarztverfahren – Berufsdermatosen – Arbeitsbedingte Hautkrankheiten – Hautarztbericht

Key words
statutory accident insurance – dermatologist procedure – occupational dermatoses – work-related skin diseases – dermatologist report

© 2021
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 1438-776X
DOI 10.5414/DBX00414

Einführung

Werden arbeitsbedingte Hautkrankheiten früh erkannt, kann durch eine schnelle Behandlung und vor allem durch wirksame individualpräventive Maßnahmen das Eintreten einer schweren Hautkrankheit oft verhindert werden und Versicherte können ihre berufliche Tätigkeit weiter ausüben. Aus diesem Grund hat die gesetzliche Unfallversicherung im Jahr 1972 vertraglich ein Frühmeldeverfahren mit der Ärzteschaft vereinbart, das sogenannte Hautarztverfahren (§§ 41 ff. Vertrag Ärzte/UV-Träger). Ärztinnen und Ärzte sollen bereits bei der bloßen Möglichkeit einer arbeitsbedingten Krankheitsursache die zuständige Berufsgenossenschaft oder Unfallkasse informieren, um dieser die Möglichkeit für eine passgenaue Frühintervention zu geben.

Zum 1. Januar 2021 sind tiefgreifende Änderungen des Berufskrankheitenrechts in Kraft getreten. Für die Anerkennung einer Berufskrankheit nach Nr. 5101 ist die Aufgabe aller gefährdenden hautbelastenden Tätigkeiten zukünftig nicht mehr erforderlich, es genügt das Vorliegen einer schweren oder wiederholt rückfälligen Hautkrankheit. Darüber hinaus hat der Gesetzgeber in einem neuen Abs. 4 zu § 9 SGB VII zur Stärkung des Präventionsgedankens die bereits bestehenden Pflichten für Versicherte zur Mitwirkung um die Teilnahme an individualpräventiven Maßnahmen der Unfallversicherungsträger und die Mitwirkung an Maßnahmen zur Verhaltensprävention erweitert. Gleichzeitig wurden die Unfallversicherungsträger verpflichtet, die Versicherten über die mit der Tätigkeit verbundenen Gefahren und mögliche Schutzmaßnahmen umfassend aufzuklären und wenn sich die Gefahr, dass bei der Fortsetzung der versicherten Tätigkeit die Krankheit wieder auflebt oder sich verschlimmert nicht durch andere geeignete Mittel beseitigen lässt, darauf hinzuwirken, dass die Versicherten die gefährdende Tätigkeit unterlassen.

Mit dem Wegfall des Unterlassungszwangs wird in deutlich mehr Fällen als bislang bei Hauterkrankungen eine BK-Anzeige zu erstatten sein. Gleichwohl sind sich Unfallversicherungsträger und Dermatologen einig, dass ggf. neben der Pflicht zur BK-Anzeige weiterhin Hautarztberichte für die Einleitung des Verfahrens Haut zwingend notwendig sind. Hierzu erfolgte in § 41 Abs. 2 des Vertrages Ärzte-UVT zum 1. Januar 2021 eine ausdrückliche Klarstellung, wonach der Hautarztbericht F 6050 auch zu erstatten ist, wenn zum Zeitpunkt der Unter-

suchung bereits der begründete Verdacht auf das Vorliegen einer BK-Nr. 5101 besteht.

Zur Umsetzung der vom Gesetzgeber verfolgten Ziele waren die Hautarztberichte anzupassen.

Leitgedanken bei der Aktualisierung

Der Hautarztbericht (F6050) sowie der Verlaufsbericht (F6052) sind die zentralen Kommunikationselemente im DGUV Hautarztverfahren. Bisher sollten die Berichte die UV-Träger befähigen, sofort über Maßnahmen und Leistungen nach § 3 BKV entscheiden zu können und so den Verbleib der Betroffenen in ihrer Tätigkeit zu ermöglichen [1]. Dieses Ziel bleibt unverändert erhalten und beinhaltet weiterhin das schnellstmögliche Erteilen eines Behandlungsauftrages.

Mit den Änderungen des Berufskrankheitenrechts verbindet der Gesetzgeber ausdrücklich auch die Erwartung von deutlich mehr BK-Anerkennungen [2]. Aus diesem Grund werden die Hautarztberichte stärker als bisher auch eine wichtige Beweisfunktion für Entscheidungen über das Vorliegen und den Tag des Versicherungsfalles einer Berufskrankheit haben. Hierfür sind zukünftig die von der AG Bamberger Empfehlung präzisierten Kriterien zur „Schwere und wiederholten Rückfälligkeit“ von Hauterkrankungen der BK-Nr. 5101 in den Berichten entsprechend zu dokumentieren. Dabei werden ausschließlich Tatbestände abgefragt, ärztliche Bewertungen sind nicht abzugeben und bleiben Gutachten vorbehalten. Aus diesem Grund konnte zum Beispiel die bisherige Frage zu „Anhaltspunkten“ für eine arbeitsbedingt verursachte Hautkrankheit entfallen.

Auch sonst wurde aus Anlass der Überarbeitung noch einmal kritisch geprüft, welche Daten unbedingt von Dermatologinnen und Dermatologen erhoben werden sollten und welche Daten durch den UV-Träger beim Versicherten selbst, bei anderen Ärzten oder bei der Krankenkasse erfragt werden können, um den ärztlichen Aufwand für die Berichterstattung trotz erweiterter Zielsetzung möglichst nicht zu erhöhen. Dieses Anliegen wird von den UV-Trägern weiterverfolgt mit dem Ziel, die Datenerhebung bei den Verfahrensbeteiligten bei den neu zu gestaltenden Prozessen der BK-Nr. 5101 bestmöglich aufeinander abzustimmen.

Aus den Erfahrungen des Forschungsprojektes EVA Haut [3] und der täglichen Arbeit der UV-Träger sowie ihrer Beratungsärzte ist bekannt, dass eine sichere Beurteilung von Fällen nur auf der Basis vollständiger Berichte möglich ist. Die Qualität der Berichte wird zukünftig eine noch größere Bedeutung haben, da – anders als bisher – im Verlauf des Hautarztverfahrens nunmehr oft weitreichende versicherungsrechtliche Entscheidungen zu treffen sind. Präzisere Fragestellungen und ein geänderter Aufbau sollen helfen, die Aussagekraft der Berichte zu erhöhen.

Eine weitere aber ganz zentrale Herausforderung bleibt die technische Umsetzung der neuen Berichtsformulare in die Praxis. Nach den bisherigen Erfahrungen ist die Nutzung sehr heterogen – als Desktop-Version, über die Praxissoftware und gelegentlich auch als handschriftlich ausgefüllter Bericht. Hier gilt es, schnell passende Lösungen für alle zu finden.

Der Hautarztbericht F6050

Nach dem Vertrag Ärzte/UV-Träger sollen Dermatologinnen und Dermatologen bereits bei der bloßen Möglichkeit einer arbeitsbedingten Krankheitsursache die zuständige Berufsgenossenschaft oder Unfallkasse informieren, um dieser die Möglichkeit für eine passgenaue Frühintervention zu geben. Nicht unter das Hautarztverfahren fallen weiterhin Hautkrebserkrankungen (z.B. die BK-Nrn. 5102 und 5103), infektiöse Hauterkrankungen (z.B. BK-Nr. 3101 und 3102) und Erkrankungen der Atemwege einschließlich der Rhinitis (z.B. BK-Nr. 4301, 4302) [1].

Für die ärztliche Meldung ist der sog. „Hautarztbericht“ (Formular F6050) zu verwenden. Liegt zum Zeitpunkt der Meldung bereits eine schwere oder wiederholt rückfällige Hauterkrankung und damit ein begründeter BK-Verdacht vor, ist der F6050 zusätzlich zur gesetzlich vorgeschriebenen BK-Anzeige zu erstatten. Der § 41 Abs. 2 des Vertrages Ärzte/UV-Träger wurde hierfür um eine entsprechende Klarstellung

ergänzt. Jedoch dürften bei der Erstvorstellung nur ein kleiner Teil der Fälle initial als bereits schwer einzustufen sein. Nach dem gemeinsamen Verständnis der AG Bamberger Empfehlung ist eine Hautkrankheit in der Regel erst dann schwer, wenn – verkürzt gesagt – nach einem Zeitraum von mehr als 6 Monaten mit angemessener, d. h. leitliniengerechter Behandlung und flankierenden branchenbezogenen individualpräventiven Maßnahmen in der Steuerungsverantwortung des UV-Trägers weiterhin relevante Hauterscheinungen bestehen [2].

Zeigt sich im Verlauf des Hautarztverfahrens, dass bereits eine schwere oder wiederholt rückfällige Hauterkrankung vorliegt oder die eingeleiteten Therapie- und Präventionsmaßnahmen nicht den gewünschten Erfolg haben, müssen UV-Träger parallel ein Berufskrankheiten-Feststellungsverfahren durchführen, um über die Anerkennung einer Berufskrankheit entscheiden zu können. Insbesondere für diese weitere mit der Gesetzesänderung verbundenen Zielsetzung waren die Hautarztberichte entsprechend anzupassen.

Die auffallendste Anpassung im F6050 ist die getrennte Erfassung der arbeitsbedingten und der übrigen Hautbefunde in tabellarischer Form. Damit wird der Hautzustand übersichtlicher als bisher dokumentiert und dient so dem besseren Nachweis der jeweiligen BK-Tatbestände.

Bei den Empfehlungen zur Therapie wird nunmehr unterschieden zwischen pharmakologischen und nicht pharmakologischen Therapien als wichtige Kriterien für die Annahme der „Schwere“ einer Hauterkrankung im Sinne der BK-Nr. 5101 – weiterführende Informationen siehe [4].

Die Empfehlungen zur Prävention trennen jetzt ärztlich eingeleitete Maßnahmen und Empfehlungen an den UV-Träger, da die bisherige undifferenzierte Abfrage für alle Beteiligten oft missverständlich blieb.

Im Abschnitt „Testungen“ wird neben der klinischen Relevanz eines Allergens auch nach dessen beruflicher Relevanz gefragt und darüber hinaus, ob diese Allergie die sofortige Meidung des Allergens erfordert. Letzteres könnte für das Vorliegen einer schweren Hautkrankheit von Beginn an sprechen.

Der Gesetzgeber hat neben dem Wegfall des Unterlassungszwangs auch neue gesetzliche Aufklärungs- und Beratungspflichten für die UV-Träger eingeführt, die nach dem Wortlaut der Regelung erst nach Anerkennung einer Berufskrankheit gelten. Aus Sicht der UV-Träger ist dieser Zeitpunkt bei arbeitsbedingten Hautkrankheiten zu spät und Versicherte sollten bereits zu Beginn des Hautarztverfahrens und zusätzlich im Rahmen der individualpräventiven Maßnahmen nach § 3 BKV aufgeklärt werden. Deswegen wurde der Hautarztbericht F6050 um ein „Merkblatt für Versicherte“ erweitert, das über das Hautarztverfahren informiert, verbunden mit ersten Hinweisen, wie die Betroffenen ihre Hauterscheinungen selbst positiv beeinflussen können. Das Merkblatt kann dabei auch Ärztinnen und Ärzten bei der Information der Versicherten über das eingeleitete Hautarztverfahren eine Unterstützung bieten.

Der Verlaufsbericht F6052

Für den Verlaufsbericht F6052 wurden viele Anpassungen des Hautarztberichts F6050 übernommen, insbesondere die tabellarische Dokumentation der Hautbefunde. Hierdurch ist es möglich, den Verlaufsbericht F6052 als Universalbericht sowohl vor als auch nach BK-Anerkennung zu verwenden und damit für arbeitsbedingte Hauterkrankungen der BK-Nr. 5101 ein einfaches Berichtswesen zu erhalten. Es bedarf lediglich unterschiedlicher Berichtsintervalle, die im Behandlungsauftrag der UV-Träger mitgeteilt werden. Dabei braucht es zu Verfahrensbeginn deutlich kürzerer Intervalle, um die Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie- und Präventionsmaßnahmen erkennen und ggf. optimieren zu können. Nach dieser Zeit ist in der Regel eine Stabilisierung zu erwarten.

Neu und für die UV-Träger sehr wichtig ist der Hinweis, dass im Behandlungsverlauf ggf. neu diagnostizierte Allergien mitzuteilen sind.

Geblieben ist die Frage nach dem Fortsetzen der Tätigkeit. Zwar ist das Unterlassen der gefährdenden Tätigkeit nicht mehr Anerkennungsvoraussetzung für eine BK-Nr. 5101, jedoch hat diese Frage weiterhin große Relevanz. Nach§ 9 Abs. 4 SGB VII

Links für den Download

https://www.abderma.org/mitglieder-infos/formulare/

https://www.dguv.de/formtexte/aerzte/index.jsp
Alternativ www.dguv.de, webcode d33495

(neue Fassung) haben UV-Träger seit dem 1. Januar 2021 die gesetzliche Pflicht, auf das Unterlassen der gefährdenden Tätigkeit hinzuwirken, wenn bei Fortsetzung der versicherten Tätigkeit die Krankheit wiederauflebt oder sich verschlimmert und sich die Gefahr nicht durch andere geeignete Mittel beseitigen lässt.

Fazit

Die Hautarztberichte sind bewährte Instrumente im Miteinander aller Beteiligten des Hautarztverfahrens und leisten damit einen wichtigen Beitrag zur wirksamen Verhütung von Berufskrankheiten. Mit den BK-Rechtsänderungen erweitert sich die Zielsetzung der Hautarztberichte.

Der Hautarzt(erst)bericht F6050 ist neben der Einleitung von Maßnahmen der Individualprävention stärker als bisher auch Informationsquelle für zeitnahe versicherungsrechtliche Entscheidungen zur Anerkennung einer Berufskrankheit. Mit Blick auf die im BK-Recht geltenden Beweisanforderungen ist eine gute und vollständige Dokumentation wichtiger als je zuvor. Präzisere Fragestellungen und ein geänderter Aufbau sollen helfen, die Aussagekraft der Berichte zu erhöhen.

Der erwartete deutliche Anstieg von BK-Anerkennungen erweitert das bisherige Berichtswesen zudem um das Management nach der BK-Anerkennung. Es erscheint möglich, diese Funktion in den bisherigen Verlaufsbericht F6052 zu integrieren mit ggf. unterschiedlichen Berichtsintervallen für die Zeit vor und nach Anerkennung einer Berufskrankheit.

Die konkrete Ausgestaltung des Berichtswesens nach BK-Anerkennung, das bisher die Ausnahme war und daher nicht gesondert geregelt ist, wird zurzeit intensiv diskutiert. Schon jetzt lässt sich aber sagen, dass auch nach Wegfall des Unterlassungszwangs die drohende Tätigkeitsaufgabe in Zukunft eine wichtige Information für den UV-Träger sein wird.

Es bleibt abzuwarten, ob und wie die Hautarztberichte als „Universalberichte“ in der Praxis funktionieren. Es gibt viele Erwartungen, Wünsche und Anforderungen an die Hautarztberichte bei einem sehr heterogenen Feld von beteiligten Akteuren mit sehr verschiedenen Arbeitsweisen und fachlichen Spezialisierungen. Das Ziel ist es, den bürokratischen Aufwand auf das erforderliche Mindestmaß zu reduzieren. Sehr wahrscheinlich sind durch die Digitalisierung im Gesundheitswesen und der Sozialversicherung in den kommenden Jahren weitere spürbare Verbesserungen möglich. Vorstellbar wären zum Beispiel elektronische Hautarztberichte, die mit Hilfe der Praxissoftware teilweise automatisch erstellt und übermittelt werden können, verbunden mit einer Fotodokumentation der jeweiligen Befunde.

Literatur

[1] *DGUV.* Verfahrensbeschreibung Hautarztverfahren; https://www.dguv.de/medien/inhalt/versicherung/berufskrankheiten/hauterkrankungen/dguv_hautarztverfahren.pdf. Aufgerufen am 26.05.2021.

[2] *Krohn S, Skudlik C, Bauer A, Bernhard-Klimt C, Dickel H, Drexler H, Elsner P, Engel D, Fartasch M, Glaubitz S, Gauglitz G, Goergens A, Köllner A, Kämpf D, Klinkert M, Kublik E, Merk H, Müller M, Palsherm K, Römer W, et al.* Rechtsänderungen bei Berufskrankheiten – Auswirkungen auf die Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) bei arbeitsbedingten Hautkrankheiten im Sinne der BK-Nr. 5101. Dermatol Beruf Umw. 2020; *68:* 153-158. CrossRef

[3] *Krohn S, Bauer A, Brandenburg S, Palfner S, Römer W, Skudlik C.* Update Hautarztbericht 2017. Dermatol Beruf Umw. 2017; *65:* 86-95. CrossRef

[4] *Skudlik C, Krohn S, Bauer A, Bernhard-Klimt C, Dickel H, Drexler H, Elsner P, Engel D, Fartasch M, Glaubitz S, Gauglitz G, Goergens A, Köll-ner A, Kämpf D, Klinkert M, Kublik E, Merk H, Müller M, Palsherm K, Römer W, et al.* Berufskrankheit Nr. 5101 – Rechtsbegriff der schweren oder wiederholt rückfälligen Hautkrankheit. Dermatol Beruf Umw. 2021; *69:* 6-10. CrossRef

[5] *DGUV.* Weißbuch Berufskrankheiten 2016; https://publikationen.dguv.de, Webcode p012473, aufgerufen am 07.06.2021.

[6] *Voß H, Gediga G, Gediga K, Maier B, Mentzel F, Skudlik C, Zagrodnik FD, John SM.* Sekundärprävention von Berufsdermatosen: erste systematische Evaluation des Hautarztverfahrens und des Stufenverfahrens Haut. J Dtsch Dermatol Ges. 2013; *11:* 662-672. CrossRef PubMed

Steffen Krohn
Referent Berufskrankheiten
Abteilung Versicherung und Leistungen
Deutsche Gesetzliche
Unfallversicherung e.V. (DGUV)
Glinkastraße 40
10117 Berlin
Steffen.Krohn@dguv.de