

Diplomarbeit

Häufige Hauterkrankungen und deren
pharmakologische Therapie

Eingereicht von
Markus Reinprecht

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.)

An der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am
Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. i.R. Dr. Eckhard Beubler
Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe

Graz, am 06.06.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.06.2021

Markus Reinprecht eh.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abstract	6
Zusammenfassung.....	7
1. Akne vulgaris.....	10
1.1 Definition und Epidemiologie.....	10
1.2 Pathogenese.....	10
1.3 Pharmakologische Therapie	11
1.3.1 Lokalthherapie.....	11
1.3.2. Retinoide.....	12
1.3.3. Antibiotika.....	13
1.3.4 Benzoylperoxid (BPO)	14
1.3.5 Systemische Therapie	14
1.3.6 Orale Antibiotika	15
1.3.7 Orales Isotretinoin	15
1.3.8 Hormontherapie	16
1.3.9 Orale Glukokortikoide.....	17
2. Atopische Dermatitis / Atopisches Ekzem (Neurodermitis).....	18
2.1 Definition und Epidemiologie.....	18
2.2 Pathogenese.....	19
2.3 Pharmakologische Therapie	20
2.3.1 Lokalthherapie.....	20
2.3.2 Glukokortikoide.....	21
2.3.3 Calcineurininhibitoren	22
2.3.4 Systemische Therapie	23
2.3.5 Cyclosporin A	24
2.3.6 Dupilumab.....	24
2.3.7 Adjuvante Phototherapie.....	25
3. Rosazea.....	26
3.1 Definition und Epidemiologie.....	26
3.2 Pathogenese.....	27
3.3 Pharmakologische Therapie	28
3.3.1 Lokalthherapie.....	28
3.3.2 Systemische Therapie	29
4. Seborrhoische Dermatitis / Seborrhoisches Ekzem.....	30
4.1 Definition und Epidemiologie.....	30
4.2 Pathogenese.....	30
4.3 Pharmakologische Therapie	31
4.3.1 Antimykotika	31
4.3.2 Topische Glukokortikoide	32

4.3.3 Immunomodulatoren.....	33
5. Psoriasis (Schuppenflechte).....	33
5.1 Definition und Epidemiologie.....	33
5.2 Pathogenese.....	34
5.3 Pharmakologische Therapie.....	34
5.3.1 Lokalthherapie.....	35
5.3.2 Vitamin-D3-Analoga.....	35
5.3.3 Glukokortikoide.....	36
5.3.4 Systemische Therapie.....	37
5.3.5 Fumarsäureester.....	37
5.3.6 Methotrexat.....	38
5.3.7 Biologika.....	39
6. Aktinische Keratose.....	40
6.1 Definition und Epidemiologie.....	40
6.2 Pathogenese.....	40
6.3 Pharmakologische Therapie.....	41
6.3.1 5-Fluorouracil (5-FU).....	42
6.3.2 Imiquimod.....	43
6.3.3 Diclofenac-Natrium.....	43
6.3.4 Photodynamische Therapie (PDT).....	44
7. Basalzellkarzinom (Basaliom).....	45
7.1 Definition und Epidemiologie.....	45
7.2 Pathogenese.....	46
7.3 Therapie.....	47
Diskussion.....	49
Literaturverzeichnis.....	50

Abkürzungsverzeichnis

A

AD *Atopische Dermatitis*
AK.....*Aktinische Keratose*
AV.....*Acne vulgaris*

B

BPO.....*Benzoylperoxid*

C

CD *cluster of differentiation*
CI *Calcineurininhibitoren*
COX *Cyclooxygenase*
CsA *Cyclosporin A*

G

GK*Glukokortikoide*

I

Ig *Immunglobulin*
IL *Interleukin*

M

mRNA *messenger Ribonukleinsäure*
MTX.....*Methotrexat*

N

NF-AT*nuclear factor of activated T-cells*
NF-kB.....*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*
NW*Nebenwirkung*

P

P. acnes.....*Propionibacterium acnes*
PDT *Photodynamische Therapie*

R

ROS *reactive oxygen species*

S

SD*Seborrhoische Dermatitis*

T

TGF *transforming growth factor*
tGK *topische Glukokortikoide*
TH..... *T-Helfer*
TNF *Tumornekrosefaktor*

Abstract

In this literature research some fundamental dermatological diseases like acne vulgaris, atopic dermatitis, seborrheic dermatitis, rosacea, psoriasis, actinic keratosis and basal cell carcinoma, which have a very high incidence and prevalence among the population, are listed up and classified into several points such as definition, epidemiology, pathogenesis and the topical and systemic pharmacological therapy,

All evidenced based and well approved treatment modalities are summarized for each skin disease including potential side effects, contraindications and prognostic perspectives.

Zusammenfassung

In dieser Literaturrecherche werden einige der häufigsten Hauterkrankungen wie Acne vulgaris, Rosazea, atopische Dermatitis, seborrhoische Dermatitis, Psoriasis, aktinische Keratose und das Basalzellkarzinom näher beschrieben. Diese Krankheitsbilder werden hinsichtlich Definition, Epidemiologie und Pathogenese aufgelistet.

Anschließend werden etablierte, wirksame und leitliniengetreue, topische und systemische Therapiemöglichkeiten inklusive der möglichen Nebenwirkungen, Kontraindikationen und prognostischen Aussichten erläutert.

Aufgrund der hohen Inzidenz und Prävalenz in der Bevölkerung und dem psychischen Leidensdruck, den diese Dermatosen oft bei den Betroffenen verursachen, kommt diesen Krankheitsbildern eine hohe Relevanz zu Gute.

Einleitung

Hauterkrankungen sind häufige Krankheitsbilder mit steigender Prävalenz und Inzidenz. Sie sind meist sehr störend und stigmatisierend, weil sie nicht zu verbergen sind und dadurch einen hohen psychischen Leidensdruck verursachen. Als größtes Organ des menschlichen Körpers bildet die Haut die äußere Barriere gegenüber der Umwelt und übernimmt eine Vielzahl von Funktionen. Sie bietet Schutz vor mechanischen Einwirkungen, verhindert das Eindringen von pathogenen Keimen, ist eine Barriere gegen Austrocknung und bietet Schutz vor der kanzerogenen UV-Strahlenwirkung durch die Synthese von Melanin. Außerdem ist sie für die Regulation der Körpertemperatur zuständig, bildet einen Teil des Immunsystems durch in der Epidermis lokalisierte Langerhanszellen, die als antigenpräsentierende Zellen fungieren und dient letztendlich der Reizaufnahme und vermittelt Empfindungen wie Thermozeption, Nozizeption und Mechanozeption durch verschiedene Nervenfasern.

Daher können unterschiedliche endogene und exogene Faktoren zu Funktionsverlusten und Krankheitsbildern führen, die sich durch eine begrenzte Anzahl von Hautveränderungen, sogenannten Primär- und Sekundäreffloreszenzen manifestieren. Heute steht glücklicherweise eine große Bandbreite an pharmakologischen Therapeutika zur Verfügung, die gezielt und je nach Ätiologie, ob infektiös, allergisch, toxisch, immunologisch oder genetisch, rechtzeitig eingesetzt werden sollen, um die Krankheit zu behandeln und mögliche Folgeerkrankungen zu verhindern.

Allgegenwärtig in der Dermatologie ist der Wirkstoff Kortison, der durch seinen antientzündlichen und antiproliferativen Effekt bei zahlreichen, nicht infektiösen Dermatosen zum Einsatz kommt, zum Beispiel bei den sehr häufig auftretenden Ekzemen allergischer oder toxischer Genese.

Aufgrund des Nebenwirkungspotenzials kortisonhaltiger Präparate bei längerer Anwendung und in höherer Dosis kommen andere Wirkstoffe mit ähnlichem Effekt zum Einsatz, wie beispielsweise Vitamin-D3-Analoga bei der Psoriasis oder Calcineurininhibitoren bei der atopischen Dermatitis.

Zur Behandlung der häufigsten Hauterkrankung, der Akne vulgaris, die vor allem Jugendliche in der Pubertät betrifft, werden unter anderem Vitamin-A-Säure

Derivate, sogenannte Retinoide verwendet, da diese in der Aknetherapie die höchste Wirksamkeit besitzen.

Bei den sehr häufigen Dermatosen infektiöser Genese werden entsprechend der Ursache antibakterielle, antivirale oder antimykotische Substanzen eingesetzt. Essenziell bei der topischen Lokalthherapie ist die richtige Galenik, also eine geeignete Trägersubstanz für den Arzneistoff zu wählen, je nach Art und Lokalisation der Hautläsion, um eine ausreichende Resorption und Wirksamkeit zu erreichen.

Relativ neue und bislang sehr erfolgsversprechende Pharmaka sind die monoklonalen Antikörper, das sind Immunglobuline, die bei Autoimmundermatosen angewendet werden und spezifische Antikörper bekämpfen, die fälschlicherweise körpereigene Strukturen angreifen und schädigen. Diese spezifischen Immuntherapien zeigen große Erfolge, werden etwa bei schwerer Psoriasis verwendet und sind bis dato auch wegen ökonomischen Gründen den schwersten Fällen vorbehalten, bei denen konventionelle Therapien versagen (1).

1. Akne vulgaris

1.1 Definition und Epidemiologie

Akne vulgaris ist eine chronisch, inflammatorische Hauterkrankung der Talgdrüsenfollikel und betrifft ca. 70- 95% der Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Sie gilt somit als die häufigste Hauterkrankung überhaupt, beginnt typischerweise zwischen dem 10.-14. Lebensjahr und bildet sich meist im 20.-25. Lebensjahr wieder zurück.

Die charakteristischen Akneeffloreszenzen bilden offene und geschlossene Komedonen sowie je nach Stadium des Entzündungsprozesses auch Papeln, Pusteln und Noduli.

Demnach wird Akne klinisch in 3 Kategorien eingeteilt: Akne comedonica, Akne papulopustulosa, Akne nodulo-cystica (conglobata). Die Einteilung des Schweregrades erfolgt nach Art und Anzahl der Effloreszenzen pro Gesichtshälfte und wird in 4 Schweregrade eingeteilt.

Akne inversa, Akne neonatorum und Akne excoriée bilden die Sonderformen der Akne vulgaris.

Die schwerste aber zum Glück seltene Sonderform der AV wird als Acne fulminans bezeichnet (2).

1.2 Pathogenese

Akne vulgaris geht von den Talgdrüsenfollikeln aus und kommt daher bevorzugt in den seborrhoischen Hautarealen vor, im Gesicht, Brust, oberer Rücken und Schulterbereich.

Bei der Pathogenese spielen 4 Faktoren eine Hauptrolle: eine gesteigerte Talgproduktion (=Seborrhoe) und eine folliculäre Hyperkeratose, bedingt durch höhere Androgenspiegel in der Pubertät, die Besiedlung mit *Propionibacterium acnes*, einem grampositiven Stäbchen und ein aus dem Zusammenspiel dieser Faktoren entstehender inflammatorischer Prozess.

P. acnes gehört zusammen mit *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebakterien* und *Pityrosporum species* zur residenten Mikroflora der Haut.

P. acnes kolonisiert v.a. Talgdrüsenfollikel, weil die lipidreiche, anaerobe Umgebung günstige Verhältnisse schafft. Es ist in der Lage durch spezielle Enzyme, sog. Lipasen, Triglyceride in Glycerol und freie Fettsäuren zu metabolisieren.

Diese schädigen das Follikel­epithel und es kommt zum Austritt von Talg, Bakterien und deren Stoffwechselprodukten in die umliegende Dermis. Dadurch werden Immunzellen und das Komplementsystem aktiviert und durch Zytokine mit chemotaktischer Wirkung, wie z.B. Interleukine, neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten an den Ort des Geschehens gelockt.

Zusätzlich produzieren neutrophile Granulozyten freie Sauerstoffradikale, die die Follikelwand weiter schädigen. Durch diesen Entzündungsprozess entstehen letztendlich die Acneeffloreszenzen wie Papeln, Pusteln und in schweren Fällen auch Knoten und Zysten, welche bei ausbleibender oder unzureichender Therapie zu kosmetisch sehr störenden Narben führen können (3).

1.3 Pharmakologische Therapie

Bei der Therapie der AV stehen eine Vielzahl an unterschiedlichen Pharmaka zur topischen und systemischen Behandlung zur Verfügung, die an den auslösenden, pathogenetischen Ursachen angreifen und sebostatisch, keratolytisch und bakterio­statisch wirken können.

Dabei werden je nach Schweregrad und Ausprägung der Läsionen einzelne Wirkstoffe als Monotherapie oder mehrere als Kombinationstherapie gleichzeitig verwendet.

Weitere Faktoren wie z.B. die aktuelle Begleitmedikation, der Hormonstatus sowie der Wunsch der Patient*innen fließen in die Entscheidung mit ein.

Ziel der adäquaten Therapie ist klarerweise das Abheilen bestehender Läsionen zu fördern, das Auftreten weiterer Läsionen und hypertrophische bzw. atrophische Narbenbildung sowie postläsionelle Hyper- u. Hypopigmentierung zu verhindern (4).

1.3.1 Lokaltherapie

Die Lokaltherapie wird für milde und moderate Formen der AV eingesetzt. Die Wirkstoffe werden in Form von Cremes, Gelen, Lotionen oder Lösungen direkt auf die betroffenen Hautareale appliziert. Der Vorteil ist, dass keine systemischen NW

entstehen, sondern maximal lokale Hautirritationen oder eine lokale allergische Kontaktdermatitis auftreten.

Im Wesentlichen bilden Retinoide, Antibiotika und Benzoylperoxid die drei Säulen der topischen Acnetherapie und werden am häufigsten und in verschiedenen Kombinationen untereinander eingesetzt.

Daneben gibt es auch einige andere Substanzen wie beispielsweise Azelainsäure, Salicylsäure und Zinksulfat, die unterstützend gegeben werden können oder gewissen Produkten beigemischt sind.

Durch Kombination von Substanzen, die an mehreren Punkten der Acne Pathogenese angreifen, wird die Wirksamkeit gesteigert (4).

1.3.2. Retinoide

Retinoide sind Vitamin-A-Säure Derivate und sind in der Behandlung der AV ein Schlüsselwerkzeug. Durch das Binden an spezifische nukleäre Rezeptoren modulieren sie die Transkription von Genen und wirken fördernd in der Zelldifferenzierung und hemmen die Proliferation der Keratinozyten und kommen daher bei Dermatosen, die mit Hyperkeratosen und Dyskeratosen einhergehen zum Einsatz. Dadurch wird die terminale epidermale Differenzierung beeinflusst und die „Turn-over-Zeit“, also die Zeit, die ein Keratinozyt für die Durchwanderung und Reifung von der Basalschicht bis in die Hornschicht benötigt, verkürzt. Die Keratinozyten werden beschleunigt abgestoßen und wirken der Hyperkeratose in den Haarfollikeln entgegen. Somit kommt es bei reifen Komedonen zum Aufplatzen und Austritt von Talg, und die Entstehung von neuen Mikrokomedonen wird verhindert.

Zusätzlich wird durch die geringere Verhornung ein unpassenderes aerobes Milieu für *P. acnes* geschaffen und auch die Penetration von anderen topischen Substanzen erleichtert und verbessert.

Substanzen, die in topischer Form verwendet werden, sind Tretinoin, Isotretinoin, Adapalen und Tazaroten. Um die besten Erfolge zu erzielen sollen topische Retinoide möglichst frühzeitig eingesetzt werden. Trotz der antiinflammatorischen Wirkung werden Retinoide hauptsächlich bei der nicht-inflammatorischen AV als Monotherapie verwendet. Als Kombinationstherapie mit topischen oder systemischen antimikrobiellen Substanzen kann die Wirksamkeit durch

gleichzeitigen Angriff auf mehrere pathogenetische Säulen der AV durch synergistische Effekte signifikant erhöht werden und wird meist bei Acne mit vermehrt entzündlichen Läsionen eingesetzt. Außerdem sind Retinoide, weil es sich bei der AV um ein meist mehrere Jahre dauerndes Krankheitsbild handelt, für die Erhaltungstherapie und/oder nach Beendigung einer systemischen Therapie, essentiell, um ein mögliches abruptes Wiederaufflammen der Läsionen zu vermeiden (5).

1.3.3. Antibiotika

Topische Antibiotika sind eine weitere Säule in der topischen Behandlung und werden bei milden und moderaten Formen inflammatorischer AV eingesetzt. Clindamycin, Erythromycin und Tetrazykline sind am bedeutendsten und werden in einer Konzentration von 1-4% eingesetzt. Sie haben sowohl antiinflammatorische als auch antibakterielle Wirkung, reduzieren somit die Anzahl von *P. acnes* im Haarfollikel und deren Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und unterdrücken die chemotaktische Wirkung auf Leukozyten.

Durch gleichzeitige Gabe von anderen topischen Substanzen wird die Wirksamkeit zusätzlich gesteigert.

Die Kombination mit einem Retinoid verbessert durch komedolytische und antiinflammatorische Wirkung die Effizienz und das Antibiotikum kann durch verbesserte Penetration effizienter sein.

Die Kombination mit BPO oder Zink steigert ebenfalls die Effizienz durch Potenzierung des bakteriziden Effekts und minimiert das Risiko einer Resistenzentwicklung von *P. acnes* gegenüber dem Antibiotikum.

Topische und systemische Antibiotikatherapie soll nicht gleichzeitig erfolgen, da das Risiko der Resistenz noch größer wird. Die topische antibakterielle Therapie sollte nach 6-8 Wochen unterbrochen werden, sofern keine Verbesserung eintritt und dann auf eine andere Substanz umgestiegen werden.

Auch durch die bereits langjährige Anwendung der Antibiotika in der Acnetherapie gibt es immer häufiger Patienten mit resistenten *P. acnes*, *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus* Stämmen.

Die topische Antibiotikatherapie zeigt generell eine sehr gute Verträglichkeit und Toleranz. Zu den seltenen NW, die auftreten können zählen Hautirritation mit Erythembildung, Juckreiz, Hautrockenheit und Brennen der Haut (6).

1.3.4 Benzoylperoxid (BPO)

BPO ist ein lipophiles organisches Peroxid und ist eines der topischen first-line Medikamente bei milder und moderater Acne. Es kommt alleine oder in Kombination mit topischen Antibiotika oder Retinoiden zum Einsatz.

Es hat antimikrobielle und entzündungshemmende Eigenschaften und entfaltet seine Wirkung durch die Freisetzung reaktiver Sauerstoffradikale. Außerdem hat es bleichende Wirkung und kann dunkle Kleidung, Bettwäsche sowie auch Haare verfärben.

BPO ist in Konzentrationen von 2.5%, 5%, 10% und 20% verfügbar, normalerweise sind 5% ausreichend. Der Effekt ist dosisabhängig, sowie auch Hautirritationen, die bei höherer Dosis vermehrt auftreten.

Es ist ein kostengünstiges und sicheres Medikament und kann auch bei schwangeren und stillenden Frauen eingesetzt werden.

Zu den möglichen unerwünschten Nebenwirkungen zählen lokale Hautrötungen, Brennen, Schälen der Haut, trockene Haut, Juckreiz, Hypersensitivitätsreaktion sowie eine allergische Kontaktdermatitis. Zu Beginn ist eine gewisse Reizung der Haut jedoch normal (7).

1.3.5 Systemische Therapie

Eine systemische Behandlung ist indiziert bei moderater bis schwerer AV mit inflammatorischer Komponente und dem Auftreten von papulo-pustulösen bis nodulo-zystischen Läsionen mit Potential zur Narbenbildung.

Dabei kommen systemische Antibiotika, orales Isotretinoin oder eine Hormontherapie bei Acne weiblicher Patienten zum Einsatz.

Auch niedrig dosierte Steroide werden in ausgewählten Fällen wie bei adrenalem Hyperandrogenismus oder der Acne fulminans verwendet.

Das optische Erscheinungsbild sowie Residuen und Narben schwerer AV können bei Patient*innen einen hohen psychischen Leidensdruck verursachen, dies soll durch die adäquate systemische Therapie verhindert werden.

1.3.6 Orale Antibiotika

Systemische Antibiotika sind indiziert bei moderater bis schwerer AV mit vermehrt inflammatorischer Komponente.

Dabei stehen Antibiotika aus der Gruppe der Tetrazykline und Makrolide zur Auswahl sowie auch Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Dabei entfalten sie ihren antiinflammatorischen und antibakteriellen Effekt gegen *P. acnes* im Haarfollikel und haben eine sehr ähnliche Wirksamkeit, die Auswahl wird daher primär durch das Nebenwirkungsspektrum getroffen, welche im Wesentlichen aus unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden wie Dyspepsie, Völlegefühl, Erbrechen und Nausea bestehen. Bei den Tetrazyklinen kommt noch die Photosensitivität als nennenswerte NW hinzu, auch sind sie für Schwangere und Stillende kontraindiziert sowie für Kinder unter 8 Jahren, da sie zu Mineralisierungsschäden der Zähne führen.

Sehr häufig wird Doxycyclin in einer Dosis von 100 mg/Tag oder Minocyclin 1- 2mal 50 mg/Tag gegeben, da sie sehr gut verträglich sind, aber auch Erythromycin, Azithromycin, Tetrazyklin und Clindamycin werden gerne eingesetzt. Die maximale Therapiedauer soll 3-4 Monate nicht überschreiten und die Kombination mit einem topischen Retinoid und BPO ist empfehlenswert, da die Wirksamkeit gesteigert und die Resistenzbildung vermindert wird. Wichtig ist, dass systemische Antibiotika nicht mit oralem Isotretinoin kombiniert werden dürfen, wegen der Gefahr eines Pseudotumor cerebri (8),(9).

1.3.7 Orales Isotretinoin

Orales Isotretinoin, aus der Gruppe der Retinoide, bildet den Goldstandard der schweren Aknetherapie und hat diese revolutioniert.

Es ist unbedingt erforderlich bei nodulo-zystischer Akne und ist das einzige Medikament, das an allen 4 pathogenetischen Faktoren angreift und somit die höchste Wirksamkeit besitzt.

Es reduziert die Talgdrüsenproduktion, indem es die basale Sebozytenproliferation und Differenzierung negativ beeinflusst und die Größe der gesamten Talgdrüse selbst minimiert. Auch wirkt es der Hyperkeratose der Haarfollikel entgegen, was wiederum die Umgebungsbedingungen und die Fähigkeit der Entzündungsauslösung des Bakteriums *P. acnes* erheblich verschlechtert.

Die empfohlene Behandlungsdauer von systemischem Isotretinoin liegt zwischen 4-6 Monaten bei einer Dosis von 0,5-1 mg/kg/Tag je nach Schweregrad und flächenmäßiger Ausprägung. Eine Verschlechterung der Acne 3-4 Wochen nach Therapiebeginn mit einem verstärkten Aufflammen inflammatorischer Läsionen kann vorkommen, verbessert sich normalerweise rasch wieder und bedarf keiner Therapieumstellung.

In den meisten Fällen sind 6 Monate orales Isotretinoin ausreichend, es kann jedoch durchaus zu Rezidiven kommen, welche signifikant häufiger bei Patienten mit schwerer Acne unter Niedrig-Dosis-Therapie (0,1-0,5 mg/kg/Tag) vorkommen, verglichen mit Patienten die 1 mg/kg/Tag, also die maximal zulässige Dosis erhalten.

Da es sich bei oralem Isotretinoin um das potenteste Mittel in der Acnetherapie handelt, geht es auch mit dem größten Nebenwirkungspotenzial einher. Die gefürchtetste Eigenschaft ist die Teratogenität, weshalb es bei schwangeren Frauen absolut kontraindiziert ist. Vor Einleitung der Therapie müssen 2 negative Schwangerschaftstests sowie eine schriftliche Einverständniserklärung vorliegen, und während der Therapie muss monatlich ein Schwangerschaftstest gemacht werden.

Die für den Patienten spürbarste und präsenteste Nebenwirkung ist die Austrocknung der Haut und Schleimhäute, die an den Lippen zu einer Cheilitis führen können. Selten treten Myalgien und Athralgien auf, jedoch kommt es öfters zu einer Erhöhung der Serumlipide, weshalb diese auch mittels Laborkontrollen überprüft werden müssen

(9),(10).

1.3.8 Hormontherapie

Die Hormontherapie ist keine primäre Monotherapie für unkomplizierte Acne sondern wird als eine nützliche und gut verträgliche Additivtherapie für alle Typen

der AV bei weiblichen Patienten angesehen. Bei Patientinnen, die bereits orales Isotretinoin einnehmen und daher eine Kontrazeptive Funktion benötigen, wird somit der Therapieeffekt gesteigert.

Der hormonelle, antiandrogene Effekt kommt zustande durch Substanzen die Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Dienogest, Desogestrel und Drospirenon enthalten, mit oder ohne Ethinylestradiol.

Sie kann als Monotherapie oder in Kombination mit oralem Isotretinoin oder auch anderen topischen Substanzen durchgeführt werden.

Der überschießenden Talgproduktion, verursacht durch erhöhte Androgenspiegel im Blut, wird mit Antiandrogenen, die Bestandteil vieler oraler Kontrazeptiva sind, entgegengewirkt.

Sie senken den Androgenspiegel durch eine Erhöhung des Sexualhormon-bindenden Globulin (SHBG), welches ein Transportprotein für Testosteron und Estradiol darstellt, dadurch kann letztendlich ein geringerer Teil dieser freien Hormone wirksam werden. Um einen merkbaren Effekt zu erzielen muss die Hormontherapie mindestens 2-4 Monate durchgeführt werden, idealerweise zwischen 6-12 Monaten. Rezidive bei Therapieabbruch oder geringerer Anwendungszeit sind häufig.

Erwachsene Frauen die zusätzlich zur AV an Hirsutismus, Alopecia oder Zyklusanomalien leiden, sollen auf ein mögliches Polyzystisches Ovar und einen adrenalen Hyperandrogenismus untersucht werden, indem freies Testosteron und Dihydroepiandrosteron und die LH/FSH Ratio gemessen werden (9),(10).

1.3.9 Orale Glukokortikoide

Eine systemische Glukokortikoidbehandlung ist bei der A. fulminans indiziert, der schwersten Form der AV.

Sie betrifft vor allem Männer und die Ätiologie ist bislang ungeklärt. Eine genetische Prädisposition wird vermutet, und es gibt Assoziationen mit erhöhten Androgenspiegel und Autoimmunerkrankungen.

Die Krankheit ist charakterisiert durch akut auftretende, schmerzhafte, ulzerierende Noduli in Gesicht, Brust und Rücken zusammen mit systemischen Manifestationen wie AZ-Verschlechterung, Fieber, muskuloskelettaler Schmerz und Gewichtsverlust mit Leukozytose und erhöhter BSG.

Eine Hospitalisierung ist meist notwendig, und als Therapieempfehlung gilt orales Kortison (z.B. Prednisolon 30 mg/Tag) mit stufenweiser Ausschleichung für 4-6 Wochen in Kombination mit oralem Isotretinoin für mindestens 3-5 Monate.

Alle anderen Acne Medikamente sind bei dieser Form wirkungslos.

Obwohl die Prognose insgesamt günstig ist, ist fast immer mit bleibenden kosmetisch störenden Narben zu rechnen.

Außerdem profitieren auch weibliche Patienten mit einer überstimulierten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse und funktioneller adrenaler Hyperplasie, durch chronischen Stress bedingt, von einer Niedrig-Dosis Glukokortikoidtherapie (Prednisolon 2.5-7.5 mg/Tag) über 1-2 Monate (11).

2. Atopische Dermatitis / Atopisches Ekzem (Neurodermitis)

2.1 Definition und Epidemiologie

Die Atopische Dermatitis ist eine chronisch, inflammatorische Hauterkrankung mit typischer Morphologie und altersabhängiger Lokalisation der Hautveränderungen mit häufigem Beginn im Säuglings- oder Kindesalter.

Es liegt eine kutane Hyperreaktivität gegenüber äußerlichen Umwelteinflüssen vor, die bei gesunden Personen harmlos sind. Oft ist die AD der Anfang von weiteren Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis und wird gefolgt von Asthma bronchiale oder der allergischen Rhinitis.

Ein objektiver Labortest zur Detektion der Erkrankung liegt nicht vor. Die Diagnose wird klinisch gestellt anhand der Befundkonstellation Pruritus, Ekzeme in Gesicht und Extensorenseiten bei Säuglingen und Kindern, Ekzeme der Flexorenseiten bei Erwachsenen und Chronizität bzw. rezidivierende Schübe der Hautläsionen.

In den letzten 30 Jahren ist die Prävalenz in den Industrieländern um das 2-3-Fache gestiegen und bleibt nach wie vor geringer in ländlichen Arealen. Die lebenslange Prävalenz bei Kindern beträgt ca. 10-20% und liegt mit 1-3% bei Erwachsenen deutlich darunter (12),(13).

2.2 Pathogenese

Die Pathogenese der atopischen Dermatitis ist komplex und multifaktoriell und entsteht durch ein Zusammenspiel genetischer Disposition, immunologischer Fehlregulierung, Barrierestörung der obersten Hautschicht und exogenen Umwelteinflüssen.

Mutationen im Filaggrin-Gen führen zu Funktionsverlusten des Proteins Filaggrin, einem Strukturprotein der Keratinozyten der Epidermis, welches Filamente untereinander aggregiert und so eine Barrierefunktion hat.

Dies führt zu transepidermale Wasserverlust, PH-Wert Veränderungen der Haut und schließlich zu einer Dehydrierung sodass auch das Eindringen von Mikroben und Antigenen, die zur kutanen Hyperreagibilität beitragen, erleichtert wird, und die Anfälligkeit für bakterielle und virale Entzündungen steigt.

Auch wird von einem verringerten Anteil an Ceramiden im extrazellulären Bereich der Korneozyten berichtet, welche eine wasserbindende und wasserzurückhaltende Funktion besitzen, sowohl in äußerlich gesund erscheinenden Hautareale wie auch in den betroffenen. Hinzu kommt eine Defizienz der Korneozyten in der Synthese von antimikrobiellen Peptiden, die für eine korrekte Immunantwort wäre.

Weiters führt ein Ungleichgewicht von TH2 und TH1 Lymphozyten einerseits zu einer abgeschwächten TH1-Immunabwehr mit erhöhter Infektanfälligkeit, und andererseits führt eine Dominanz der TH2-Zellen über eine vermehrte Ausschüttung verschiedener Zytokine wie v.a. IL-4 u IL-13 zu einer Überproduktion von Plasmazellen und damit zu einer gesteigerten Ig-E Bildung und Hypersensitivität.

So können verschiedenste Umweltreize wie Allergene und Irritantien, Mikroben aber auch mechanische Stimuli, wie etwa das Kratzen prompt die Entzündungskaskade durch erhöhte Ig-E Spiegel in Gang setzen. Auch in den kutanen Langerhanszellen sind vermehrt Ig-E Rezeptoren an der Oberfläche lokalisiert, die Antigene erkennen und an T-Lymphozyten präsentieren, wodurch verschiedene Zytokine und Chemokine freigesetzt werden und wiederum vermehrt Abwehrzellen in die Haut einwandern, die den Entzündungsprozess unterhalten.

Akut betroffene Hautareale weisen in der Dermis eine deutliche Infiltration von aktivierten CD4-positiven T-Gedächtniszellen auf sowie auch eine signifikant erhöhte Anzahl an IL-4, IL-5 und IL-13 mRNA exprimierenden Zellen, verglichen mit

normaler, nicht betroffener Haut. Auch die Zahl der antigenpräsentierenden Zellen wie Langerhanszellen, Dendritische Zellen und Makrophagen ist deutlich erhöht. Diese betroffenen Hautareale präsentieren sich klinisch als pruriginöse, erythematöse Papeln mit Exkorationen und seröser Exsudation. Durch chron. und länger andauernder Inflammation kommt es zur Lichenifikation, mit dicken Plaques welche vermehrter Hautlinienzeichnung aufweisen und trockene, fibrotische Papeln (12).

2.3 Pharmakologische Therapie

2.3.1 Lokalthherapie

Ein essenzieller Bestandteil des optimalen Managements der atopischen Dermatitis ist eine rehydrierende Basispflege mit ceramidhaltigen Feuchtigkeitscremen der trockenen Haut, um den Wasserverlust auszugleichen und die Hautintegrität zu stärken. Daneben sollten natürlich auch prophylaktisch jegliche Auslöser und Triggerfaktoren wie Hautirritantien, bekannte Allergene und immunologische Stimuli konsequent vermieden werden.

In der topischen Lokalthherapie der AD sind aktuell Glukokortikoide und Calcineurininhibitoren diejenigen Substanzen, die zur antiinflammatorischen Therapie eingesetzt werden und deren Sicherheit und Wirksamkeit wissenschaftlich bewiesen ist.

Die Auswahl der geeigneten, topischen Medikation wird anhand des Schweregrads der betroffenen Körperregion getroffen. Es soll eine ausreichend potente Substanz für eine schwere Läsion gewählt werden, auch wenn die Hautläsion eine kleine ist, andererseits wird bei milden Läsionen die flächenmäßig größer sind ebenfalls eine schwächere Substanz verwendet. Zur Klassifizierung des Schweregrads, welcher in mild, moderat und schwer eingeteilt wird, werden die vorhandenen Effloreszenzen (Erythema/Papeln, Exsudation/Krusten, Lichenifikation/chron.Papeln/Noduli) in den 5 Körperregionen (Kopf/Hals, vorderer Rumpf, hinterer Rumpf, obere Extremitäten, untere Extremitäten) ermittelt und anhand eines Scores errechnet (14).

2.3.2 Glukokortikoide

Glukokortikoide werden zur akuten, antientzündlichen Therapie der AD verwendet. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen sind sie nicht zur Dauer- bzw. Erhaltungstherapie geeignet.

Sie vermitteln ihren antiinflammatorischen Effekt über einen zytoplasmatischen GK-Rezeptor in den Zielzellen. Nachdem der Ligand bindet, wandert der GK-Rezeptor-Komplex in den Zellkern, wo er über 2 Wege seine Wirkung entfaltet. Erstens wird durch direkte Bindung an spezielle DNA Abschnitte die Transkription spezieller Gene in Gang gesetzt. Zweitens werden durch direkte Bindung des GK-Rezeptor-Komplexes an verschiedene Transkriptionsfaktoren wie z.B. Aktivatorprotein-1 und NF- κ B, die Transkription einer Vielzahl proinflammatorischer Proteine inhibiert.

Bei der Anwendung ist darauf zu achten, eine adäquate Wirkstärke der Klassen 1-4 für die jeweilige Ausprägung der Läsionen und der betroffenen Körperareale auszuwählen, um unnötige NW zu vermeiden. Auch muss die passende Trägergrundlage (Salbe, Creme, Lotion) verwendet werden, die je nach Hautzustand und Lokalisation gewählt wird. Für gewöhnlich wird zur Behandlung der akuten Exazerbation zweimal täglich ein GK aufgetragen, in der Früh und am Abend jeweils nach dem Baden/Duschen.

Es ist empfehlenswert dieses Applikationsschema bis zum Sistieren der Inflammation anzuwenden, um dann unter Beobachtung der Symptomatik auf ein intermittierendes Schema umzusteigen und die Dosis graduell zu minimieren und nicht abrupt zu stoppen, da sonst mit einem Rebound-Phänomen zu rechnen ist. Aus Studienresultaten ist bekannt, dass mit einer täglichen Dosis von 5-10 g, welche ausreichend für Erwachsene ist, unter Ausschleichung der Dosis nach Rückgang der Symptome, keine systemischen Nebenwirkungen nach 3 Monaten Therapiedauer auftreten. Als einziger, klinisch nicht relevanter Nebeneffekt, ist eventuell eine transiente und reversible Suppression der adrenalen Funktion zu beobachten.

Bei Säuglingen und Kindern mit moderaten bis schweren Läsionen wird im Vergleich zu Erwachsenen generell eine schwächere Wirkstoffklasse verwendet und sehr potente GK nur unter genauester Beobachtung. Im Gesicht sollen aufgrund einer hohen Absorptionsrate nur GK der Klasse 1-2 zur Anwendung

kommen und nach maximal einer Woche muss auf ein intermittierendes Schema gewechselt werden.

Häufige Nebenwirkungen wie Erytheme sind oft durch das Kratzen der Patient*innen selbst verursacht, jedoch kommt es in diesem sensiblen Bereich auch vermehrt zu Hautatrophien, Teleangiektasien, Hypertrichose, Steroidacne, Steroiddermatitis und Superinfektionen, weshalb die Anwendung mit spezieller Vorsicht durchzuführen ist (14).

2.3.3 Calcineurininhibitoren

Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus und Pimecrolimus werden aufgrund einer anderen Wirkweise und dadurch geringeren Nebenwirkungsspektrums verglichen mit GK auch zur Erhaltungstherapie der AD eingesetzt, um Exazerbationen zu verhindern.

Sie werden in ausgewählten Fällen als First-Line-Therapie verwendet wie z.B. bei Patient*innen, die schlecht oder kaum auf GK ansprechen oder diese nicht vertragen, bei Patient*innen mit Steroid-Angst und vor allem bei der intermittierenden Behandlung von Gesicht und Nacken durch ihre nicht atrophogene Wirkung.

Beide Substanzen wirken durch Inhibierung der Calcium-abhängigen Serin/Threonin Phosphatase, Calcineurin.

In der Folge kann der Transkriptionsfaktor NF-ATp nicht dephosphoryliert werden und nicht in den Zellkern wandern, um die Transkription von verschiedenen TH1 und TH2-Zytokin-Genen zu aktivieren. Somit verhindern Pimecrolimus und Tacrolimus die Bildung proinflammatorischer Zytokine und die Aktivierung von einigen Schlüsselzellen der Pathogenese der AD wie T-Zellen, Langerhanszellen und Mastzellen.

CI sollen maximal 2mal täglich appliziert werden und nach Besserung und Fehlen von Hautläsionen kann die Applikation auf 2-3 Tage pro Woche als Erhaltungstherapie reduziert werden.

Nach dem Auftragen kommt es häufig zu einem Brennen an der Applikationsstelle, worüber die Patient*innen informiert werden müssen, um die Compliance zu sichern.

Zu den Nebenwirkungen zählen erhöhtes Risiko für bakterielle und virale Superinfektionen wie Follikulitiden, Herpes simplex, Herpes zoster und ein allergisches bzw. irritatives Kontaktekzem.

Sie sind kontraindiziert bei Kindern unter 2 Jahren sowie bei Schwangeren und Stillenden Frauen (14).

2.3.4 Systemische Therapie

Eine systemische Therapie ist indiziert bei schweren, chronischen und resistenten Formen der atopischen Dermatitis, bei welchen die topische Therapie von mittel- bis hochpotenten Glukokortikoiden und/ oder Calcineurininhibitoren nicht erfolgreich ist.

Ungefähr 10% der Erwachsenen erhalten irgendwann im Laufe ihrer Krankheitsgeschichte der AD eine systemische antiinflammatorische Therapie, während sie bei Kindern kaum Einsatz findet.

Orale GK sind schnell und effektiv als Kurzzeitbehandlung indiziert (zwischen 3 Tagen bis zu 3 Wochen) um akute, schwere Exazerbationen zu therapieren, jedoch nicht geeignet für längere Anwendung aufgrund der zahlreichen systemischen Nebenwirkungen wie beispielsweise Diabetes, Hypertension, Osteoporose, M.Cushing.

Cyclosporin A ist das am häufigsten, systemisch eingesetzte Medikament, das sowohl für Kurzzeit- als auch zur Langzeitbehandlung bei Kindern und Erwachsenen verwendet wird.

Weiters werden andere immunsuppressive Pharmaka wie Azathioprin, Mycophenolatmofetil und Methotrexat bei rezidivierenden und schweren Formen verabreicht, jedoch alle als off-label use.

Zusätzlich wird in den meisten Fällen als systemische Medikation ein Antihistaminikum gegeben, um den subjektiven Juckreiz zu lindern und damit die durch das Kratzen ausgelösten Exazerbationen. Dabei werden meist nicht-sedierende Antihistaminika der 2. Generation verwendet.

Als adjuvante bzw. second-line Therapiemöglichkeit steht die Phototherapie mit UV-Strahlung zur Verfügung bei moderaten bis schweren Formen der AD (14),(15).

2.3.5 Cyclosporin A

Cyclosporin A ist ein immunmodulierendes Medikament und die erste Wahl der systemischen Pharmaka zur Kurzzeittherapie bei moderaten bis schweren Formen der atopischen Dermatitis, die auf topische Behandlungsschemata nicht ansprechen.

Die empfohlene Behandlungsdauer liegt zwischen 1-2 Jahren um potenziell schwerere NW zu vermeiden.

CsA wirkt, indem es die Funktion der T-Lymphozyten und IL-2 inhibiert.

Es wird normalerweise mit einer Dosis von 2.5 mg/kg/Tag gestartet in 2-4 Wochenintervallen erhöht bis zur Maximaldosis von 5 mg/kg/Tag.

Eine Alternative dazu ist die Hochdosis-Induktionstherapie bei der mit 5 mg/kg/Tag gestartet wird und alle 2 Wochen die Dosis um 0,5-1 mg/kg/Tag reduziert wird, bis eine klinisch zufriedenstellende Besserung eingetreten ist.

Die bedeutendsten NW von CsA sind Nephrotoxizität und Hypertension, weshalb die Nierenfunktion vor und nach Therapie kontrolliert werden muss, der Blutdruck regelmäßig gemessen und Labortests alle 3 Monate durchgeführt werden müssen (14),(16),(15).

2.3.6 Dupilumab

Dupilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper aus der Gruppe der Biologika, welche entwickelt wurden, um gezielt spezifische Mediatoren und Zytokine der Inflammationskaskade zu blockieren.

Biologika haben in den letzten Jahren einen großen Aufschwung erlebt und auch in der Behandlung der unkontrollierten moderaten bis schweren AD scheint vor allem Dupilumab ein vielversprechendes Medikament zu sein, welches die zukünftige Behandlung der AD revolutionieren könnte, insbesondere wegen einem angenehmen Anwendungsprofil, weniger NW und weniger notwendigen Laborkontrollen als andere systemische Pharmaka.

Dupilumab bindet an die Alpha-Untereinheit des IL-4 Rezeptors und inhibiert so die weiteren Signaltransduktionswege von IL-4 und IL-13, zwei TH-2 Zytokine die eine Hauptrolle in der Entzündungskette der AD spielen. Es wird einmal wöchentlich eine Dosis zwischen 150-300 mg subkutan injiziert. Zu den seltenen

unerwünschten Nebenwirkungen gehören lokale Irritationen an der Einstichstelle, Konjunktivitis, Lidrandentzündung und oraler Herpes (15).

2.3.7 Adjuvante Phototherapie

Die Therapie mit künstlichem UV-Licht ist eine sichere und oft angewendete Methode bei Patient*innen mit moderater bis schwerer AD, die stark an Juckreiz leiden.

Durch die auf die Haut eintreffende UV-Strahlung und Wirkung auf die DNA wird die Immunantwort moduliert, indem FoxP3-positive T-Regulatorzellen hochreguliert werden, deren Anzahl direkt mit einer klinischen Verbesserung korreliert.

Auch wird somit die Keratinozytenproliferation supprimiert, Langerhanszellen werden in ihrer antigenpräsentierenden Funktion gehindert, T-Lymphozyten werden zur Apoptose angeregt und die Produktion inflammatorischer Mediatoren wird gedrosselt, insofern kommt es zu einer lokalen und systemischen Immunsuppression.

Zusätzlich befinden sich myelinfreie C-Nervenfasern in der Epidermis und gering myelinisierte A-delta-Nervenfasern in der oberen Dermis, jene sensorischen Nervenfasern, die Pruritussignale aufnehmen und nach zentral weiterleiten, diese liegen ebenfalls im Zielbereich der UV-Strahlung, wodurch der antipruriginöse Effekt zustande kommt.

Die Phototherapie kommt auch bei anderen Erkrankungen wie der Psoriasis vulgaris, dem kutanen T-Zell-Lymphom sowie auch bei endokrinen und systemischen Erkrankungen von Leber und Nieren zum Einsatz, die mit Pruritus einhergehen.

Es stehen verschiedene Energiespektren zur Auswahl wie z.B. UVB-Breitspektrum (290-320nm), UVB-Schmalspektrum (311-313nm), UVA-Breitspektrum (320-340nm), UVA-Schmalspektrum (UVA1, 340-400nm), kombinierte UVA/UVB Bestrahlung (280-400nm) und Psoralen und UVA-Therapie (PUVA).

Aktuell werden UVB-Schmalspektrum und UVA1 bevorzugt eingesetzt, weil sie in diversen Studien die größte Wirksamkeit zeigen und das beste Nutzen-Risiko

Verhältnis aufweisen. Sie werden hauptsächlich bei chronisch pruriginösen, lichenifizierten Formen verwendet.

UVA1 wird jedoch auch zur Behandlung akuter Exazerbationen der AD verwendet, wofür um die 20 Therapien notwendig sind.

Normalerweise werden 3-5 Bestrahlungen pro Woche durchgeführt, solange bis eine Besserung des klinischen Befunds eintritt.

Die Kombination mit topischen Glukokortikoiden und einer rehydrierenden Basispflege reduziert Exazerbationen, jedoch ist die gleichzeitige Anwendung von topischen Calcineurininhibitoren sowie oralem Cyclosporin A kontraindiziert aufgrund von erhöhtem Hautkrebsrisiko.

Insgesamt ist die UV-Therapie eine gut tolerierte, wirksame und sichere Methode, die limitiert ist durch die notwendige Anzahl der Bestrahlungseinheiten und den möglichen NW.

Zu den akuten NW zählen Erythem- und Blasenbildung, eine Herpes Reaktivierung und sehr selten eine polymorphe Lichtdermatose sowie mögliche phototoxische Reaktionen.

Als Langzeitfolgen gelten die beschleunigte Hautalterung und ein erhöhtes kutanes Tumorrisiko bei Patient*innen mit hohen kumulativen UV-Dosen (15),(17).

3. Rosazea

3.1 Definition und Epidemiologie

Rosazea ist eine chronische inflammatorische Dermatose, die meistens auf den Gesichtsbereich beschränkt ist und in Schüben verläuft. Aufgrund der Lokalisation wird sie von den Patient*innen als sehr störend empfunden und geht oft mit erheblichen, psychosozialen Leidensdruck einher.

Derzeit gibt es keine kausale Therapie, die eine vollständige Heilung verspricht, jedoch kann Rosazea mit einer stadiengerechten Behandlung gut kontrolliert werden.

Diese wird in 3 Stadien eingeteilt. Stadium 1 bildet die Rosacea erythemato-teleangiectatica, Stadium 2 die Rosacea papulopustulosa und Stadium 3 die glandulär-hyperplastische Rosacea. Der Verlauf der Erkrankung ist individuell verschieden und kann in jedem Stadium sistieren.

Rosazea wird klinisch diagnostiziert und mögliche Differenzialdiagnosen sind Akne und eine periorale Dermatitis.

Die Prävalenz beträgt zwischen 2% im Süden Europas und bis zu 10% in Nordeuropa. Helle Hauttypen (Fitzpatrick I-II) sind somit häufiger betroffen. Der Altersgipfel liegt zwischen 30-50 Jahren, und Frauen sind ca. 3mal so häufig betroffen, dafür ist die Krankheitsausprägung bei ihnen milder.

Als Sonderformen der Rosazea gelten die okuläre Rosazea, Steroidrosazea, granulomatöse Rosazea, Morbus Morbihan, Rosazea conglobata und die Maximalform Rosazea fulminans (18).

3.2 Pathogenese

Die genaue Pathogenese der Rosazea ist bislang noch nicht eindeutig geklärt und setzt sich aus genetischen, immunologischen und neurovegetativen Funktionsstörungen zusammen.

Etwa 40% der erkrankten Patient*innen weisen eine positive Familienanamnese auf. Diverse exogene Reize und Stimuli wie z.B. Irritantien (Kosmetika, Seifen, etc.), Temperaturwechsel, UV-Strahlung, Alkoholkonsum, scharfe Speisen und auch Sport oder Stress können die Induktion des Krankheitsbildes bzw. Exazerbationen auslösen.

Es herrscht eine komplexe Störung des angeborenen Immunsystems vor und führt über eine erhöhte Aktivität reaktiver Sauerstoffradikale zu einer Gefäßdilatation, die eine Gefäß- und Bindegewebssalteration nach sich zieht und durch eine vermehrte Ausschüttung verschiedener Entzündungsmediatoren eine chronische Entzündungsreaktion hervorruft.

Diese führt zusammen mit einem Lymphstau zu einer Gewebshyperplasie. Bei Patient*innen mit Rosazea zeigt sich eine erhöhte Expression von Cathelicidinen und deren Isoformen, welche unter anderem in der Angiogenese beteiligt sind.

Ebenso wurden erhöhte Konzentrationen der Serinprotease Kallikrein-5 festgestellt, welche im Mausmodell nach subkutaner Injektion zu Erythembildung und Entzündung führen.

Weiters liegt eine Dysregulation des thermoreaktiven Mechanismus vor, der für die intrakranielle Kühlung sorgt, da Patient*innen initial im Vorstadium zentrofazial

sowie auch im Nasen- und Wangenbereich eine Flushsymptomatik aufweisen durch eine vermehrte Blutströmung vom Gesicht zum Gehirn.

Auch wird der Zusammenhang zwischen *Helicobacter pylori* Besiedelung und kutaner Überbesiedlung von Demodexmilben mit Rosazea vermutet, weil beispielsweise die Anzahl der Milben in gesunden Vergleichspersonen geringer ist und spezifische Ig-G Antikörper gegen Demodex bei Rosazea Patient*innen nachgewiesen wurden.

Eine Kausalität konnte jedoch noch nicht bestätigt werden (18),(19),(20),.

3.3 Pharmakologische Therapie

In der topischen und systemischen Rosazeatherapie kommen verschiedenste Substanzen zum Einsatz, welche entsprechend den vorherrschenden Stadien verwendet werden. So ist die systemische Therapie meist erst im Stadium 3 notwendig.

Zusätzlich gibt es einige weitere alternative Therapiemodalitäten, die sehr gut wirksam sein können, wie z.B. Licht- und Lasertherapien, um vaskuläre Veränderungen zu beseitigen, Dermabrasion, Elektro- und Laserchirurgie sowie auch die Skalpellexzision kommen bei der Abtragung von kosmetisch sehr störenden Bindegewebshyperplasien, sog. Phymen zum Einsatz (21).

3.3.1 Lokalthherapie

Für die Stadien 1 und 2 der Rosazea sind meist topische Therapien in Form von Cremes, Lotionen oder Gels ausreichend, es stehen eine Vielzahl unterschiedlicher Substanzen zur Verfügung, jedoch gibt es nur für ein paar wenige wissenschaftlich belegte Wirksamkeit und Zulässigkeit.

In Betracht kommen eine Reihe unterschiedlicher Substanzen wie Metronidazol und Azelainsäure, deren Effizienz in Studien bewiesen wurde, weiters andere Topika wie Erythromycin, Clindamycin und Tetracykline, Permethrin und Ivermectin, Schwefelrezepturen, Adapalen, und Calcineurininhibitoren bei Steroid-induzierter Rosazea.

Metronidazol ist die am häufigsten eingesetzte Substanz in der topischen Rosazeatherapie, für dessen Wirksamkeit zahlreiche doppelblinde

placebokontrollierte Studien vorliegen. Es wirkt wahrscheinlich durch einen antiinflammatorischen, immunsupprimierenden Effekt, der jedoch nicht ganz geklärt ist.

Der maximale Therapieeffekt ist nach etwa 9 Wochen erreicht, eine Reduktion der Papeln und Pusteln um 50% schon nach 3 Wochen.

Als Grundlage für den Therapieerfolg gilt es natürlich bekannte Provokationsfaktoren der Rosazea so gut es geht zu meiden (22),(23).

3.3.2 Systemische Therapie

Eine systemische Therapie wird bei Patienten mit schweren bzw. leichten, aber therapieresistenten Formen der Rosazea in Betracht gezogen und ist bei Stadium 2-3 indiziert.

Zugelassen und demnach am häufigsten verwendet werden bis dato Tetrazykline, speziell jene der 2. Generation, wie Doxycyclin und Minocyclin.

Diese bieten gegenüber Tetrazyklinen der 1. Generation den Vorteil der besseren Bioverfügbarkeit und längeren Halbwertszeit, sowie die Möglichkeit der gleichzeitigen Einnahme zu Mahlzeiten und damit geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungen.

Sie werden beide für gewöhnlich in einer Dosierung von 100-200 mg/Tag über einen Zeitraum von 3-6 Monaten gegeben und können alternativ auch in einer Niedrig-Dosis-Therapie mit 40 mg/Tag über 16 Wochen in einer speziellen, teilretadierten Form angewendet werden, bei der noch weniger Nebenwirkungen auftreten, wie etwa vaginale Candidosen oder Phototoxizität unter Standarddosis.

Alternativ stehen bei Kontraindikationen von Tetrazyklinen oder Therapieresistenz Makrolidantibiotika wie Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin, sowie auch das Antibiotikum Metronidazol zur Auswahl.

Orales Isotretinoin kann ebenfalls bei schweren und therapieresistenten Formen eingesetzt werden. Dabei zeigt es sowohl Wirksamkeit unter der Standarddosierung von 0,5-1 mg/kg/Tag als auch unter Niedrig-Dosis-Therapie mit ca. 0,1-0,2 mg/kg/Tag.

Auch kann die kombinierte topische und systemische Therapie bei stärkerer Ausprägung zum Einsatz kommen, so zeigt die gleichzeitige Gabe von systemischen Doxycyclin und topischem Metronidazol in Studien einen Benefit.

Bei den schwersten Formen wie der Rosacea conglobata und der Rosacea fulminans können initial auch die sonst in der Rosacea Therapie kontraindizierten GK zur Anwendung kommen und mit oralem Isotretinoin und unter Ausschleichung sind dabei gute Ergebnisse zu erwarten (22),(23),(18),(24).

4. Seborrhoische Dermatitis / Seborrhoisches Ekzem

4.1 Definition und Epidemiologie

Die seborrhoische Dermatitis ist eine chronische, inflammatorische Hauterkrankung der talgdrüsenreichen Areale wie Kopfhaut, Haaransatzgrenzen, Glabella, Augenbrauen, Nasolabialfalten, Haut des äußeren Gehörgangs und der postauriculären Hautfalten, Bartbereich bei Männern, sowie am Rumpf prästernal und in den großen Körperfalten inframammär, axillär, inguinal und anogenital.

In den betroffenen Bereichen bilden sich je nach Ausprägung weißlich-gelblich, zum Teil fettige Hautschuppen auf erythematösem bis plaqueartigem Grund, die meist mit Juckreiz und einem Brennen der Haut einhergehen.

Die SD kommt auch gehäuft bei AIDS und Parkinson Patienten vor, sowie bei Patientinnen und Patienten, die psychotrope Medikamente nehmen, wie Haloperidol und Lithium.

Die Erkrankung betrifft vor allem Personen zwischen dem 30.-70. Lebensjahr mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen der 3. und 4. Lebensdekade, Männer sind häufiger betroffen. Es gibt auch eine Säuglingsform, die meist bis zum 1. Lebensjahr verschwindet.

Die Prävalenz liegt bei ca. 11,6 % der erwachsenen Bevölkerung und damit gehört diese Erkrankung zu den häufigsten Dermatosen (25).

4.2 Pathogenese

Die exakte Pathogenese der SD. ist nicht eindeutig geklärt. Es gibt allerdings einen starken Zusammenhang mit der Besiedlung des Hefepilzes *Malassezia furfur* (*Pytospodium ovale*) welcher Teil der natürlichen Hautflora ist und bei betroffenen Patient*innen oft übermäßig vorhanden ist. Die Wirksamkeit der antimykotischen Therapie bekräftigt dies.

Eine Korrelation zwischen der Anzahl der Pilzorganismen und dem Schweregrad der Erkrankung liegt jedoch nicht vor. Eine Hypothese zur Pathogenese besagt, dass fungale Metaboliten mit Triglyceriden der talgreichen Areale reagieren und so inflammatorische Mediatoren produzieren. Eine andere Theorie geht davon aus, dass die lipidreiche Pilzmembran die Produktion von Keratinozyten und einigen proinflammatorischen Zytokinen verursacht und beschleunigt.

Weiters scheinen auch genetische, hormonelle und immunologische Faktoren eine Rolle zu spielen sowie äußere Einflüsse wie klimatische Verhältnisse, Stress und auch die Ernährung (25),(26).

4.3 Pharmakologische Therapie

Es gibt eine Reihe verschiedener topischer Substanzen, die zur Behandlung der SD eingesetzt werden. Dazu zählen Antimykotika, GK, Immunmodulatoren und Keratolytika. Sie werden in Form von Shampoos, Lotionen, Geles, Cremes und Salben auf die betroffenen Körperareale aufgetragen und je nach Schweregrad und Hautzustand ausgewählt.

Ziel ist den Pilz *Malassezia* zu eradizieren, Pruritus, Hauterytheme und die Inflammation zu reduzieren und Schuppen sowie etwaige Plaques zu entfernen.

Auch Selen, Zink und Teerpräparate werden eingesetzt, welche keratolytische und antimykotische Wirkung besitzen.

Bei sehr schweren Formen der SD welche resistent gegenüber der topischen Lokalthherapie sind, kommt orales Isotretinoin zum Einsatz, das auch antiinflammatorische Eigenschaft besitzt und über eine Reduktion der Talgdrüsengröße sowie auch der Talgdrüsenproduktion meist nach 4 Wochen zu einer Besserung führt (25),(26).

4.3.1 Antimykotika

Die wichtigste primäre Säule in der anitseborrhhoischen Therapie bilden die Antimykotika.

Azole, wie zum Beispiel Ketoconazol und Itraconazol, wirken durch Inhibierung der Ergosterolsynthese, das Bestandteil der Pilzmembran ist, wodurch Reproduktion und Wachstum des Pilzes gehemmt wird. Außerdem besitzen Azole auch

antiinflammatorische Eigenschaften und inhibieren die Bildung der 5-Lipoxygenase, wodurch in weiterer Folge die Leukotrien B₄ Synthese in der Haut blockiert wird.

Allylamine wie Terbinafin und Benzylamine wie Butenafin haben ähnliche Wirkungsweise und agieren durch Hemmung der Squalen-Epoxidase, ein wichtiges Enzym in der Produktion der Zellmembran der Pilze.

Weiters werden Antimykotika aus der Gruppe der Hydroxypyridone eingesetzt, wie z.B. Ciclopirox. Die Wirkungsweise unterscheidet sich von den übrigen Substanzen, es greift nicht in die Synthese der Zellmembran ein, sondern inhibiert durch Veränderung der Permeabilität der Zellmembran die Aufnahme essenzieller Bestandteile für den Metabolismus der Pilzzelle. Die empfohlene Anwendungsweise von Ciclopirox ist die 2-3mal wöchentliche Anwendung in Form von 1-1,5 % Shampoo bis eine klinische Besserung eintritt und danach eine einmal wöchentliche prophylaktische Fortführung als Erhaltungstherapie.

Andere Substanzen mit antimykotischer und antiinflammatorischer Wirkung sind topisches Selen, Zink und Teer und können in Kombination mit Ciclopirox, topischen Glukokortikoiden oder Immunomodulatoren noch bessere Wirkung erzielen.

Topische Antimykotika werden insgesamt gut toleriert, zu den seltenen Nebenwirkungen zählen unter anderem eine irritative Kontaktdermatitis, Hauttrockenheit, sowie ein Brennen und Jucken der Haut.

Bei schweren und ausgedehnten Fällen, bei denen die topische Therapie erfolglos geblieben ist, können gewisse Antimykotika wie Ketoconazol oder Itraconazol auch oral verabreicht werden (25).

4.3.2 Topische Glukokortikoide

Topische Glukokortikoide können als Kurzzeittherapie zur initialen Besserung der entzündlichen Komponente der seborrhoischen Dermatitis eingesetzt werden.

Dabei werden am häufigsten Hydrocortison oder Beclomethason-Dipropionat eingesetzt. Jedoch werden sie aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen wie Hautatrophie, Teleangiektasien, Follikulitis und Hypertrichose meist durch die besser verträglichen antimykotischen Substanzen verdrängt (25).

4.3.3 Immunomodulatoren

Immunomodulatoren wie Tacrolimus und Pimecrolimus können ebenfalls erfolgreich zur Kurzzeitbehandlung der seborrhoischen Dermatitis eingesetzt werden.

Sie wirken durch Inhibierung der Zytokinproduktion und zeigen in vitro auch fungizide Aktivität gegenüber *Malassezia*.

Sie haben in Studien ihre Wirksamkeit bewiesen, zeigen nicht die bekannten Nebenwirkungen der Glukokortikoide, sollten jedoch ebenfalls nicht zur Langzeitbehandlung eingesetzt werden aufgrund von potenziell erhöhtem Hautkrebsrisiko (25).

5. Psoriasis (Schuppenflechte)

5.1 Definition und Epidemiologie

Die Psoriasis ist eine chronisch schubweise verlaufende, entzündliche Erkrankung der Haut und Nägel, welche auch potenziell mit Gelenksbefall einhergehen kann. Ihr Charakteristikum ist die Ausbildung von scharf begrenzten, erythemosquamösen Plaques in typischer Lokalisation, vor allem an den Streckseiten der Extremitäten, der Kopfhaut und der Lumbosakralregion.

Die Erkrankung entsteht durch eine Fehlregulation im Immunsystem und hat eine genetische Komponente, es sind bis heute 10 spezifische Gene bekannt, die mit der Krankheitsentstehung assoziiert sind und höchstwahrscheinlich polygen und multifaktoriell vererbt werden.

Psoriasis ist eine häufige Hauterkrankung mit einer Prävalenz von ca.

2-4% bei Europäern und Amerikanern, viel seltener bei Asiaten (0,1%) und deutlich seltener bei Afrikanern. Männer sind etwas häufiger betroffen.

Weiters sind einige exogene Trigger und Umwelteinflüsse bekannt, die einen Einfluss auf das Krankheitsgeschehen haben, wie z.B. Infektionen mit β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A, gewisse Medikamente wie Betablocker, Lithium, Interferon, Chloroquin, weiters auch mechanische Reizungen der Haut, die winterliche Jahreszeit und psychischer Stress können Exazerbationen begünstigen (27).

5.2 Pathogenese

Die Pathogenese der Psoriasis ist ein komplexes Zusammenspiel einerseits der genetischen, multifaktoriellen Vererbung der bekannten Psoriasis Suszeptibilitätsgene, einer immunologischen Fehlregulierung des angeborenen und adaptiven Immunsystems und multiplen exogenen Umweltfaktoren.

Es kommt zu einer T-Zell medierten Immunaktivierung, dabei werden TH-1 T-Zellen und TH-17 T-Zellen durch von antigenpräsentierenden Zellen freigesetztem IL-12 und IL-23 aktiviert. Studiendaten neuer wirksamer Therapien mit zielgerichteten monoklonalen Antikörpern gegen IL-17 (Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab) und IL-23 (Tildrakizumab, Guselkumab, Risankizumab) unterstreichen die zentrale Rolle dieser Zytokine in der Pathogenese der Psoriasis. Über weitere Zytokine wie TNF-alpha wird ein chronischer Entzündungsstatus hervorgerufen, der zu Einwanderung von Leukozyten in Dermis und Epidermis führt, deren Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren wiederum zu einer epidermalen Hyperproliferation und beschleunigten Differenzierung sowie Neoangiogenese führt.

Dadurch wird die Geschwindigkeit der terminalen epidermalen Differenzierung auf das bis zu 10-fache erhöht und es kommt zur Akanthose und Parakeratose und dem morphologisch typischen Erscheinungsmuster (27),(28).

5.3 Pharmakologische Therapie

Die pharmakologische Therapie der Psoriasis besteht aus 3 Säulen, der Lokalthherapie, der Phototherapie und der systemischen Therapie, alle mit dem Ziel die überschießende Keratinozytenproliferation zu hemmen, die Entfernung bestehender Schuppen und Plaques zu erzielen und eine Entzündungshemmung zu bewirken.

Dabei stehen eine Reihe verschiedener Pharmaka zur Verfügung, die auch divers untereinander kombiniert werden können, um den Wirkeffekt zu erhöhen.

Bei einem Gelenksbefall, einer sog. Psoriasis Arthritis, ist in jedem Fall eine systemische, immunsuppressive Therapie indiziert (29).

5.3.1 Lokalthherapie

Zu Beginn der Psoriasis Lokalthherapie ist es essenziell, primär die hyperproliferierte Hornschicht mit Plaques und Schuppen durch keratolytisch wirksame Substanzen zu entfernen, um an die darunter liegende, entzündliche Haut heranzukommen, damit anschließend andere Substanzen ausreichend penetrieren und wirken können.

Dafür werden etwa Salicylsäure- oder Harnstoffsalben sowie auch Ölbäder verwendet.

Danach folgt die weitere topische Therapie z.B. mit Vitamin-D3-Analoga, GK, Retinoiden, CI, Teerpräparaten, Dithranol, die je nach Ausprägung, Ausdehnung und Lokalisation der Läsionen erwogen werden.

Während bei milder Ausprägung der Psoriasis meist ausreichend mit einer topischen Behandlung therapierbar ist, wird sie bei moderaten bis schweren Formen meist adjuvant zur systemischen Therapie eingesetzt, damit die Dosis systemischer Pharmaka bzw. die UV-Dosis bei der Phototherapie reduziert werden kann um gleichzeitig zufriedenstellende Ergebnisse zu erreichen (29).

5.3.2 Vitamin-D3-Analoga

Vitamin-D3-Analoga wie Calcipotriol, Calcitriol und Tacalcitol, sind eine sehr gut wirksame und häufig verwendete first-line Medikation in der Lokalthherapie der Psoriasis bei milden und moderaten Formen.

Es inhibiert die epidermale Zellproliferation und erhöht die Zelldifferenzierung der Keratinozyten durch Reduktion des epidermalen Wachstumsfaktors TGF- β 1 und TGF- β 2, darüber hinaus besitzt es auch immunmodulierende und antientzündliche Wirkung. Durch Bindung an den Vitamin-D Rezeptor in Keratinozyten und Lymphozyten wird die Apoptose der inflammatorischen Zellen induziert.

Sie werden 2mal täglich auf die betroffenen Hautareale aufgetragen, die wöchentliche Dosis sollte nicht mehr als 100g betragen, um eine Hyperkalzämie zu verhindern.

Im Gesicht sollten Vitamin-D3-Analoga nicht angewendet werden, wegen der Gefahr einer irritativen Dermatitis in diesem sensibleren Hautareal.

Ingesamt besitzt es eine große Tolerabilität und kann aufgrund des geringen Nebenwirkungsspektrums im Gegensatz zu den Glukokortikoiden auch zur Langzeitbehandlung eingesetzt werden.

Auch ist beispielsweise Calcipotriol in einer fixen Kombination mit dem GK Betamethason-dipropionat verfügbar und erzielt in Studien bessere Ergebnisse als die jeweilige Monotherapie mit Calcipotriol bzw. einem Glukokortikoidpräparat.

Die topische Behandlung mit Calcipotriol wird auch gerne kombiniert mit der Phototherapie sowie auch einer gleichzeitigen systemischen Therapie mit Fumarsäureester oder CsA (29).

5.3.3 Glukokortikoide

Glukokortikoide sind ebenfalls first-line Therapievarianten in der topischen Behandlung der Psoriasis. Sie entfalten ihre antiinflammatorische Wirkung indem sie die Transkription inflammatorischer Gene inhibieren und umgekehrt die Transkription antientzündlicher Gene beschleunigen.

Aufgrund des hohen und besonders lokalen Nebenwirkungsspektrums sollten GK zeitlich begrenzt, bzw. in intermittierenden und ausschleichenden Schemata verabreicht werden. Es gilt auch die jeweils adäquate Wirkstärke für die entsprechende Körperregion zu wählen.

Die Kombination mit anderen topischen Substanzen wie Salicylsäure, Calcipotriol oder Tazaroten wird häufig angewendet und erhöht die Wirksamkeit und die Toleranz gegenüber den Nebenwirkungen.

So werden die niedrigpotente GK (Klasse 1-2) für die Anwendung im Gesicht, im inguinalen und axillären Bereich sowie bei Kindern empfohlen.

Mittel und starkpotente Wirkstoffe (Klasse 2-3) werden initial für alle anderen Körperregionen eingesetzt. Sehr stark potente GK hingegen werden für resistente Läsionen der Hand und Fußsohlen sowie der Kopfhaut, oft unter Okklusion verwendet. Diese stark potenten Substanzen sollten nicht länger als 2 Wochen zum Einsatz kommen und nur unter genauer Beobachtung eventuell auftretender NW wie Hautatrophie, Teleangiektasien, Steroidakne, Erythembildung, Hypertrichose und Hyperpigmentierung. Die maximal empfohlene wöchentliche Wirkstoffdosis liegt zwischen 50-60g (30).

5.3.4 Systemische Therapie

Bei moderaten bis schweren Formen der Psoriasis, die mit Lokalthherapie sowie einer eventuellen Phototherapie nicht beherrschbar sind, ist eine systemische Therapie indiziert. Dabei kommen Fumarsäureester, Azitretin (Vitamin-A-Analogon) oder die klassischen Immunsuppressiva wie Cyclosporin oder Methotrexat zum Einsatz.

Führen diese Substanzklassen nicht zum gewünschten Erfolg werden Biologika, zielgerichtete monoklonale Antikörper, die immunregulatorisch wirken, verwendet. Die Psoriasis-Arthritis muss in jedem Fall systemisch behandelt werden (29).

5.3.5 Fumarsäureester

Fumarsäureester wie Monoethylfumarat, Monomethylfumarat, Diethylfumarat und Dimethylfumarat, sind seit langem zur systemischen Therapie der Psoriasis zugelassen und zeigen gute Wirksamkeit.

Sie besitzen antiinflammatorische, immunmodulatorische und antiproliferative Effekte, welche im Detail nicht ganz geklärt sind.

Die Haupthypothese besagt, dass über Modulation des intrazellulären Redox-Systems die proinflammatorische Signaltransduktionskette beeinflusst wird.

In weiterer Folge wird durch eine verminderte Translokation des nukleären Transkriptionsfaktors NF- κ B die Expression proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IL-8 und IL-1 β inhibiert. Gleichzeitig wird die Bildung antiinflammatorischer Zytokine wie IL-10 gefördert, die Apoptose antigenpräsentierender und anderer Immunzellen induziert und die TH1-Zell Immunantwort supprimiert.

Die Dosis der Fumarsäurepräparate wird wöchentlich kontinuierlich erhöht bis 1-2 g/Tag bzw. bis eine klinische Besserung eintritt oder das Auftreten von Nebenwirkungen keine Steigerung mehr zulassen.

Nebenwirkungen sind häufig und treten bei ca. 2/3 der Patienten auf. Hauptsächlich treten gastrointestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen, Diarrhoe, Nausea und Unwohlsein auf, meist in den ersten Wochen nach Einnahmebeginn und etwa zwischen 90 Minuten und 6 Stunden nach oraler Einnahme.

Während der Schwangerschaft und der Laktation sollte es nicht eingenommen werden, auch wenn keine Evidenz für Teratogenität vorliegt.

Fumarsäure kann mit einer topischen Therapie kombiniert werden wie etwa mit Calcipotriol, welches zu einer Effizienzsteigerung der Therapie führt, sollte aber nicht mit anderen systemischen Immunsuppressiva wie Cyclosporin A oder Methotrexat gemeinsam eingenommen werden (31).

5.3.6 Methotrexat

Methotrexat ist indiziert bei allen Formen der moderaten und schweren Psoriasis sowie auch bei der Psoriasis Arthritis.

Es ist ein Derivat von Aminopterin, einem Analogon der Folsäure, der als Hemmstoff im Folsäure Metabolismus wirkt.

MTX hat antiinflammatorische, antiproliferative und immunsuppressive Eigenschaften. Die Wirkung erzielt es durch Inhibierung der Dihydrofolat-Reduktase, das führt weiters zu einer Unterdrückung der Thymidylat-Synthase, welche für die Purin- und Pyrimidinsynthese notwendig ist, welche letztlich für die DNA-Synthese essenziell sind. Dies findet in der S-Phase des Zellzyklus statt und somit wird das Zellwachstum gestoppt und die Apoptose eingeleitet.

Dadurch wirkt MTX der epithelialen Hyperplasie entgegen, schickt aktivierte T-Zellen in den programmierten Zelltod, unterdrückt die Chemotaxis neutrophiler Granulozyten und sorgt schließlich auch für eine reduzierte Synthese proinflammatorischer Zytokine wie TNF-alpha und IL-1.

Die aktuell empfohlene Dosis von MTX liegt zwischen 7,5-25mg/Woche.

Das bevorzugte Dosierungsschema (Weinstein-Schema), ist die wöchentlich einmalige Verabreichung, aufgeteilt in 3 Dosen, die in 12 Stunden Intervallen gegeben werden. Wenn die orale Einnahme nicht möglich ist, kann es in einer Dosis von 2,5-25mg einmal wöchentlich subcutan, intramuskulär oder auch intravenös verabreicht werden.

Die Behandlung kann auch als Niedrig-Dosis Therapie (z.B. 7,5mg/Woche) gestartet werden und mit einer kontinuierlichen Dosissteigerung geführt werden.

Alternativ kann auch mit der Maximaldosis von Beginn an gestartet werden. Studienergebnisse legen nahe, dass mit einer MTX-Startdosis von 5-10mg/Woche,

welche dann alle 4-8 Wochen graduell bis auf 15-25mg/Woche erhöht wird, die besten therapeutischen Effekten erzielt werden.

Patient*innen müssen vor Einleitung einer MTX-Therapie genau auch Kontraindikationen überprüft werden, wie beispielsweise eine Immunschwäche, der Nachweis einer latenten oder offenen Tuberkulose, eine HIV Infektion, Schwangerschaft und Stillzeit, oder Niereninsuffizienz.

Zu den häufigsten NW zählen Nausea, Erbrechen und Diarrhoe. Auch Blutbildveränderung wie Leukopenie, Thrombozytopenie, welche meist zwischen dem 7.-10. Tag nach Therapiestart auftreten, sowie auch eine Leberfermenterhöhung.

Zu den gefürchtetsten Komplikationen zählen die Knochenmarkssuppression sowie eine pulmonale Fibrose.

Während der Therapie soll bereits nach 14 Tagen das Blutbild kontrolliert werden sowie alle weiteren 1-3 Monate mit Augenmerk auf Leber- und Nierenparameter (32).

5.3.7 Biologika

Biologika sind monoklonale Antikörper, die effektiv an gewisse Schlüsselstellen der Pathogenese der Psoriasis angreifen und so sehr gute Therapieerfolge bei schweren Psoriasisformen sowie auch bei Psoriasis Arthritis erzielen.

Sie werden nach ihrem Wirkmechanismus in 3 verschiedene Kategorien klassifiziert, nämlich in T-Zell modulierende (Afacept, Efacept), in Inhibitoren von TNF-alpha (z.B. Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab) und in Inhibitoren von IL-12 und IL-23 (Ustekinumab, Briakinumab).

Es existiert eine breite Palette an verschiedenen Biologika welche insgesamt sehr gut toleriert werden und fast keine Nebenwirkungen aufweisen.

Im Vergleich dazu zeigen konventionelle Immunsuppressiva meist Toxizität unter Langzeitanwendung (33).

6. Aktinische Keratose

6.1 Definition und Epidemiologie

Bei der aktinischen Keratose handelt es sich um zytologisch atypische Keratinozyten welche die Epidermis durchziehen, bis zur dermoepidermalen Junktionszone reichen und auf chronisch UV-geschädigter Haut entstehen.

AKs entsprechen in-situ Plattenepithelkarzinomen der Haut, können bei Progression die Basalmembran durchbrechen und in ein invasives Plattenepithelkarzinom mit Potenzial zur Metastasenbildung übergehen. Sie können aber auch spontan persistieren bzw. komplett in Remission gehen.

Die Prädisloktionsstellen umfassen die sonnenexponierten Hautareale wie unbehaarte Kopfhaut, Gesicht, Hals, Dekolleté und Unterarme. Ist die Lippe betroffen wird dies als Cheilitis actinica bezeichnet.

Die klassische AK präsentiert sich als erythematöse, schuppige Makula oder Papel, die hypertrophe AK als dickere Schuppung auf erythematösem Grund.

Die Diagnose wird klinisch mittels Inspektion und Palpation wobei zu Beginn der AK der raue Tastbefund meist der sichtbaren Effloreszenz vorausgeht.

Die Inzidenz der AK steigt mit dem Alter, der Nähe zum Äquator und der Aktivität im Freien unter UV-Exposition und ist am höchsten bei Personen mit hellem Hauttyp (Fitzpatrick 1-2).

Australien hat beispielsweise die höchste Hautkrebsrate weltweit und etwa 40-50% der über 40jährigen dort weisen eine AK auf. In der nördlichen Hemisphäre liegt die Prävalenz zum Vergleich etwa zwischen 11-25% bei über 40jährigen. Die AK ist die häufigste prä-maligne Hautläsion.

Zur Prävention zählen Sonnenkarenz sowie konsequenter Einsatz von Sonneschutzmitteln (34).

6.2 Pathogenese

Die AK resultiert aus der kumulativen, ultravioletten Strahlung, die zur DNA-Schädigung der Keratinozyten führt und eine Architekturstörung, Hyperkeratosis, nukleäre Atypien wie Hyperchromatose, irreguläre sowie entrundeten Kerne mit vergrößerten Nukleolen zur Folge hat.

Die Hauptmechanismen der Pathogenese sind UV-induzierte Mutagenese, Immunsuppression, Oxidativer Stress, Inflammation durch Freisetzung verschiedener Zytokine, Gewebsremodeling, Dysregulation des Zellwachstums und der Zellproliferation sowie Beeinträchtigung der Apoptose.

Wichtige Mutationen, die zur Entstehung der AK führen sowie zur malignen Transformation in ein invasives Plattenepithelkarzinom sind Veränderungen der Tumorsuppressorgene p53, p14, p15, p16.

UV-A Licht (320-400nm) bildet den Hauptanteil des UV-Spektrums und dringt bis in die Dermis ein, wo es durch Anregung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) Nukleinsäuren, Membranlipide und Zellproteine schädigt und zelluläre Signal- und Transduktionswege stört.

UV-B Licht (290-320nm) dringt bis in das Stratum basale der Epidermis und führt zur Inaktivierung des Tumorsuppressorgens p53, was als entscheidender Faktor in der Entstehung genetisch instabiler Keratinozyten gilt.

Auch die Infektion mit HPV-Viren wird in Zusammenhang mit der Bildung von AKs gebracht. Der genaue Mechanismus ist nicht geklärt, man hat jedoch herausgefunden, dass das E6-Protein von kutanem HPV zu einem geringeren Level an Bak-Protein führt, welches proapoptotische Eigenschaften besitzt und somit protektiv in UV-Licht exponierten Keratinozyten wirkt.

Das jährliche Progressionsrisiko einzelner AK liegt zwischen 0,025-16%, bei multiplen Läsionen sogar bis zu 80%. Es ist nicht vorauszusagen ob und welche Läsion sich in ein Plattenepithelkarzinom entwickelt, jedoch besteht aufgrund des malignen Entartungspotenzials eine definitive Therapieindikation (35).

6.3 Pharmakologische Therapie

Es stehen verschiedene Therapiealternativen zur Behandlung der AK zur Verfügung, die je nach Lokalisation und Ausdehnung der Läsionen individuell zum Einsatz kommen.

Die Therapie wird grundsätzlich unterteilt in eine läsionsspezifische, wenn alleinstehende Läsionen behandelt werden und eine Feldtherapie, wenn multiple AKs über ein Hautareal verteilt sind.

So werden einzelne, solitäre Läsionen mittels Kryotherapie behandelt, wobei flüssiger Stickstoff (-198,5C°) zum Einsatz kommt, der die prä malignen Keratinozyten zerstört. Dermale Strukturen wie Kollagen, Blutgefäße und Nerven bleiben vital, da sie eine größere Kältetoleranz besitzen.

Weiters stehen eine Reihe topischer Substanzen zur Auswahl wie Salicylsäure, 5-Fluorouracil, Imiquimod, Ingenolmebutat und Diclofenac.

Die Photodynamische Therapie sowie die neuere Tageslicht-PTD sind ebenfalls häufig und gut wirksame Therapiestrategien, die bei multiplen Läsionen im Sinne einer Feldtherapie eingesetzt werden.

Bei hyperkeratotischen AKs werden häufig chirurgischen Interventionen durchgeführt wie die Dermabrasio und die Kürettage (34).

6.3.1 5-Fluorouracil (5-FU)

Topisches 5-Fluorouracil ist schon lange in der Feldtherapie der aktinischen Keratose etabliert und gilt als Goldstandard.

Es handelt sich dabei um ein topisches Zytostatikum und ein Pyrimidinanalogon. Dieses hemmt die Thymidilat-Synthase, eine Schlüsselenzym der Pyrimidinbiosynthese, wodurch die Umwandlung von Desoxyuridinmonophosphat (dUMP) in Desoxythymidinmonophosphat (dTMP) inhibiert und somit die Zellproliferation, speziell von sich schnell teilenden Zellen wie jene der AK und der basalen Epithelschicht, gehemmt wird.

5-FU ist als Creme in Konzentrationen von 0.5%, 1% und 5% verfügbar und als Lösung in 2% und 5%.

Als üblich angewendetes Therapieschema gilt 5% 5-FU-Creme 2mal täglich oder 0.5-1% 5-FU-Creme einmal täglich für 2-4 Wochen.

Die Anwendung von 5-FU verursacht eine Inflammation, Erosion und Ulceration etwa nach der ersten Woche nach Therapiebeginn, was notwendig für den Therapieerfolg ist. Ungefähr 2 Wochen nach Therapieschluss verschwinden diese

provozierten Hautläsionen, nachdem die Reepithelialisierung abgeschlossen ist (34).

6.3.2 Imiquimod

Imiquimod ist eine topisch, immunmodulierende Substanz, die zur Feldtherapie der AK sowie auch zur Behandlung von Basaliomen und Condylomen eingesetzt wird. Es ist ein heterozyklisches Amin und modifiziert die Immunantwort des angeborenen und adaptiven Immunsystems und induziert die Bildung proinflammatorischer Zytokine wie INF-alpha, TNF-alpha und IL-12.

Als Agonist des Toll-like-7 Rezeptors wird die Apoptose induziert und somit die Tumorzellproliferation unterbunden. Zusätzlich wird die Expression von E-Selectin in Endothelzellen der Tumorgefäße induziert und es kommt zur Infiltration von CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen welche Tumorzellen attackieren und zur Regression der entarteten Zellen beitragen.

Imiquimod ist in 5% und 3,75% Cremepräparaten erhältlich. 2004 wurde 5% Imiquimod für die Therapie der AK zugelassen als 2-3mal wöchentliche Applikation auf Gesicht- oder Kopfhaut für bis zu 16 Wochen, wobei für gewöhnlich 4 Wochen genügen. Dieses Schema wurde modifiziert auf eine 2malige wöchentliche Applikation über 4 Wochen, gefolgt von einer 4wöchigen Pause um lokale Nebenwirkungen wie Hautirritationen und Erythembildung zu reduzieren.

Etabliert hat sich heute auch das Therapieschema mit 3,75% Imiquomidcreme als einmal tägliche Applikation über 2 Wochen, gefolgt von einer 2wöchigen Pause mit anschließender Wiederholung des Zyklus (34).

6.3.3 Diclofenac-Natrium

Diclofenac ist ein nichtsteroidaler Entzündungshemmer und wird in Form eines 3% Gels gemischt mit 2,5% Hyaluronsäure, zur topischen Behandlung der AK eingesetzt.

Es ist ein COX-Inhibitor und entfaltet seine Wirkung durch Inhibierung der COX-2 Transduktionskaskade wodurch die Bildung der Arachidonsäure und der daraus gebildeten Prostaglandine blockiert wird. Dadurch wird neben

antiinflammatorischen Effekten auch die Angiogenese und Zellproliferation gehemmt sowie auch die Apoptose der entarteten Zellen gefördert, was zur Regression der AKs führt.

Das empfohlene Anwendungsschema ist eine 2mal tägliche Applikation über 90 Tage.

Diclofenac wird sehr gut vertragen mit minimaler Hautirritation und Inflammation.

Zu den Nebenwirkungen zählen Pruritus, Xerosis cutis und eine Kontaktdermatitis (34).

6.3.4 Photodynamische Therapie (PDT)

Die Photodynamische Therapie ist eine neue, nicht-invasive, gut wirksame Behandlung mit kosmetisch ausgezeichneten Ergebnissen, die zur Therapie nicht hyperkeratotischer aktinischer Keratosen, superfizieller und nodulärer Basaliome und Morbus Bowen eingesetzt wird.

Sie kommt auch dann zum Einsatz, wenn konventionelle, topische Substanzen nicht zum gewünschten Erfolg geführt haben bzw. deren Nebenwirkungen nicht toleriert wurden.

Die Wirkung der PDT beruht auf der Bestrahlung mit Licht nach primärer topischer oder systemischer Applikation eines Photosensibilisators wie 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder Methylaminooxopentanoat (MAL).

Diese Photosensibilisatoren werden mehr oder weniger selektiv von den entarteten Zellen mit gesteigerter Stoffwechselaktivität aufgenommen und über den Häm-Biosynthesepfad in Protoporphyrin 9 sowie andere potenziell photosensitive Porphyrine konvertiert.

Nach einer bestimmten Einwirkzeit wird das betroffene Hautareal mit Licht einer geeigneten Wellenlänge (meist Rotlicht: 630nm) bestrahlt, was zur Aktivierung von Protoporphyrin 9 und zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) führt. Diese ROSs verursachen im Zielgewebe die Einleitung der Apoptose und Nekrose.

Die PDT wird insgesamt sehr gut toleriert und führt in bis zu 90% zur kompletten Remission der AK nach 2maliger Anwendung.

Während der Bestrahlung kommt es häufiger zur Schmerzentwicklung sowie zu Erythembildung, Juckreiz, Exudation und Ödembildung. Daher wird oft eine Analgesie in Form einer Luftkühlung eingesetzt.

Die neuartigere Therapievariante ist die Tageslicht-PDT, welche eine identische Wirksamkeit zeigt, nahezu schmerzfrei abläuft und einfacher durchzuführen ist. Dabei müssen sich die Patient*innen nach topischer Applikation des Photosensibilisators nach 30min Einwirkzeit für 2 Stunden ins Freie begeben. Durch die natürliche UV-Strahlung des Tageslichts wird so derselbe Effekt hervorgerufen wie bei der konventionellen PDT durch künstliche Strahlungsquellen (34),(36).

7. Basalzellkarzinom (Basaliom)

7.1 Definition und Epidemiologie

Das Basalzellkarzinom ist eine maligne epitheliale Neoplasie und ist der häufigste Hautkrebs.

Es wird angenommen, dass der Tumor von den pluripotenten Schichten der Epidermis und der äußeren Zellschicht der Haarfollikelscheide entsteht und wurde somit als maligner Tumor follikulärer, germinativer Zellen (=Trichoblasten) definiert. Dies basiert auf immunhistochemischen Untersuchungen mit Antikörpern, welche gegen Differenzierungsmarker CK5, CK14 und CK19 gerichtet sind.

Das Basalzellkarzinom metastasiert so gut wie nie, wird daher auch als semimaligne bezeichnet, wächst jedoch lokal infiltrierend und destruierend und kann somit erhebliche Morbidität je nach Lokalisation verursachen.

Klinisch und auch histologisch werden 3 phenotypische Hauptvarianten unterschieden, das superfizielle, das noduläre und das infiltrativ-sklerosierende Basaliom, gelegentlich können sich diese Typen histologisch vermischen.

Der wichtigste Risikofaktor ist die Sonnenlichtexposition, besonders während dem Kindes- und Jugendalter sowie ein heller Hauttyp. Hauptsächlich sind Erwachsene, speziell ältere Personen, betroffen.

80% entwickeln sich an den UV-lichtexponierten Arealen im Bereich des Kopfes und des Nackens. 20% der Basaliome treten jedoch an nicht sonnenlichtexponierten Stellen auf, wodurch UV-Licht als exklusive Ursache ausgeschlossen werden kann. Die protektive Rolle der Hautpigmentierung wird durch die geringe Inzidenz von Basaliomen bei Afrikanern verdeutlicht, bei diesen treten sie etwa 19mal seltener auf als bei der weißen Bevölkerung. Auch immunsuppressive Therapien sind ein

Risikofaktor. Die Inzidenz bei Patientinnen und Patienten nach Transplantationen ist um den Faktor 10-100 gegenüber der Normalbevölkerung erhöht.

Insgesamt sind Männer etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen.

Das durchschnittliche Lebenszeitrisko ein Basaliom zu entwickeln liegt bei etwa 30%.

Die jährliche Inzidenz hängt auch von der geographischen Breite ab. Je näher hellhäutige Personen am Äquator leben, umso höher ist deren Risiko ein Basaliom zu entwickeln. Die höchsten Inzidenzraten gibt es in Australien mit 1-2% pro Jahr, gefolgt von den USA und Europa.

Auch die fortschreitende Zerstörung der Ozonschicht durch Treibhausgase, welche uns vor der karzinogenen UVB und UVC Strahlung schützt, trägt zur weltweiten Prävalenzerhöhung des Basalioms bei (37),(38).

7.2 Pathogenese

Die Aktivierung des Sonic Hedgehog (SHH) Pathway durch PTCH (=protein patched homologue) Genmutationen spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Basalioms. Sie kommt in nahezu allen Fällen des Basalzellnävussyndroms (Gorlin-Goltz-Syndrom) vor und kann in ca. 30% der sporadischen Basalzellkarzinome nachgewiesen werden.

Der SHH-Signalweg beeinflusst die Gewebsdifferenzierung während der Embryogenese wie z.B. die des Neuralrohrs, der Haut und der Haarfollikel.

Nach der embryonalen Entwicklung ist dieser Signalweg zuständig für die Regulation der Proliferation und Differenzierung.

Das Binden des SHH an den Zellmembranrezeptor PTCH verhindert die sonstige Inhibierung von smoothed protein (SMO) durch PTCH und aktiviert eine Signalkaskade, welche durch eine erhöhte Bildung von Transkriptionsfaktoren der GLI Familie zu einer Zellproliferation führt.

Somit sind Dysregulationen im SHH-Signalweg sowie auch Mutationen von SHH, SMO und GLI mit der Entstehung des Basalioms assoziiert.

Zusätzlich werden in mehr als 50% der Basaliome Mutationen im Tumorsuppressorgen p53 gefunden. Dieses Gen hat eine wichtige Funktion in verschiedenen Zellprozessen wie der Apoptose, Zellzyklusarrest, DNA-Reparatur und Zelldifferenzierung. Durch den p53 Funktionsverlust können sich UV-Licht

geschädigte, abnormale Zellen ungehindert ausbreiten. Mutationen von p53 sind jedoch nicht spezifisch für Basaliome und werden auch in anderen Tumoren nachgewiesen, wie etwa dem Plattenepithelkarzinom und werden daher als Marker für UV-Licht Schäden erachtet.

Die UV-Strahlung gilt als wesentlicher, dosisabhängiger, prädisponierender Faktor in der Entstehung der Basaliome. Sie führt zu einer Immunsuppression und modifiziert die zelluläre Immunantwort indem epidermale Langerhanszellen vermehrt abgebaut werden und deren antigenpräsentierende Funktion eingeschränkt wird.

Durch die Ausschüttung verschiedener Zytokine wie etwa TNF-alpha, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8 und IL-10 kommt es zu einer TH2-Zell gewichteten Immunantwort, welche zu einer eingeschränkten antitumoralen Aktivität führt.

Es wird auch vermutet, dass durch die Anwesenheit von IL-10 eine fehlende Expression gewisser Zelloberflächenmarker wie HLA-DR, ICAM-1, CD40 und CD80 hervorgerufen wird, wodurch sich die Zellen der Basaliome der Immunantwort und Erkennung entziehen (37),(38).

7.3 Therapie

Es stehen eine Reihe verschiedener, effektiver Therapieoptionen für das Basalzellkarzinom zur Verfügung. Primär wird versucht kurativ zu agieren und deshalb die chirurgische Totalresektion anzustreben, da Patient*innen dadurch komplett geheilt sind und fast keine Rezidive zu erwarten sind.

Weitere chirurgische Interventionen für niedrig-Risiko Läsionen mit nicht aggressiven histologischen Eigenschaften wie z.B. beim superfiziellen Basaliom des Stammes sind die Elektrodisektion, Kürettage und Kryotherapie. Diese haben jedoch durch die fehlende Möglichkeit der histologischen Kontrolle einen erheblichen Nachteil und das Rezidivrisiko ist somit entsprechend höher.

Auch nicht-chirurgische Therapieoptionen wie Photodynamische Therapie, Radiotherapie und die topische Behandlung mit Imiquimod oder 5-Fluorouracil sind möglich und sind ebenfalls mit einem höheren Rezidivrisiko verbunden.

Diese Alternativen werden je nach Tumorgröße und Lokalisation, histologischem Subtyp, Patient*innenwunsch, möglichen Komplikationen und ästhetischen Gesichtspunkten in Erwägung gezogen.

Die PDT wird bei superfiziellen Basaliomen eingesetzt und zeigt gegenüber anderen Therapieoptionen sehr gute kosmetische Ergebnisse. Die 1-Jahres-Rezidivrate liegt bei etwa 9,3%.

Die Radiotherapie ist eine Alternative bei postoperativen Rückfällen und bei Basaliomen, die nicht komplett resezierbar sind, sollte jedoch aufgrund des karzinogenen Potenzials und dem Risiko sekundärer Malignome im Bestrahlungsareal mit Vorsicht eingesetzt werden. Die Radiotherapie ist für Patient*innen unter 60 Jahren kontraindiziert sowie auch bei immunsupprimierten Patient*innen mit Basalzellnävussyndrom, Xeroderma pigmentosum, Epidermodysplasia verruciformis.

Imiquimod kann ebenfalls bei superfiziellen Basaliomen verwendet werden und wird einmal täglich für 5 Tage die Woche über 6 Wochen lokal aufgetragen und führt in etwa 89,6% zur kompletten Remission.

5-Fluorouracil, das topische Zytostatikum, wird bei multiplen, superfiziellen, multizentrischen Basaliomen, wie etwa beim Basalzellnävussyndrom, eingesetzt. Durch die oft schmerzhaften, inflammatorischen und erosiven Reaktionen dieses lokalen Zytostatikums ist die Compliance der Patient*innen oft der limitierende Faktor (37),(38).

Diskussion

Das Ziel dieser Literaturrecherche war die Auflistung sehr häufiger Hauterkrankungen mit einer Erläuterung der jeweiligen Krankheitsentität inklusive Definition der Hauterkrankung, epidemiologischer Daten, Ätiologie und Pathogenese sowie eine dem neuesten Wissensstand entsprechende Darlegung der Therapiemöglichkeiten mit pharmakologischem Schwerpunkt.

Dabei wurden bewusst noch häufiger vorkommende dermatologische Krankheitsbilder nicht miteinbezogen, wie beispielsweise der einfache Sonnenbrand (Dermatitis solaris), die Urtikaria im Rahmen allergischer Reaktionen und Hautmanifestationen sowie auch jegliche bakterielle und virale Infektionserkrankungen der Haut, weil diese hinsichtlich ihrer Therapie sehr einseitig, beziehungsweise nicht sehr vielfältig und interessant für diese Arbeit sind. Somit wurden Dermatosen mit hohem Bekanntheitsgrad und hoher Relevanz gewählt, für die ein meist breites Arsenal an verschiedenen pharmakologischen Substanzen existiert.

Hinzu kommt, dass diese Hauterkrankungen durch ihr Erscheinungsbild häufig zu einer Stigmatisierung innerhalb der Bevölkerung führen und deshalb oft mit hohem psychischen Leidensdruck einhergehen, was die Wichtigkeit einer adäquaten Therapie unterstreicht.

Literaturverzeichnis

1. Moll I. Unsere dynamische Haut - Aufbau und Funktionen. In: Moll I, editor. Duale Reihe: Dermatologie. 8 ed. Stuttgart: Thieme; 2016. p. 15-27.
2. U. S-H. Akne und akneähnliche Erkrankungen. In: Moll I, editor. Duale Reihe, Dermatologie. 8. ed. Stuttgart: Thieme; 2016. p. 436-43.
3. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules*. 2016;21(8):1063.
4. Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *Jama*. 2004;292(6):726-35.
5. Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW, Zouboulis CC, Gollnick H. Topical retinoids in acne—an evidence-based overview. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2008;6(12):1023-31.
6. Dreno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs*. 2004;64(21):2389-97.
7. Worret WI, Fluhr JW. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2006;4(4):293-300.
8. Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2006;4(10):828-41.
9. Zouboulis C, Bettoli V. Management of severe acne. *British Journal of Dermatology*. 2015;172:27-36.
10. Johnson BA, Nunley JR. Use of systemic agents in the treatment of acne vulgaris. *American family physician*. 2000;62(8):1823-30.
11. Zaba R, Schwartz R, Jarmuda S, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;25(5):501-7.
12. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *The Journal of clinical investigation*. 2004;113(5):651-7.
13. Larsen FS, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2002;22(1):1-24.
14. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(1):116-32.
15. Megna M, Napolitano M, Patrino C, Villani A, Balato A, Monfrecola G, et al. Systemic treatment of adult atopic dermatitis: a review. *Dermatology and therapy*. 2017;7(1):1-23.
16. Berth-Jones J, Graham-Brown R, Marks R, Camp R, English J, Freeman K, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 1997;136(1):76-81.
17. Legat FJ. Stellenwert der Phototherapie in der Behandlung des chronischen Pruritus. *Der Hautarzt*. 2018;69(8):631-40.
18. Lehmann PM. Epidemiologie, Pathogenese, Klinik und Therapie. *Dtsch Arztebl*. 2007;104(24):1741-6.
19. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(6):S15-S26.
20. Reinholz M, Ruzicka T, Steinhoff M, Schaller M, Gieler U, Schöfer H, et al. Pathogenese und Klinik der Rosazea als Schlüssel für eine symptomorientierte Therapie. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2016;14:4-16.
21. Hofmann MA, Lehmann P. Physikalische Methoden zur Behandlung der Rosazea. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2016;14:38-44.
22. Korting H, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;23(8):876-82.

23. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(5):761-70.
24. Schaller M, Schöfer H, Homey B, Gieler U, Lehmann P, Luger T, et al. Aktueller Stand der systemischen Rosazea-Therapie. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2016;14:29-37.
25. Berk T, Scheinfeld N. Seborrheic dermatitis. *Pharmacy and Therapeutics*. 2010;35(6):348.
26. Johnson BA, Nunley JR. Treatment of seborrheic dermatitis. *American Family Physician*. 2000;61(9):2703-10.
27. Coors E, Tsianakas, A. Erythematosquamöse Erkrankungen. In: Moll I, editor. *Duale Reihe, Dermatologie*. 8. Stuttgart: Thieme; 2016. p. 375-83.
28. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(3):645-53.
29. Lebowitz M, Ting P, Koo J. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(suppl 2):ii83-ii6.
30. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J, Cruz D, Ferreira J, et al. Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis. *International journal of endocrinology*. 2012;2012.
31. Roll A, Reich K, Boer A. Use of fumaric acid esters in psoriasis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2007;73(2):133.
32. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A. The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis—the updated knowledge. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2014;31(6):392.
33. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *British journal of pharmacology*. 2010;160(4):810-20.
34. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic keratosis: rationale and management. *Dermatology and therapy*. 2014;4(1):11-31.
35. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(1):S10-S9.
36. Morton C, McKenna K, Rhodes L, Guidelines BAoDT, Subcommittee A, Group tBP. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(6):1245-66.
37. Göppner D, Leverkus M. Basal cell carcinoma: from the molecular understanding of the pathogenesis to targeted therapy of progressive disease. *Journal of skin cancer*. 2011;2011.
38. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Modern pathology*. 2006;19(2):S127-S47.