



# Dermatologie für Fortgeschrittene

- Update 2020

E. Paul Scheidegger, Brugg





# Refresher 2020

## Liste B+: Präparate zur Behandlung von Dermatosen optimal in der Apotheke einsetzen

E. Paul Scheidegger und Mounja Schröder



# *Update 2020*

- **Heuristik**
- **Neurodermitis**
- **Urticaria**
- **Psoriasis**
- **Akne und Rosazea**
- **Weisser Hautkrebs**
- **Schwarzer Hautkrebs**



# Heuristik

## Dermacheck.ch, agfam Kurs Survival Guide

### Derma Survival Guide

So überleben Sie in der Dermatologie

#### Derma Survival Guide

Wann sind Sie ein kompetentes Fachärzt\*innenwissen, um Ihre Patienten\*innen effizient zu behandeln? Oder werden Sie bei Ihren Entscheidungen schnell gefehlt und ungeahnt Konsequenzen haben?



So überleben Sie in der Dermatologie

# Was ist eine Heuristik?

**Daumenregel**

**Einfach**

**Schnell**

**Sparsam**

**Transparent, leicht erlernbar**

**robust**

# 6 heuristische Prinzipien

Erstwhile Veränderungen der Haut sind häufig. Aufgrund der Vielzahl dermatologischer Diagnosen ist es jedoch oft schwierig, eine zufällige Veränderung schnell einzuschätzen. Mit Hilfe dieser 6 heuristischen Prinzipien können Sie auch unklarheiten gefährlich und ungefährlich einschätzen.

Merken, wenn Sie eine zufällige Veränderung der Haut bemerken! Die wichtigste Frage in einer solchen Situation ist die Veränderung der Haut potentiell gefährlich? Dank der heuristischen Prinzipien können auch dermatologische Leser diese Frage auch beantworten. Die nach dem Akzentus praktizierte Heuristik ist nicht anders als eine Checkliste, die sich um Ihre Frage. Sie ermöglicht zu sehen, ob die ungewöhnliche Wunde und wenig Zeit in einer praktischen Aussage zu helfen.



der Dermatologie

## 1. heuristisches Prinzip



Jede einseitige, einseitig auftretende Hautveränderung ist eine Infektion oder ein Tumor – nie zum Beweis des Gegenteils.



Sehen Sie eine auffällige Veränderung der Haut an nur einer Stelle oder auf einer Seite des Körpers?

In der Dermatologie spricht man in diesem Fall von einem **asymmetrischen Befund**: Die Hautveränderung hat keinen Gegenpartler – es zeigt sich also kein symmetrisches Bild der Hautveränderung auf beiden Seiten des Körpers oder Gesichts.

### Notfall



Bei Verdacht auf eine Infektion oder einen Tumor braucht es rasch ein dermatologisches Konsil. Rechtzeitiges Erkennen und Handeln sind elementar.

## 2. heuristisches Prinzip



Jede beidseitige Hautveränderung ist keine Infektion, sondern ein Ekzem oder Angiodem - bis zum Beweis des Gegenteils.



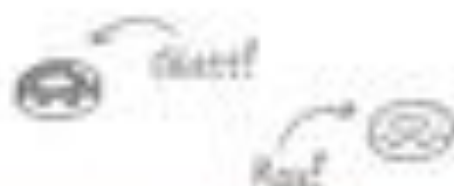
Sehen Sie eine auffällige Veränderung der Haut an **verschiedenen Stellen** oder auf **beiden Seiten** des Körpers?

In der Dermatologie spricht man in diesem Fall von einem **symmetrischen, bilateralen** oder **multiplen** Befund. Die Hautveränderung zeigt sich nicht einzeln, sondern hat einen ähnlich aussehenden Gegenspieler. Beidseitige, symmetrische Veränderungen der Haut sind meistens nicht infektiös.

Suchen Sie bei Hautveränderungen den Gegenspieler - auch wenn die Symmetrie manchmal nicht auf den ersten Blick erkennbar ist.



### 3. heuristisches Prinzip



Ist die Oberfläche der Hautveränderung glatt, handelt es sich um eine tiefer in der Haut liegende Entzündung. Bei einer rauen Oberfläche hingegen ist die Entzündung oberflächlich.



Sehen und spüren Sie bei der Hautveränderung eine **glatte** oder eine **raue Oberfläche**?

In der Dermatologie spricht man bei Hautveränderungen mit einer **glatten Oberfläche** von einer **dermalen**, oft **endogenen** Entzündung. Der Entzündungsherd liegt also unterhalb der obersten Hautschicht und entzweit oftmals aus dem Körper heraus. Behandelt werden solche Erkrankungen meist systemisch - der Wirkstoff wird etwa durch ein Medikament oder eine Injektion im ganzen Körper verteilt.

Bei Hautveränderungen mit einer **rauen Oberfläche** spricht die Dermatologie von einer **oberflächlichen**, meist **exogenen** Entzündung. Der Entzündungsherd ist also auf der Oberfläche der Haut zu finden und entzweit oftmals durch **äußere Reize**. Behandelt werden solche Erkrankungen meist **topisch** - der Wirkstoff wird etwa durch eine Salbe **exakt auf die Hautveränderung** aufgetragen.

## 4. heuristisches Prinzip



Juckt ein Ausschlag, ist er meistens nicht infektiös. Bei einer Infektion zeigt sich meist ein Ausschlag ohne Juckreiz.

ist der Ausschlag von Juckreiz begleitet?

In der Dermatologie spricht man von einem Exanthem **mit Juckreiz**. Dieses ist meist nicht infektiös, sondern häufig ein Ekzem oder eine Neurodermitis. Ein juckendes Exanthem kann für die betroffene Person zwar sehr unangenehm sein, es bedarf aber keiner dringenden Behandlung.

Ein Exanthem **ohne Juckreiz** entsteht hingegen meistens aufgrund einer viralen oder bakteriellen Infektion.

**Merkmale**



Bei Verdacht auf eine Infektion braucht es auch ein dermatologisches Konsil. Rechtzeitiges Erkennen und Handeln sind elementar.

## 5. heuristisches Prinzip



Mundhöhlenhaut betroffen!

Zeigt sich bei einem Ausschlag am Körper zusätzlich ein Ausschlag auf der Mund- oder Rachenschleimhaut, ist der Ausschlag praktisch immer eine Infektion.



Sehen Sie neben einem **Ausschlag** an Körper oder Gesicht auch einen Ausschlag auf der **Mund- oder Rachenschleimhaut**?

In der Dermatologie spricht man von Exanthem in Kombination mit **Enanthem**. Bei praktisch allen Exanthen am Körper oder im Gesicht, die sich zusammen mit einem Enanthem auf der Mund- oder Rachenschleimhaut zeigen, handelt es sich um eine virale oder bakterielle Infektion.

**Merke!**



Bei Verdacht auf eine Infektion braucht es rasch ein dermatologisches Konsil. Rechtzeitiges Erkennen und Handeln sind elementar.

## 6. heuristisches Prinzip



Im Zweifelsfall immer vom Häufigsten ausgehen.



Wie hoch ist die **Wahrscheinlichkeit** eines Spezialfalls bei einer anderen Hautveränderung?

«When you hear hoofs, think of horses, not zebras. Gehen Sie in einer unklaren Situation oder bei ungenügenden Informationen immer zuerst von einem Ekzem aus – denn Ekzeme kommen am häufigsten vor. Ist die Hautveränderung nach fünf Tagen Fucidort-Behandlung nicht weg, können Sie ein Ekzem ausschließen.»

# Symmetrien vs Asymmetrien





Roter Fleck – an vereinzelt Stellen auftretend.



ASYMMETRISCH

Tritt der rote Fleck am Körper *symmetrisch* oder *asymmetrisch* auf?



SYMMETRISCH



Roter Fleck – an vereinzelt Stellen auftretend.



ASYMMETRISCH

Tritt der rote Fleck am Körper *symmetrisch* oder *asymmetrisch* auf?



SYMMETRISCH



Symmetrischer Befall

**Nicht-Infektion**



Asymmetrischer Befall

**Infektion**  
(bakteriell, viral, mykotisch)





Asymmetrischer Befall



**Infektion**

(bakteriell, viral, mykotisch)

Symmetrischer Befall

**Nicht-Infektion**





?





?



## Symmetrie und Asymmetrie erkennen

Asymmetrische Hautveränderungen brauchen Ihre Aufmerksamkeit: Sie sind – bis zum Beweis des Gegenteils – infektiös, das heißt mykotisch, bakteriell oder viral. Einseitige Befunde müssen rasch abgeklärt werden.

Symmetrie bei Hautveränderungen spricht eher für eine nicht infektiöse Reaktion. Die Schwierigkeit: Die Symmetrie ist meist nicht auf den ersten Blick erkennbar.



Asymmetrie



Symmetrie

**Gefahren = asymmetrisch**



**Einseitig = Infektiös!**



Bis zum Beweis  
des Gegenteils ist  
jede  
asymmetrische  
Hautveränderung  
eine Infektion !





# Blickdiagnosen



**Symmetrie muss  
gesucht werden !**

# CAVE – Blickdiagnosen

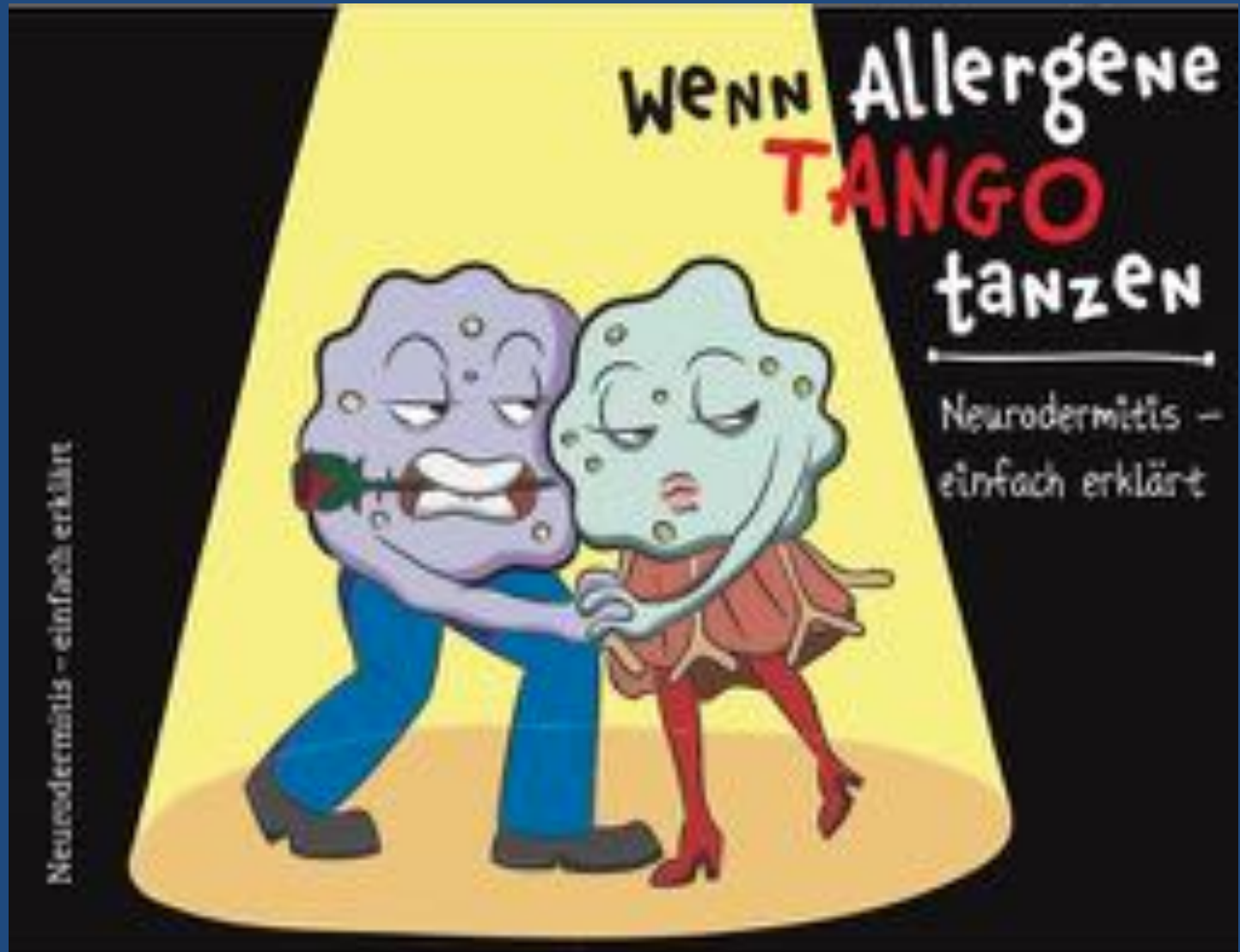


# CAVE – Symmetrie, kein Pilz !



**Symmetrie muss  
gesucht werden !**

# atopische Dermatitis



# **Definition** – viele Begriffe, eine Krankheit?

- **Neurodermitis**
- **Atopische Dermatitis**
- **Atopisches Ekzem**
- **Endogenes Ekzem**

# *Einige Tatsachen....*

*Punktprävalenz – 1-2 %*

*Kumul. Prävalenz – 15%*



# **Definition** – mindestens 3 Kriterien

- **Familienanamnese**
- **Juckreiz**
- **Ekzembild (Verteilung)**
- **> 6 Mte**

# Varianten – die verschiedenen Gesichter der ND





# Varianten – der Klassiker



# Varianten – Pulpitis sicca



UCL

University of Cologne  
Faculty of Dentistry  
Department of Endodontics  
Pulpa, 1.1.2017, 11.11.2017

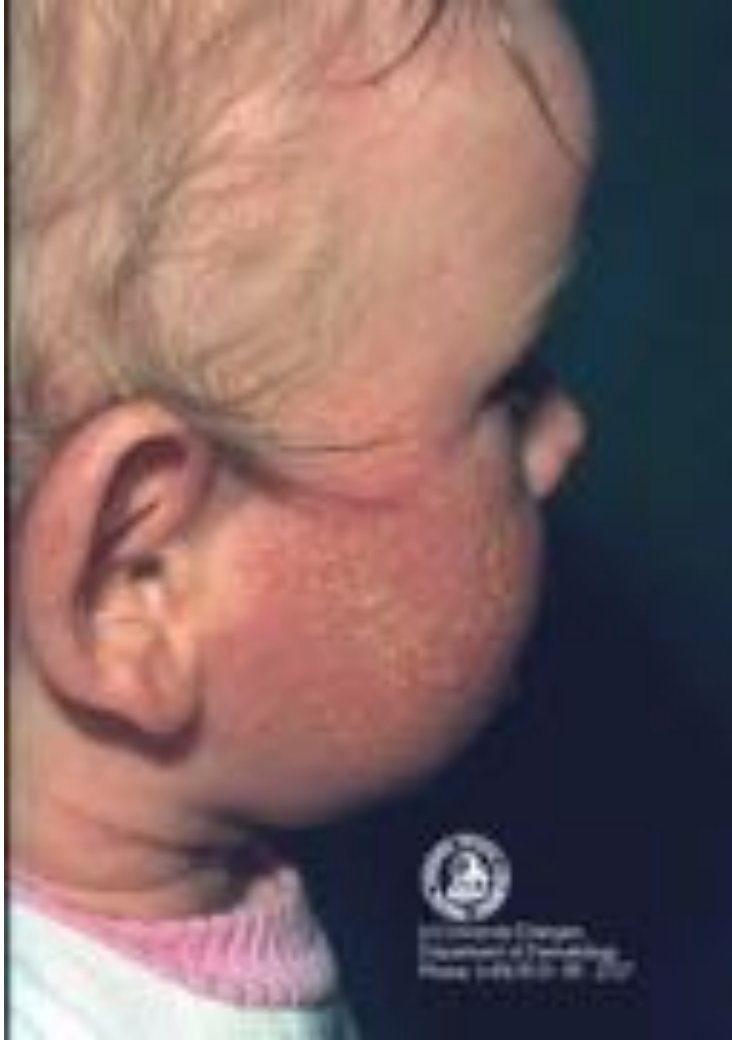
# Varianten – Cheilitis angularis (Perleche)



# Varianten – Rhagaden



# Varianten – Milchschorf

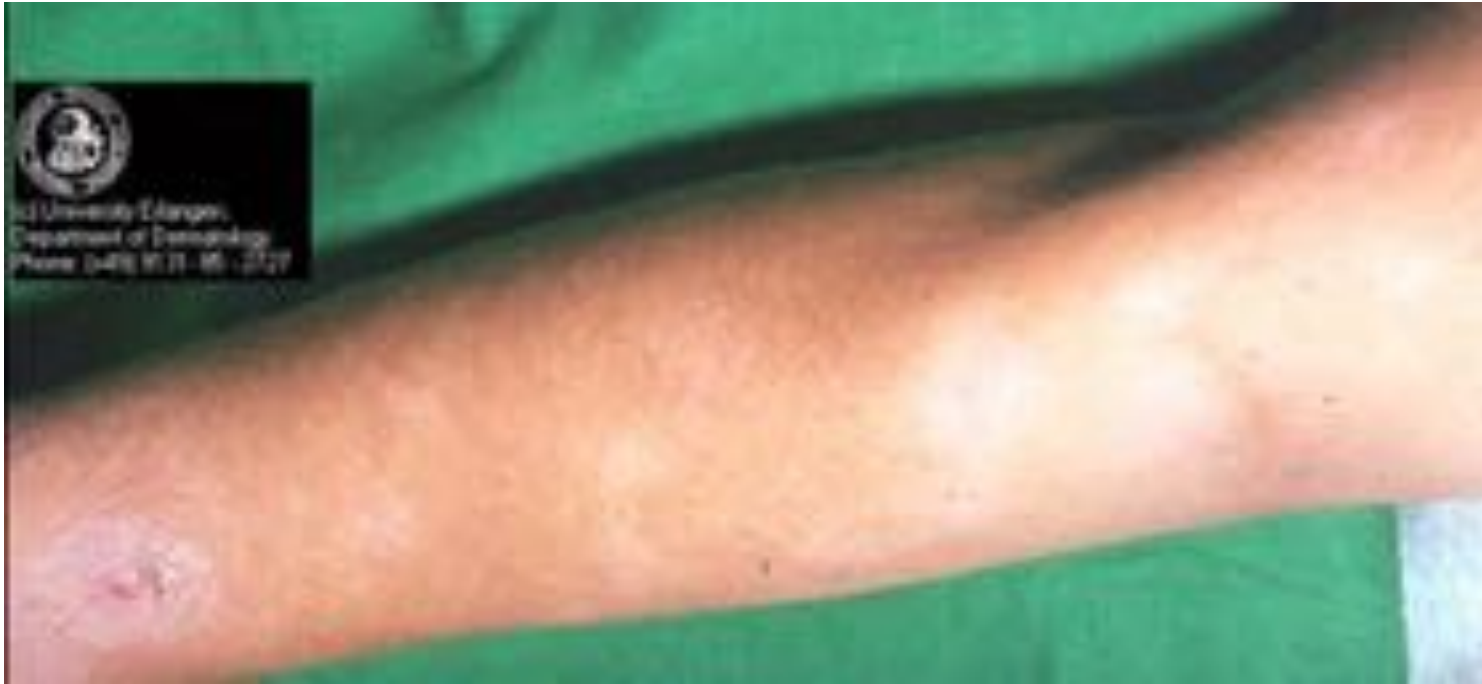


# Varianten – Augenlidekzem (Dennie Morgan)



D. B. Morgan: *A suggestive sign of allergy.* In: *Archives of dermatology and syphilology.* Band 57, Nummer 6, Juni 1948, S. 1050

# Varianten – Pityriasis alba



# Varianten – Keratosis pilaris

## Keratosis pilaris und AD

*Wang et al. Am J Clin Dermatol. 2018;19:733-757*

- Prävalenz der Keratosis pilaris ca. 12%
- Follikuläre Verhornungsstörung ab Kindheit
- Assoziation mit atopischer Diathese und hier oft mit schwerer Ausprägung einer AD
- Nebenkriterium der AD lt. „Eminenz-basierter“ Diagnosekriterien von Hanifin und Rajka
- Assoziation mit Filaggrin-Mutationen, insbesondere R501X und 2282del4
- Nichtallergische (intrinsische) Form der AD nicht mit Keratosis pilaris assoziiert



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111111/>  
Abruf 07.11.2019



# Varianten – Keratosis pilaris

## Keratosis pilaris – andere Assoziationen als AD

Wang et al. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:733-757

- Weitere Assoziationen:
  - Hoher BMI mit Hyperinsulinämie und Insulinresistenz
  - Transient in Schwangerschaft
  - Hereditäre Syndrome
- Medikamente(-ngruppen) als Auslöser:
  - Ciclosporin
  - B-Raf-Inhibitoren
  - Tyrosinkinase-Inhibitoren



<https://www.rnbs.uk/2018/07/07/keratosis-pilaris/>  
Abgerufen am 07.11.2019

# Varianten – Keratosis pilaris

## Keratosis pilaris: Fazit für die Praxis

*Wang et al. Am J Clin Dermatol. 2018;19:733-757*

Keratosis pilaris keineswegs ausschließlich mit Atopie assoziiert, an DD und medikamentöse Auslöser denken!

**Therapie:** Pflegende oder keratolytische Externa z.B. mit Zusatz von:

- Harnstoff (5–20%), Cave: Harnstoff in höheren Konzentrationen!
- Salicylsäure (2–3%)
- Kochsalz (5–10%), ggf. auch in Kombinationen
- Tretinoin in hoher Verdünnung (0,005%), Cave: Kann bei AD irritieren!

# Varianten – dyshidrotisches Ekzem



# Varianten – atopic winter feet



**DD** – stimmt meine Diagnose ?



**DD** – stimmt meine Diagnose ?



**DD** – stimmt meine Diagnose ?



# Mein Tipp für die Praxis

## Symmetrie und Asymmetrie erkennen

Asymmetrische Hautveränderungen brauchen Ihre Aufmerksamkeit: Sie sind – bis zum Beweis des Gegenteils – infektiös, das heißt mykotisch, bakteriell oder viral. Einseitige Befunde müssen rasch abgeklärt werden.

Symmetrie bei Hautveränderungen spricht eher für eine nicht infektiöse Reaktion. Die Schwierigkeit: Die Symmetrie ist meist nicht auf den ersten Blick erkennbar.



Asymmetrie



Symmetrie



**DD** – Symmetrie muss gesucht werden



# DD – Juckreiz ist nicht immer Neurodermitis



*Es juckt .....*



# Differential-Diagnose

Ekzem

→ ~~X~~ratzen

***Schuppt es ?***

***Ist es rau ? Ist es glatt ?***



***Beides juckt !***  
***Urticaria***

***Ekzem***

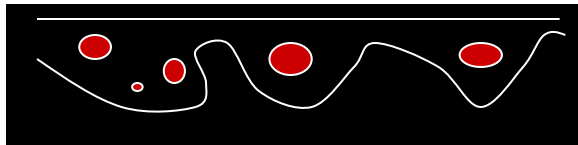
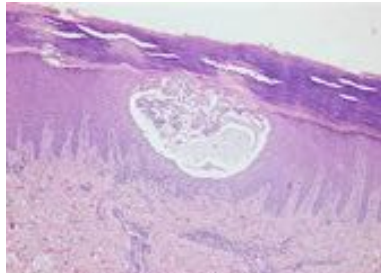
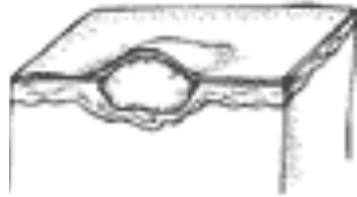


# Mein Tipp für die Praxis

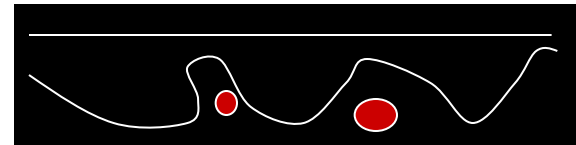
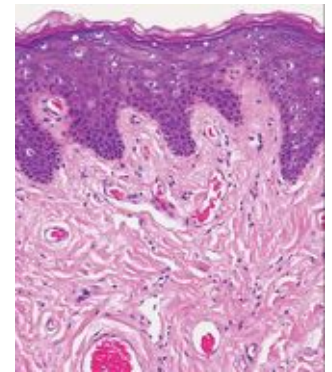
*Ekzeme sind meist rau*  
*Angioödeme glatt*



# „rau versus glatt“



# epidermal vs subkutan

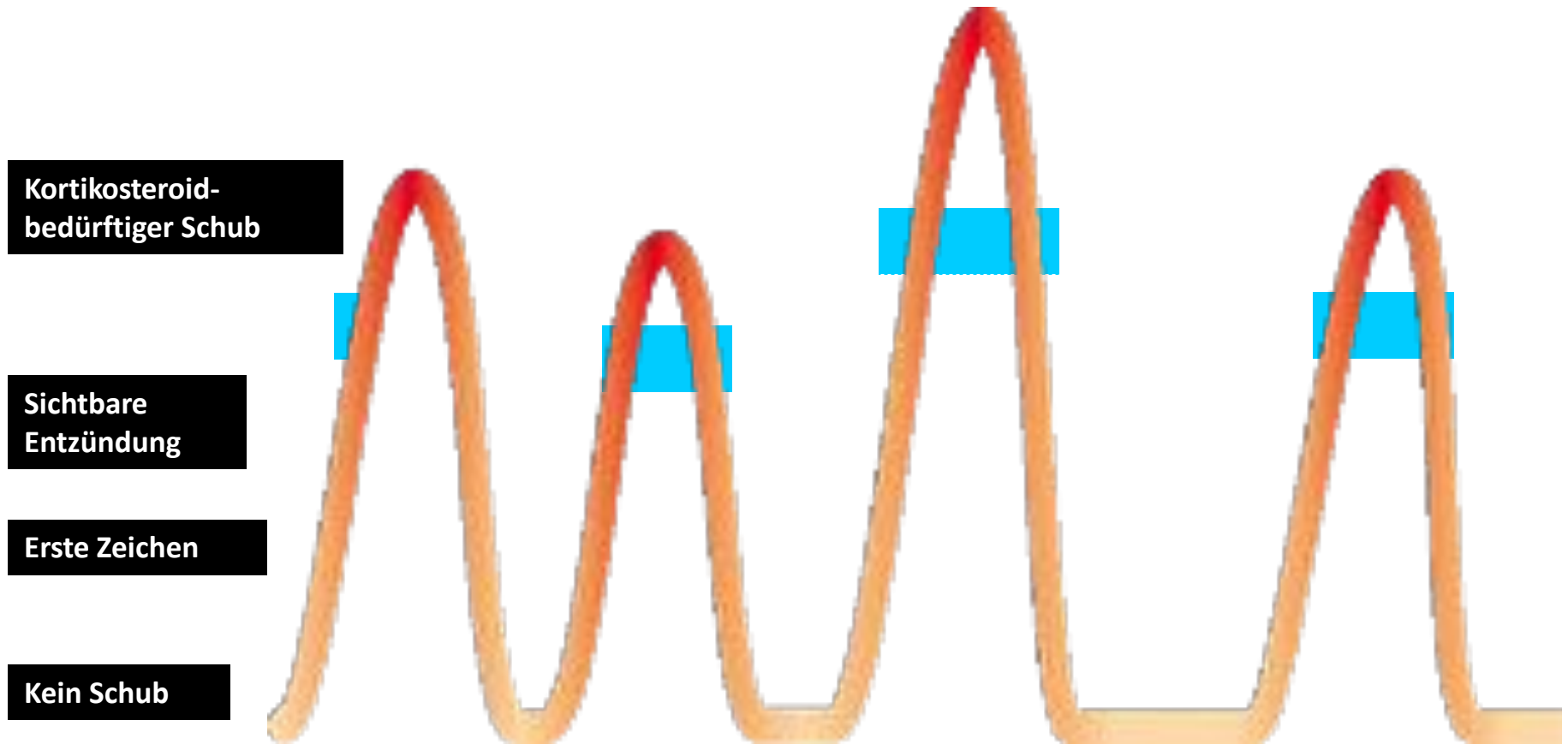




# Verlauf – stadiengerechte Behandlung

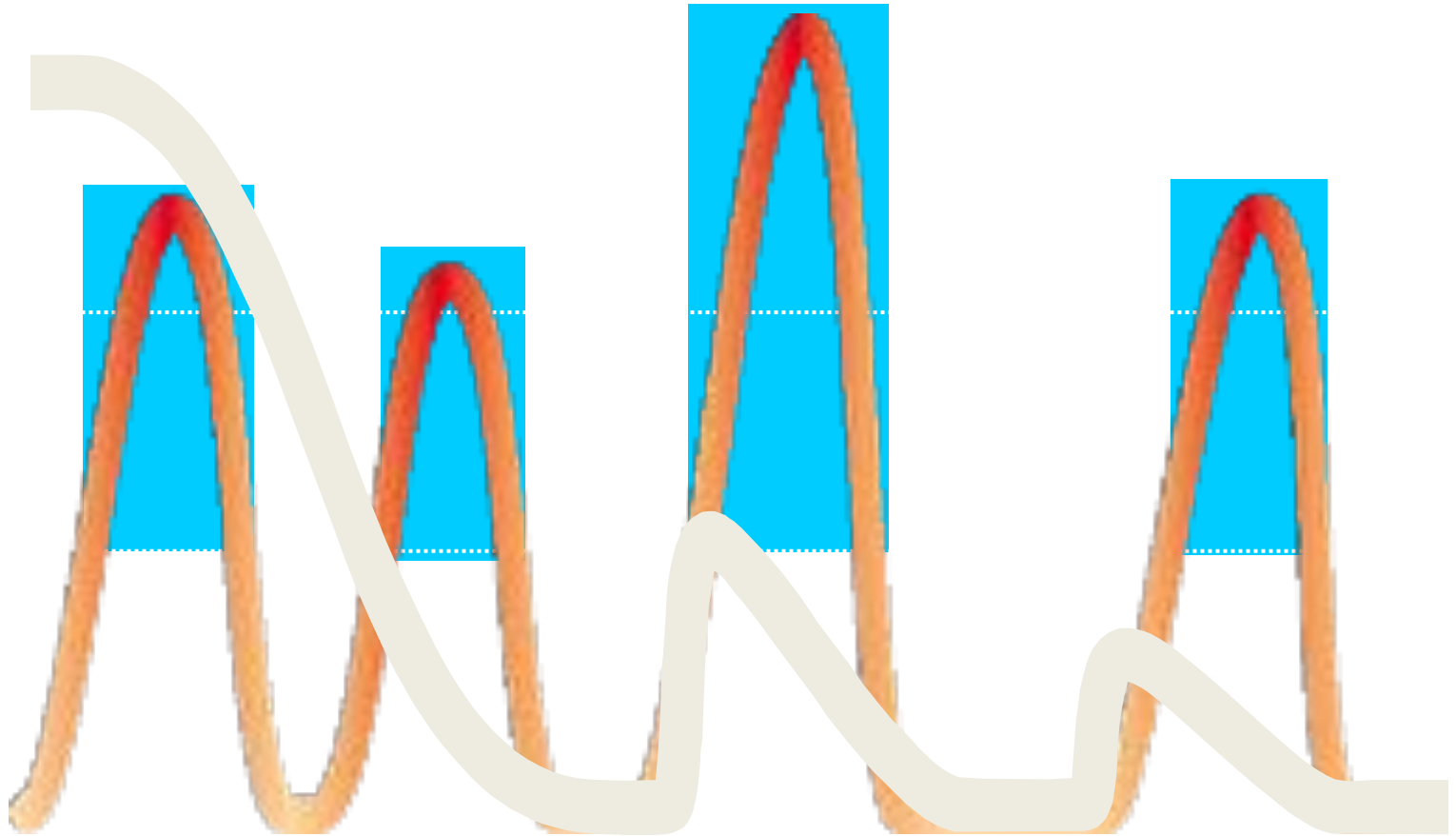


# Therapie – Ziel klar definieren !



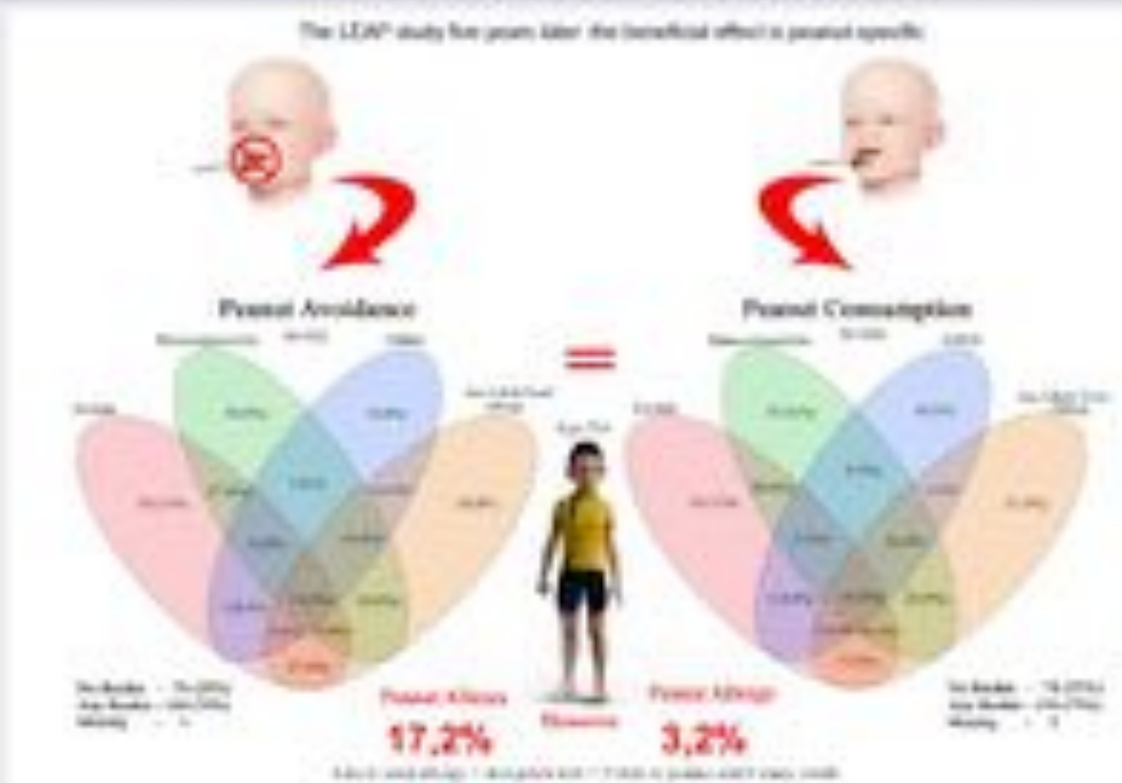
**Control but no cure !!**

# Therapie – Verlängerung des Intervalls, Abfangen der Schübe



# Prävention 2019

Der frühe Konsum von Erdnüssen schützt vor Erdnussallergie, nicht jedoch vor der Entwicklung von weiteren atopischen Erkrankungen  
*du Toit et al, J Allergy Clin Immunol 2018;141:1343-53*



# Prävention 2018

## Update Leitlinie zur atopischen Dermatitis: Neu aufgenommene Empfehlungen

*Werfel et al., J Dtsch Dermatol Ges. 2016; 14:92-106*

### Impfen:

- Explizite Empfehlung, Kinder und Erwachsene auch mit AD nach STIKO-Empfehlungen regulär zu impfen
- Nur bei akuter Exazerbation Empfehlung zum Verschieben der Impfung bis zur Stabilisierung des Hautbefundes empfohlen

### Berufsberatung:

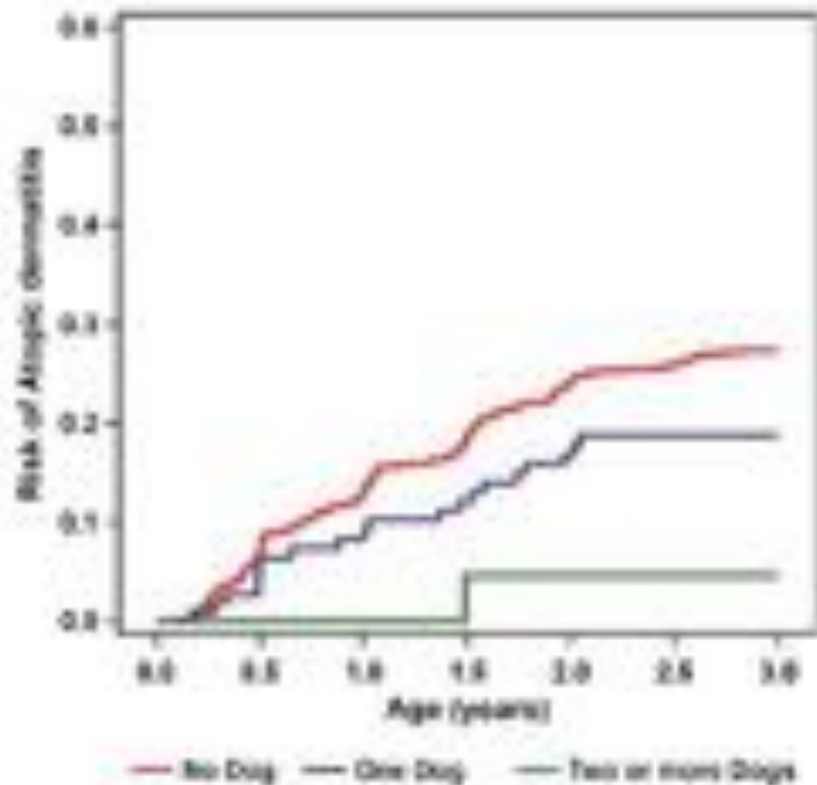
- Bei Handekzemen in der Anamnese bei AD im Jugendalter wird von Feuchtberufen abgeraten.
- Ansonsten: Kein grundsätzliches Abraten von Feuchtberufen bei AD Anamnese

# Prävention 2018

## Bestätigt: Hundehaltung reduziert das Risiko der Entwicklung einer atopischen Dermatitis!

*Thorsteinsdottir et al., Allergy 2016 (im Druck)*

- Entwicklung einer AD signifikant erniedrigt, wenn bei Geburt ein Hund im Haushalt gehalten wurde (adjustiertes Risiko 0,46 bzw. 0,58)
- Dosisabhängige Risikoreduktion mit steigender Zahl von Hunden in der Familie



# Mikrobiom – Verlängerung des Intervalls, Abfangen der Schübe

## Staphylokokken bei AD: State of the Art

### Praktische Beispiele für topische antiseptische Therapien :

- Chlorhexidin, rezeptiert z.B. 1%ig in Basiscreme DAC (**Cave:** Chlorhexidin induziert selten schwere Kontaktallergien);
- Octenidinlösung oder -gel
- Silberhaltige Externa oder Textilien

# Das „falsches Mikrobiom“ ins Lots bringen?

**Improvement of AD by**

400 mg 200 mg  
Casp. Nat. und Lactobacilli  
1 EL, 1 Liter (Wasser) / Woche

Nahrung Myrin  
(Kasumipolysaccharid)

Amulchinas

© 2010, 2011, 2012  
www.amulchinas.com

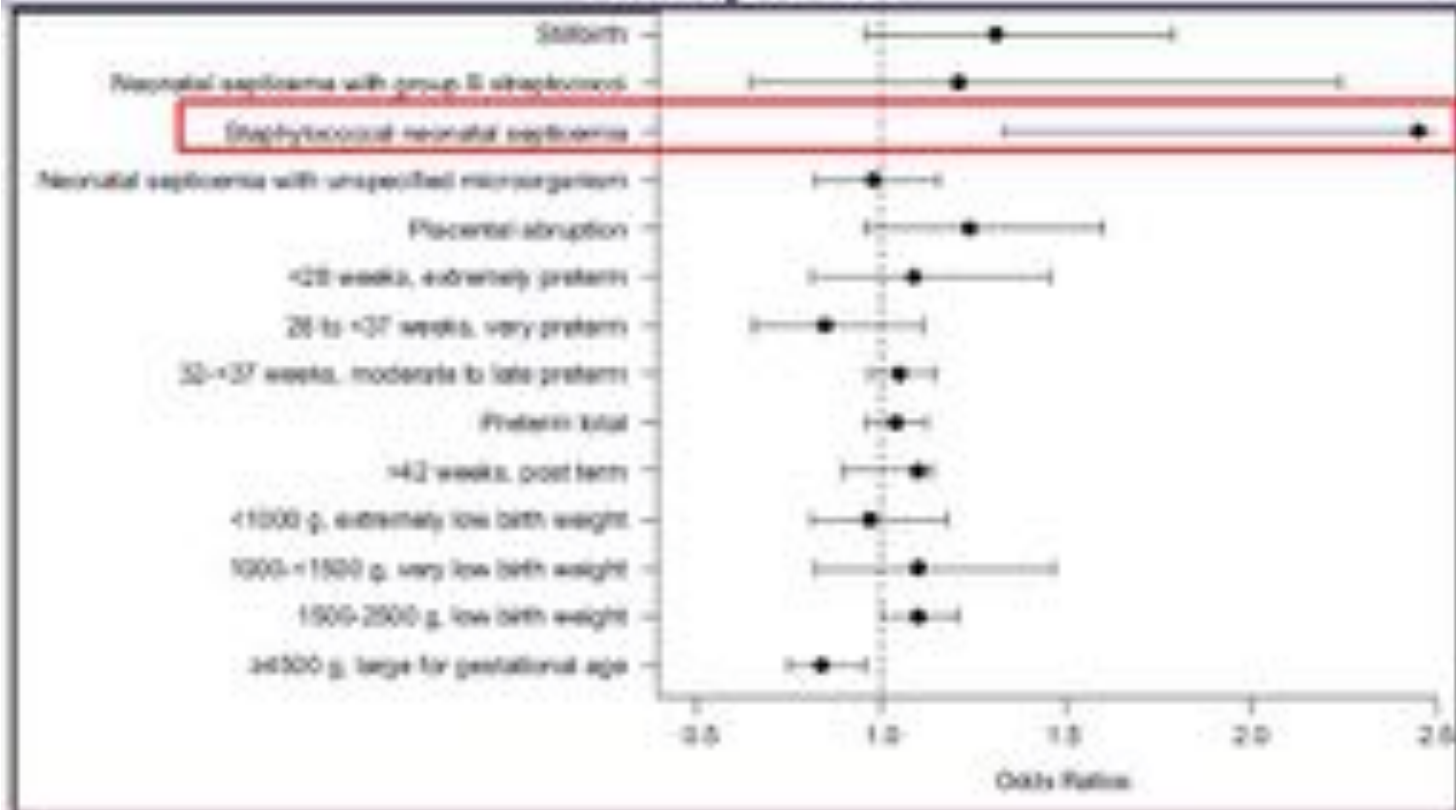




# Prävention – Verlängerung des Intervalls, Abfangen der Schübe 2019

## AD in der Schwangerschaft: Assoziierte Probleme bei Mutter und Kind

Hamann et al, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, 2018 Sep 22. doi: 10.1111/jdv.15256



# Prävention – Verlängerung des Intervalls, Abfangen der Schübe 2019

## Fazit für Klinik und Praxis

- Leitliniengruppe ETFAD: Chlorhexidin, Octenidin, Kaliumpermanganat und Natriumhypochlorid bei Schwangerschaft und Stillzeit unbedenklich
- Triclosan aufgrund möglicher neurotoxischer Effekte auf den Fötus in der Schwangerschaft nicht empfohlen (ETFAD/EDF Positionspapier 2019 in Vorbereitung)

# Prävention – cave H1 Blocker

## Fazit für Klinik und Praxis

- Unklar, ob Antihistaminikagabe kausal oder Surrogatparameter für schwere AD
- Cave: Veränderte Schlafqualitäten bei längerem Einsatz bei Kindern durch sedierende Antihistaminika der 1. Generation
- AWMF-S2k-Leitlinie AD warnt vor längerer Anwendung von sedierenden H1-Rezeptor Blockern bei Kindern (z. B. Doxylamin, Diphenhydramin, Dimenhydrinat, Promethazin)

# Was ist neu 2018

**Nicht verwechseln: Histamin 1 und Histamin 4 Rezeptor Antagonisten!**

## Wesentliche Änderungen in Leitlinie zur AD 2016:

- Antihistaminika (H1R Blocker) nicht mehr regelhaft empfohlen
- Warnung vor längerem Einsatz von sedierenden Antihistaminika bei Kindern

# Zukunft – neue H1-4 Blocker

## State of the Art: Histamin und seine 4 Rezeptoren

**H1R Allergie**

- Loratadin
- Cetirizin
- Pitolisant
- Itrabesant

**H3R Narkolepsie**



**H2R Refluxkrankheit**

- Cimetidin
- Ranitidin
- ZPL389

**H4R Juckreiz und Entzündung**

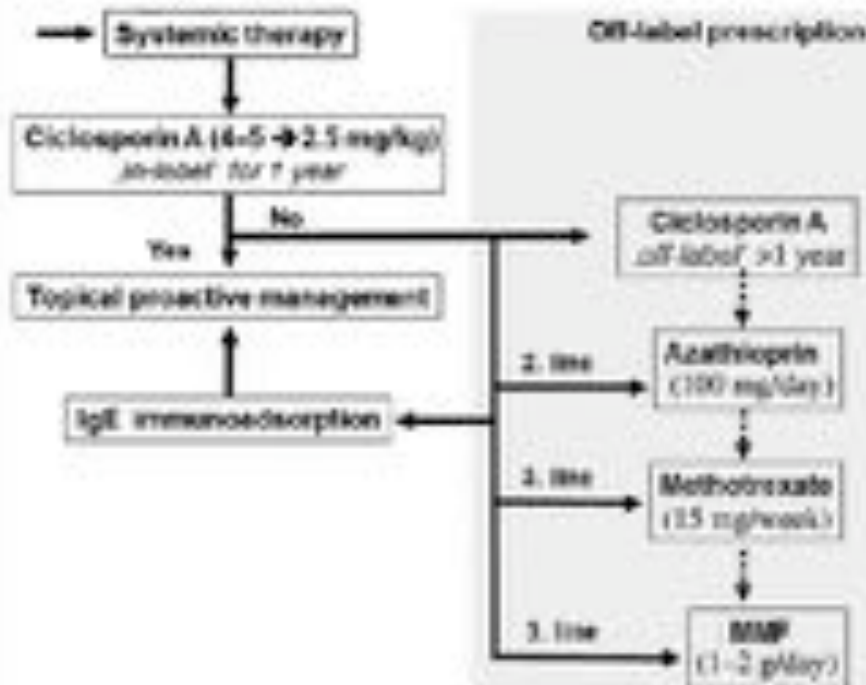
# Therapie 2018

Neurodermitis: Monoklonaler Antikörper  
Dupilumab bessert Entzündung und Juckreiz  
deutlich – bei wenigen Nebenwirkungen

anti-IL-4

## Algorithmus zur Verordnung von Systemtherapeutika bei atopischer Dermatitis

*Bieber und Straeter, Allergy 2015;70:6-11*



# Was ist neu 2019

## Die neue EDF-Leitlinie zur AD

Wollenberg et al, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657-82

Wollenberg et al, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:850-78



International Association of Dermatologists (IAD)

Association of Dermatology Clinicians (ADC)

Country	Member
Austria	Österreichischer Dermatologischer Verein (ÖDVG)
Belgium	Belgische Vereniging van Dermatologen (BVD)
Denmark	Danske Dermatologiske Selskab (DDS)
France	Association Française de Dermatologie (AFD)
Germany	Deutscher Dermatologischer Verein (DDV)
Greece	Hellenic Association of Dermatologists (HAD)
Italy	Associazione Italiana Dermatologica (AID)
Japan	Japanese Association of Dermatologists (JAD)
Netherlands	Nederlandse Vereniging van Dermatologen (NVD)
Poland	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD)
Portugal	Associação Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (APD)
Spain	Asociación Española de Dermatología y Venereología (AEDV)
Sweden	Svenska Dermatologiska Sällskapet (SDS)
Switzerland	Schweizerische Dermatologische Gesellschaft (SDG)
United Kingdom	British Association of Dermatologists (BAD)
USA	American Academy of Dermatology (AAD)

**SEVERE:**  
SCORAD >50 / or  
persistent eczema

Hospitalization, systemic immuno-suppression: short courses of oral glucocorticosteroids, cyclosporin A, methotrexate, azathioprin, mycophenolate mofetil, PUVA\*, Apremilast\*, Dupilumab\*

**MODERATE:** SCORAD  
25-50 / or recurrent  
eczema

Proactive therapy: with topical tacrolimus or class II or class II topical glucocorticosteroids, wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy

**MILD:** SCORAD <25 /  
or transient eczema

Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors, antiseptic net: silver, silver coated textiles\*

**BASELINE**

Basic Therapy

Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

# Therapie 2019

Neurodermitis: Monoklonaler Antikörper  
Dupilumab bessert Entzündung und Juckreiz  
deutlich – bei wenigen Nebenwirkungen

anti-IL-4

## Fazit für Klinik und Praxis Systemtherapeutika bei chronischer, moderater bzw. schwerer AD

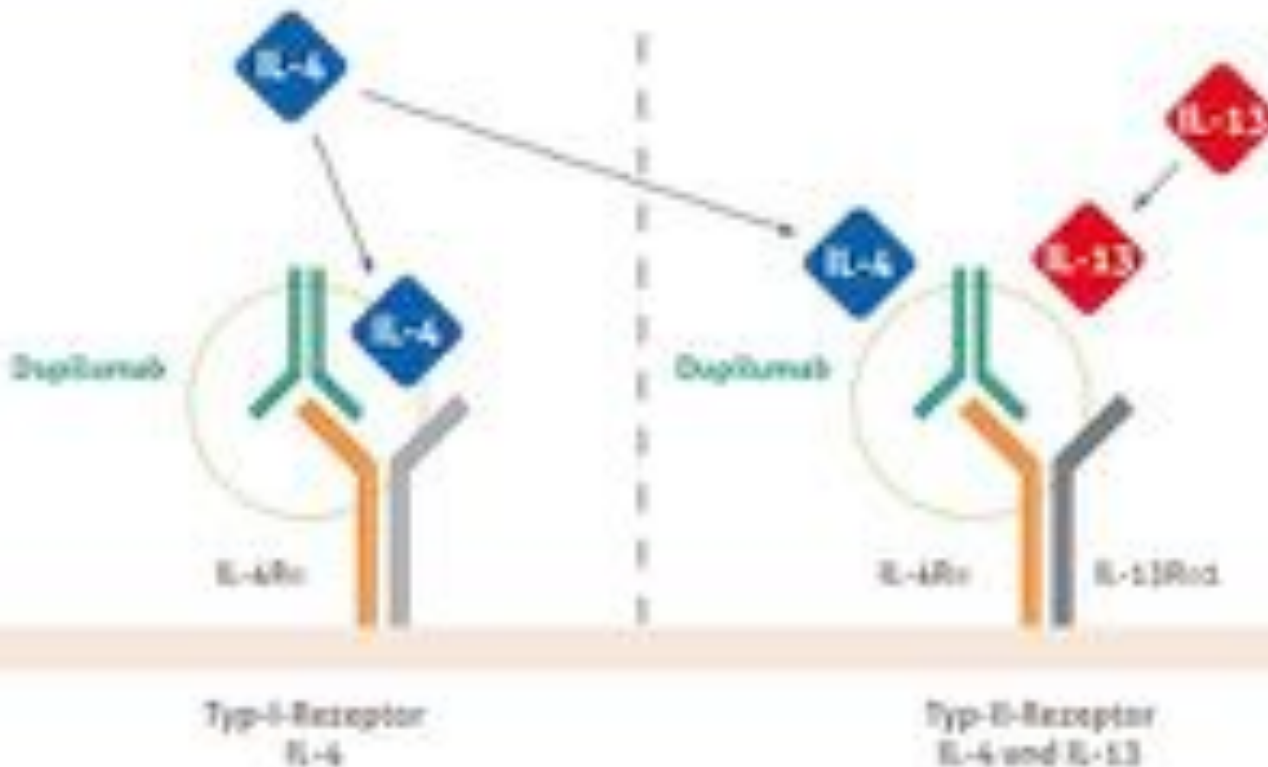
- Wirkstoffe mit zugelassener Indikation:  
**Dupilumab, Ciclosporin** (individuelle Abwägung von Wirksamkeit, Verträglichkeit/Arzneimittelsicherheit; ökonomischen Aspekten?)
- Wirkstoffe **ohne** zugelassene Indikation (Off Label):  
**Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolatmofetil** (individuelle Abwägung von Wirksamkeit, Verträglichkeit/Arzneimittelsicherheit; ökonomischen Aspekten?)
- **Keine** Indikation (> 3 Wochen): Systemische **Glukokortikosteroide**



# Was ist neu 2019

## Dupilumab – ein neues Systemtherapeutikum bei AD

Werfel et al, Hautarzt 2018; 69:217-24



# Was ist neu 2020

## Dupilumab – Was gibt es Neues?

*Heratizadeh und Werfel. Allergologie. 2019;42:258-265*

### Indikationserweiterungen für Dupilumab 2019:

- Zulassung mittelschwere - schwere AD bei **jugendlichen Patienten ab 12 Jahren**, „die für eine systemische Therapie in Betracht kommen“
- Zulassung als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen > 12 J. mit **schwerem Asthma** mit Typ-2-Inflammation (Eosinophilie und/oder erhöhtes FeNO)
- Dupilumab als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit **schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)**, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

# Was ist neu 2018

Neurodermitis: Monoklonaler Antikörper  
Dupilumab bessert Entzündung und Juckreiz  
deutlich – bei wenigen Nebenwirkungen

anti-IL-4

The image is a promotional graphic for Dupixent. On the left, a human silhouette is shown with red spots on the torso and legs, representing skin conditions. In the center, a large black box contains the price '\$37,000' in white text. To the right, a white box of Dupixent (dupilumab) injection is shown, with a yellow label indicating '200mg/300µl'. The background is a dark blue gradient. The NBC logo is visible in the bottom right corner.

# Dupilumab 2019

## Impfantworten auf Tetanustoxoid und auf Meningokokkenpolysaccharid unter Dupilumab *Blauvelt et al, J Am Acad Dermatol 2018 (epub)*

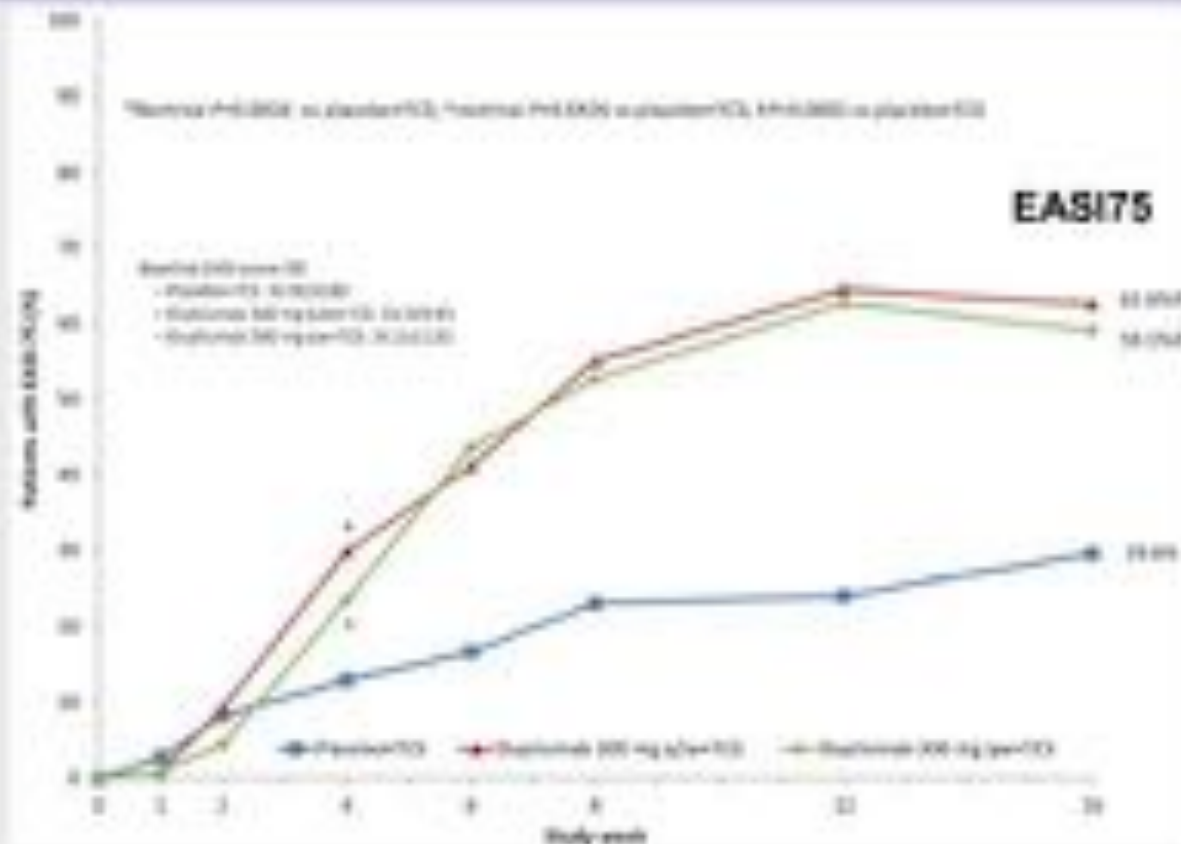
### Graphical Abstract



# Dupilumab 2019

Dupilumab wirkt auch bei Patienten, bei denen  
Ciclosporin nicht (mehr) wirksam oder  
kontraindiziert ist („CAFE-Studie“)

De Bruin-Weller et al, Br J Dermatol 2018;178:1083-101



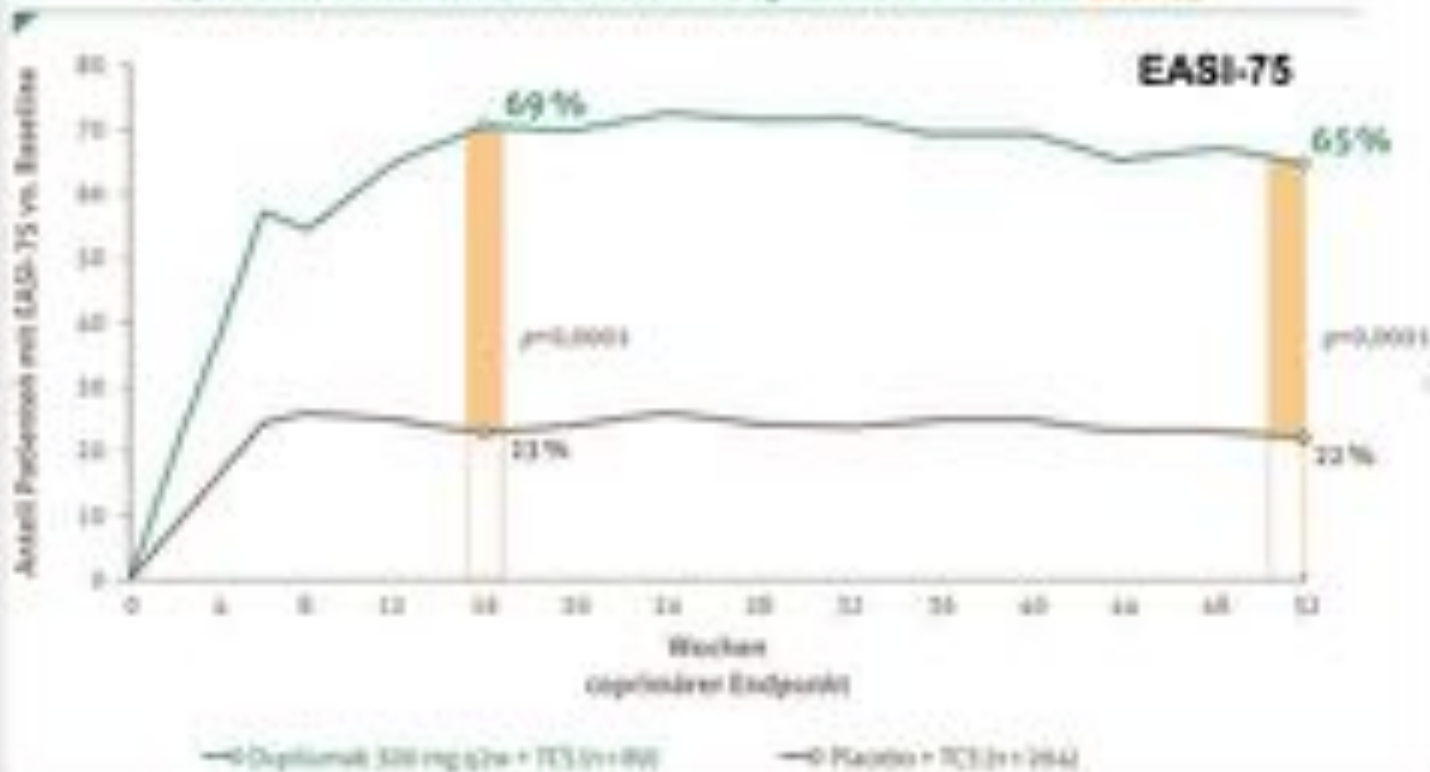
# Dupilumab 2019

## Anhaltende Wirkung der Ekzemreduktion unter Dupilumab über 1 Jahr

Werfel et al, Hautarzt 2018;69:217-24

modifiziert nach Blauvelt et al, Lancet 2017;389:2287-303

69% aller Patienten erreichten mit Dupilumab mindestens EASI-75



# Dupilumab 2019

## Konjunktivitis unter Dupilumab

Wollenberg et al, *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1778-80

- Pathomechanismus der Konjunktivitis bislang nicht gut verstanden
- Keine typische Manifestation einer atopischen/ allergischen Konjunktivitis
- Keine Konjunktivitis bei Patienten mit allergischem Asthma bronchiale in Studien mit Dupilumab

- Hyperämie, Teleangiektasien
- Limbale Akzentuierung
- Tränenflüssigkeit



# Dupilumab 2020

## Management der Konjunktivitis unter Dupilumab

Wohlrab et al. *Hautarzt* 2019; ;70:64-67

- Anfeuchten der Augenregion („künstliche Tränen“, Lidrandhygiene)
- Kurzfristiger Einsatz (4-6 Wochen) topischer Kortiko-steroidoide (z. B. Fluorometholon-haltige Augentropfen) nach Ausschluss infektiöser Ursachen in Kooperation mit einem Augenarzt
- Ggf. Ciclosporin-haltige Augentropfen (Off-label)



# SS 2020

## Therapie der AD in der Schwangerschaft und Stillzeit: Ein europäisches Positionspapier

Vestergaard et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:1644-1659

Positionspapier der europäischen Leitliniengruppe ETFAD zum Einsatz von Therapeutika bei AD in Schwangerschaft und Stillzeit

### Mögliche Externa in Schwangerschaft und Stillzeit:

- Basistherapeutika
- topische Kortikosteroide
- topisches Tacrolimus
- Antiseptika: Chlorhexidin, Octenidin, Natriumhypochlorid

Triclosan aufgrund möglicher neurotoxischer Effekte auf den Fötus in der Schwangerschaft **nicht** empfohlen

# SS 2020

## Therapie der AD in der Schwangerschaft und Stillzeit: Ein europäisches Positionspapier

Vestergaard et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:1644-1659

### UV-Therapie

- möglich, jedoch Vorsicht:
- Reduktion von Folsäure mit konsekutivem Risiko der Erhöhung von Neuralrohrdefekten in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft durch UV-Therapie möglich
- Empfehlung, in dieser Phase Folsäurespiegel zu kontrollieren bzw. Folsäure zu supplementieren (siehe auch AWMF-Leitlinie Psoriasis)

### Systemtherapeutika (nach gründlicher Abwägung)

- Systemische Kortikosteroide
- Ciclosporin
- Azathioprin (nur in ausgewählten Fällen)

# Urticaria

Urticaria einfach erklärt – demnächst bei uns  
als Patienten Information



## Urtikaria – Was ist das?

Wollen Sie schon einmal Brenn-  
nesseln berühren? Dann kennen  
Sie die rötlich-entzündeten, stark  
juckenden Entzündungen, welche  
dadurch entstehen. Sogar Ihre Haut  
kann ohne Brennnesseln plötzlich  
rot sein. Ist das Urtikaria. Die Haut  
krankheit trägt auch den Namen  
**Quaddelrötter** oder **Quaddelneurose**.  
Diese rötliche Entzündung  
kann Sie bekommen.



# Definition der Urtikaria

**Exanthem, bestehend aus  
(flüchtigen) Quaddeln**

**Angioödem**

**Pruritus + bis +++**

**Abheilung**

**ohne Narben**

**ohne Pigmentverschiebung**

**ohne Kratzspuren**



# Definition der Urtikaria

## Urticaria / Quincke-Oedem

Urticaria  
(Oberflächlich dermal)



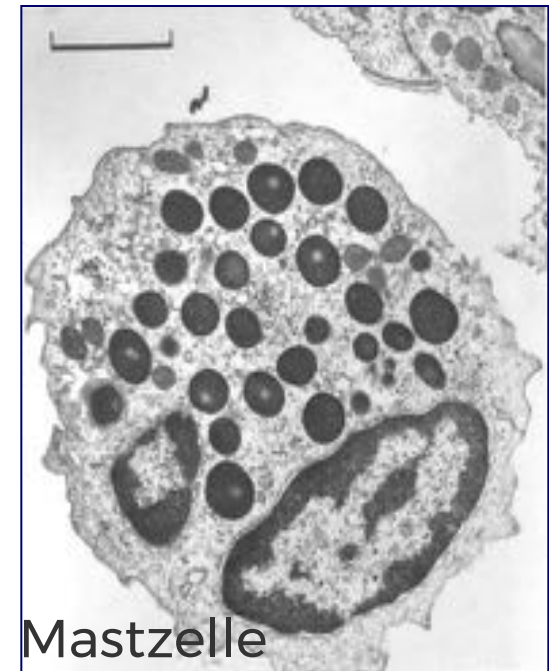
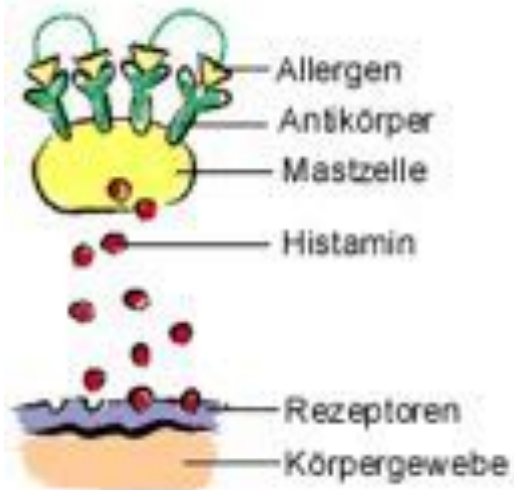
Angioödem  
(Tief dermal / subkutan)



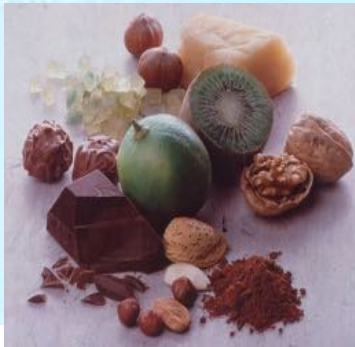
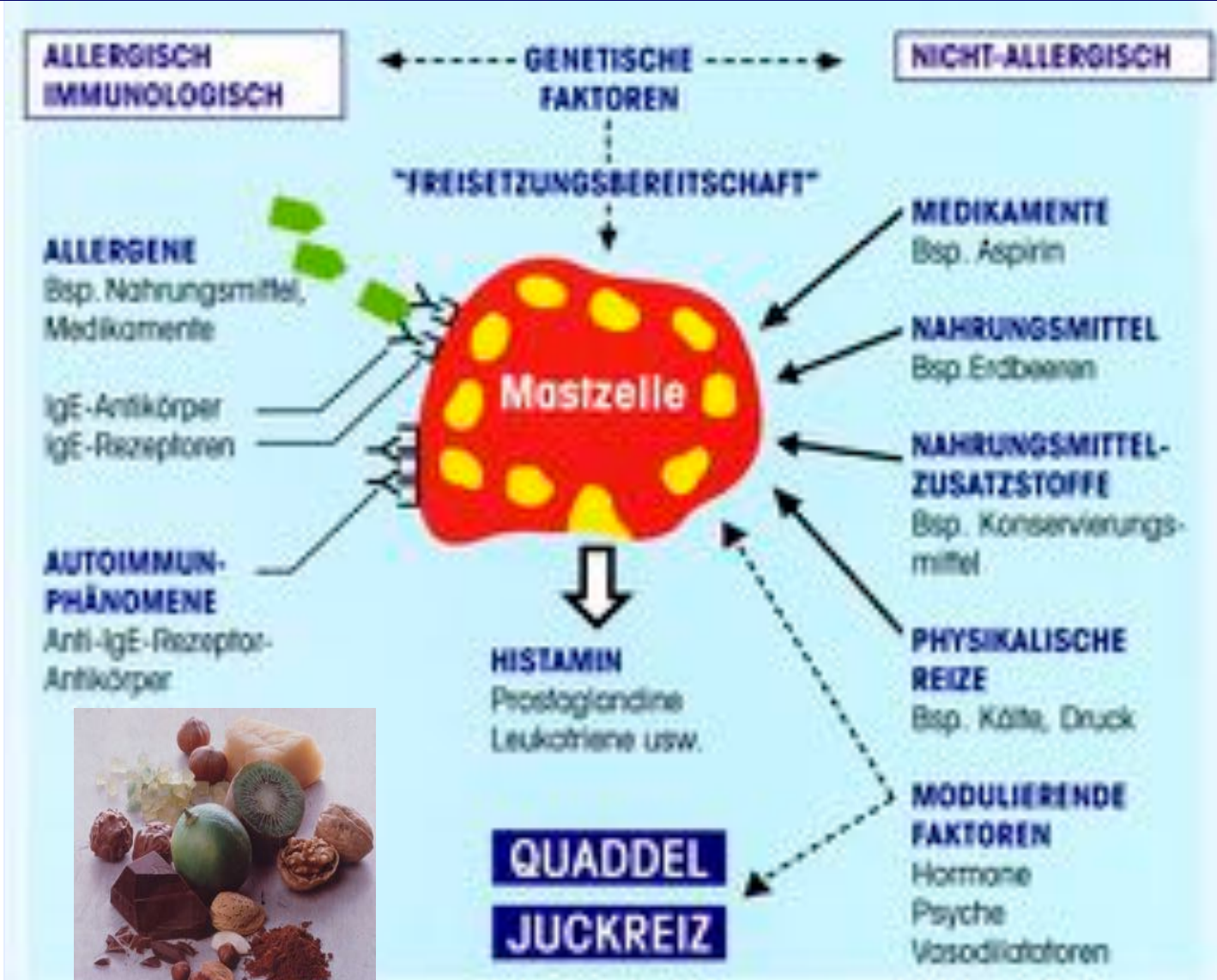
# Ursache der "Quaddel"



## Histamin



# Trigger der Urticaria



FOTOGRAF



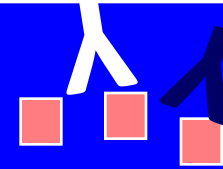
# Urtikaria – Ursachen



vasculitisch

5%

autoimmun



physikalisch 35%

Pseudo allergisch



Infekt-getriggert

idiopathisch





# DD – Urtikaria

## Urtikaria

Quaddel

Keine Schuppung



## Pruritus



## Ekzem

Erythem

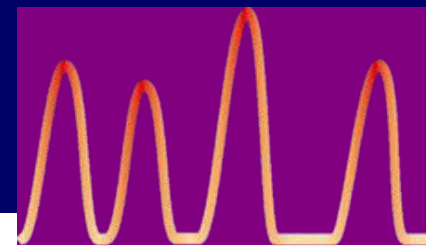
Schuppung



# DD – Urtikaria

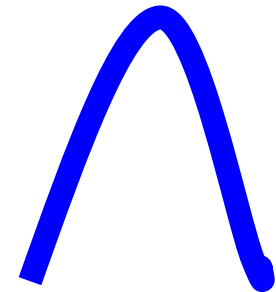
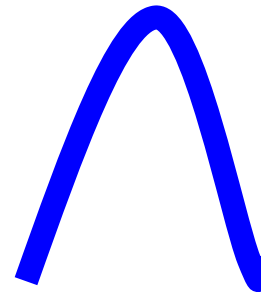
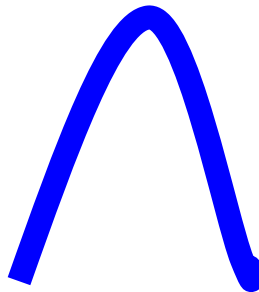


# Klinische Einteilung



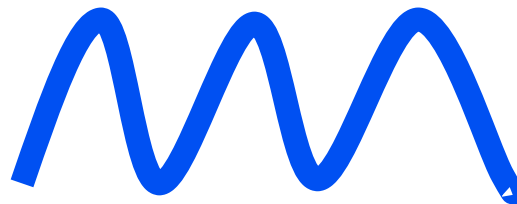
**Akute Urticaria**

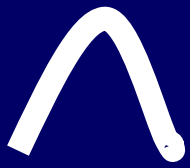
**einmalig, 1-2 Tage lang**



**Chronische Urticaria**

**> 6 Wochen, z.T. täglich**





# Akute Urticaria



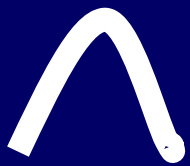
Häufig: mind. 1 Episode im Leben  
bei 15 - 25 % der Bevölkerung

Patienten vermuten in > 60% Nahrung

Akut einmalig in < 1% IgE-vermittelt

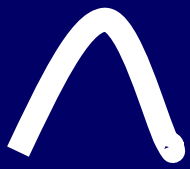
Akut rezidivierend, Medikamente, Infektassoziiert





# Akute Urticaria





# Therapie: Akute Urtikaria



## Symptomatische Therapie

Antihistaminika

cave „rebound“  
über einige Tage  
dosieren



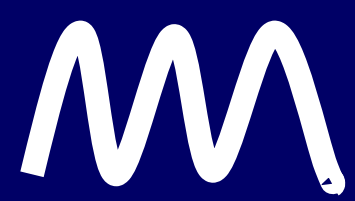
## Abgabe eines Notfall-Set

2 Tbl. Prednison  
à 50mg

2 Tbl. Semprex

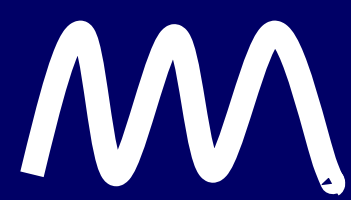


Glukokortikosteroide



# Urticaria factitia

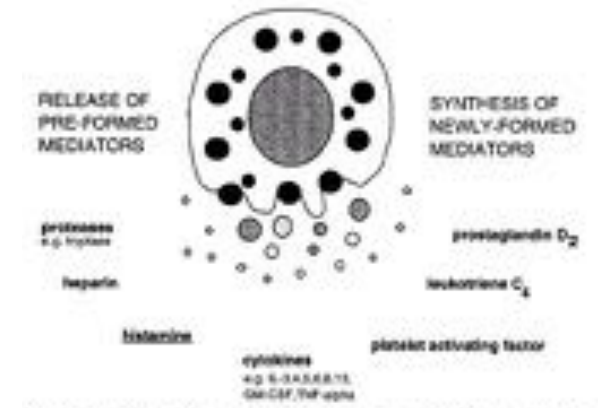




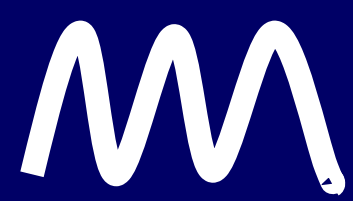
# Urticaria factitia



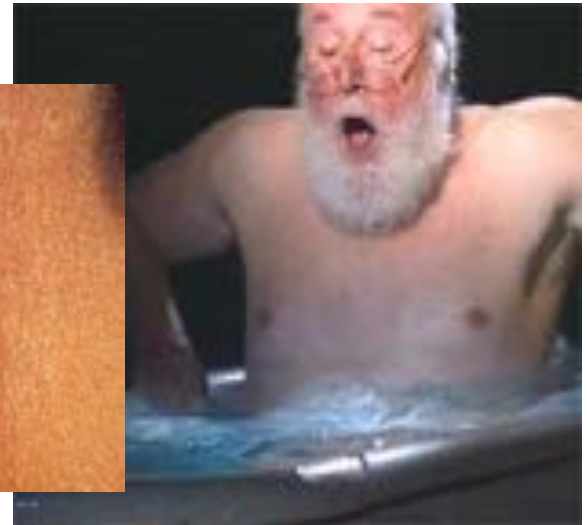
- Ursache unbekannt
- junges Erwachsenenalter, ♀:♂ = 2:1
- flüchtige Quaddeln (<30 Min)
- artifizielle Verteilung und Konfiguration
- Histamin als fast einziger Mediator
- gutes Ansprechen auf H1-und H2-Blocker



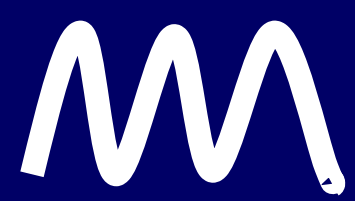




# Cholinerge Urticaria

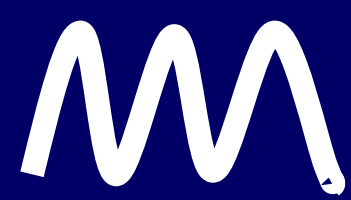


Fieber, Sport, Arbeit, emotionelle Erregung, Gewürze, Alkohol



# Angioödem

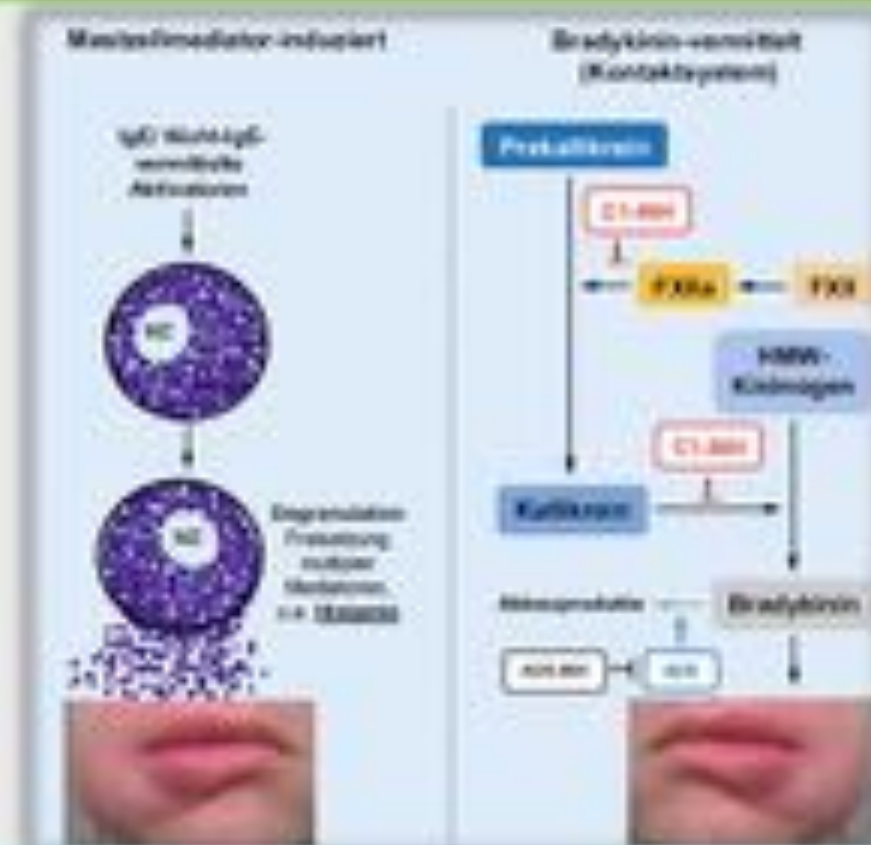


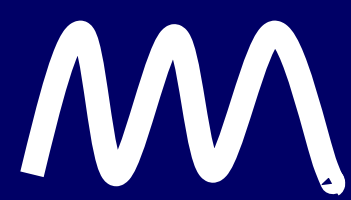


# Angioödem

## Angioödeme beachten

Buffgier et al., Hautarzt 2019; 70: 84-91

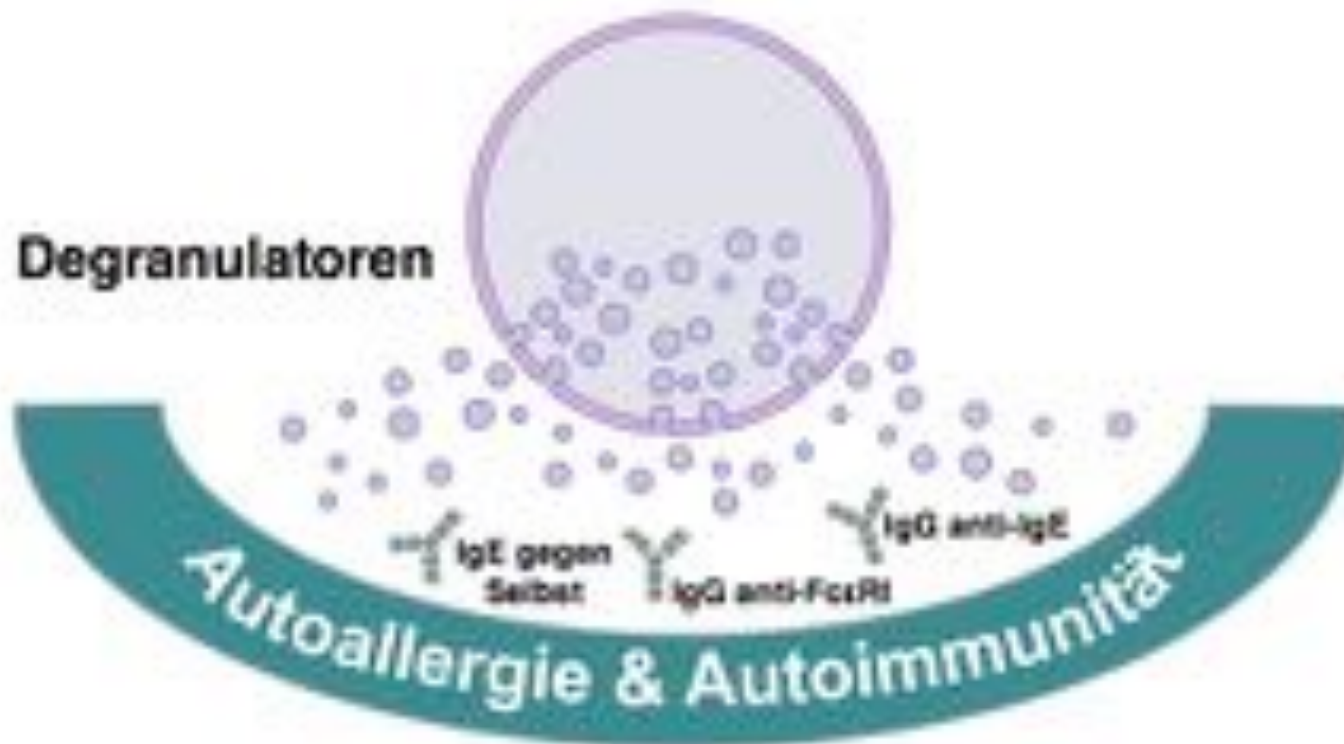


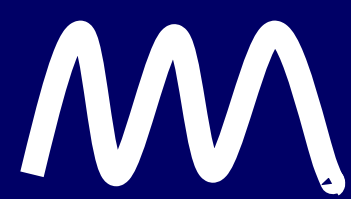


# Chronische Urticaria

## Pathogenese der chronischen spontanen Urtikaria

Maurer et al., *Ärztliches Journal Dermatologie* 2016; 2: 20-22

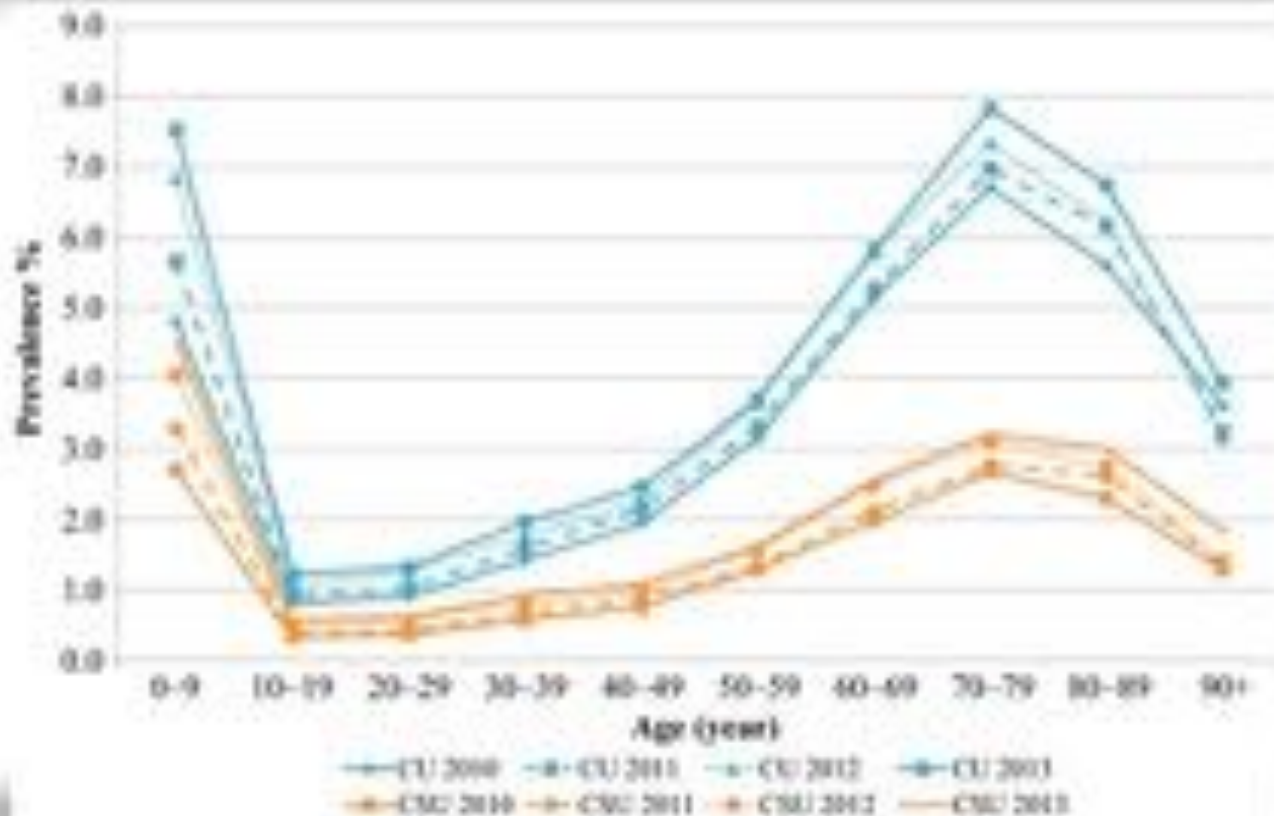


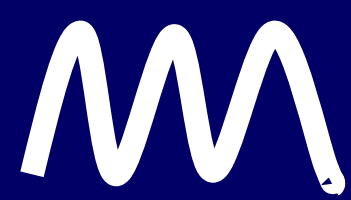


# Chronische Urticaria

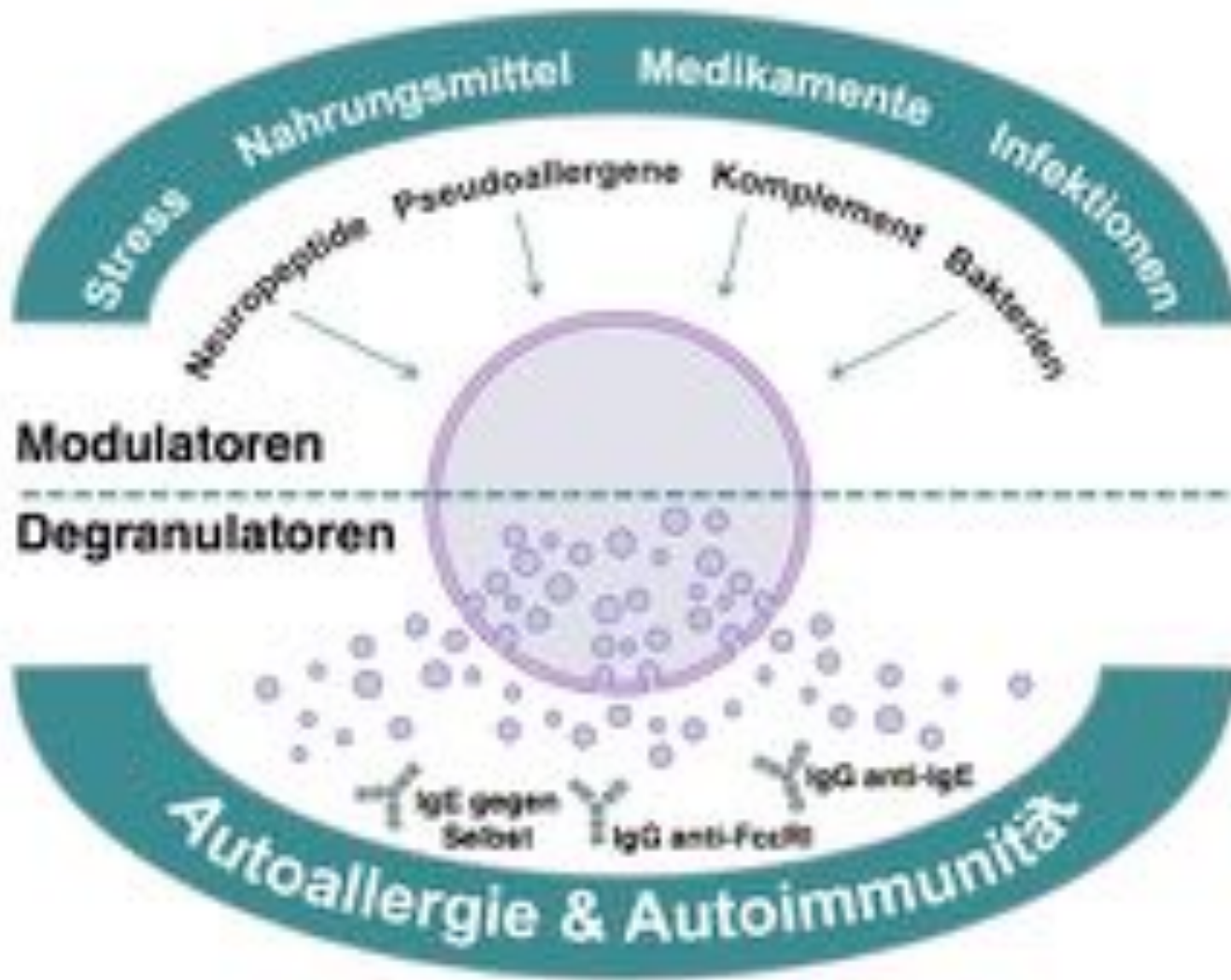
## Chronische Urtikaria im Alter?

Kim et al., J. Dermatol. 2018; 45: 10-16





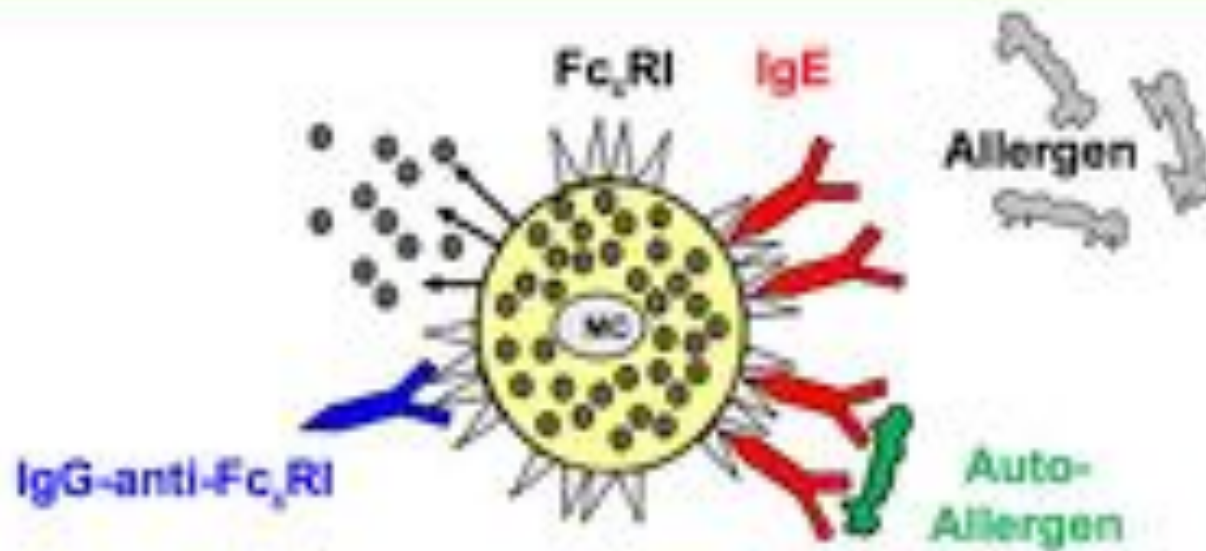
# Chronische Urticaria



# Was ist neu 2018

## CSU = Autoimmun!

Kolchir et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139; 1772-1781.



Autoimmun  
Typ IIb

Autoimmun  
Typ I

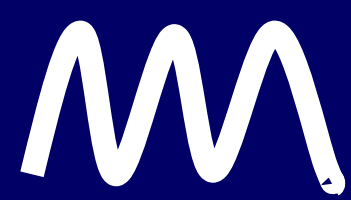
# Was ist neu 2018

## Autoimmunerkrankungen sind bei CSU Patienten häufig

Allergy 2017; 72; 1440-1460 & Autoimmun. Rev. 2017







## Fazit für Klinik und Praxis

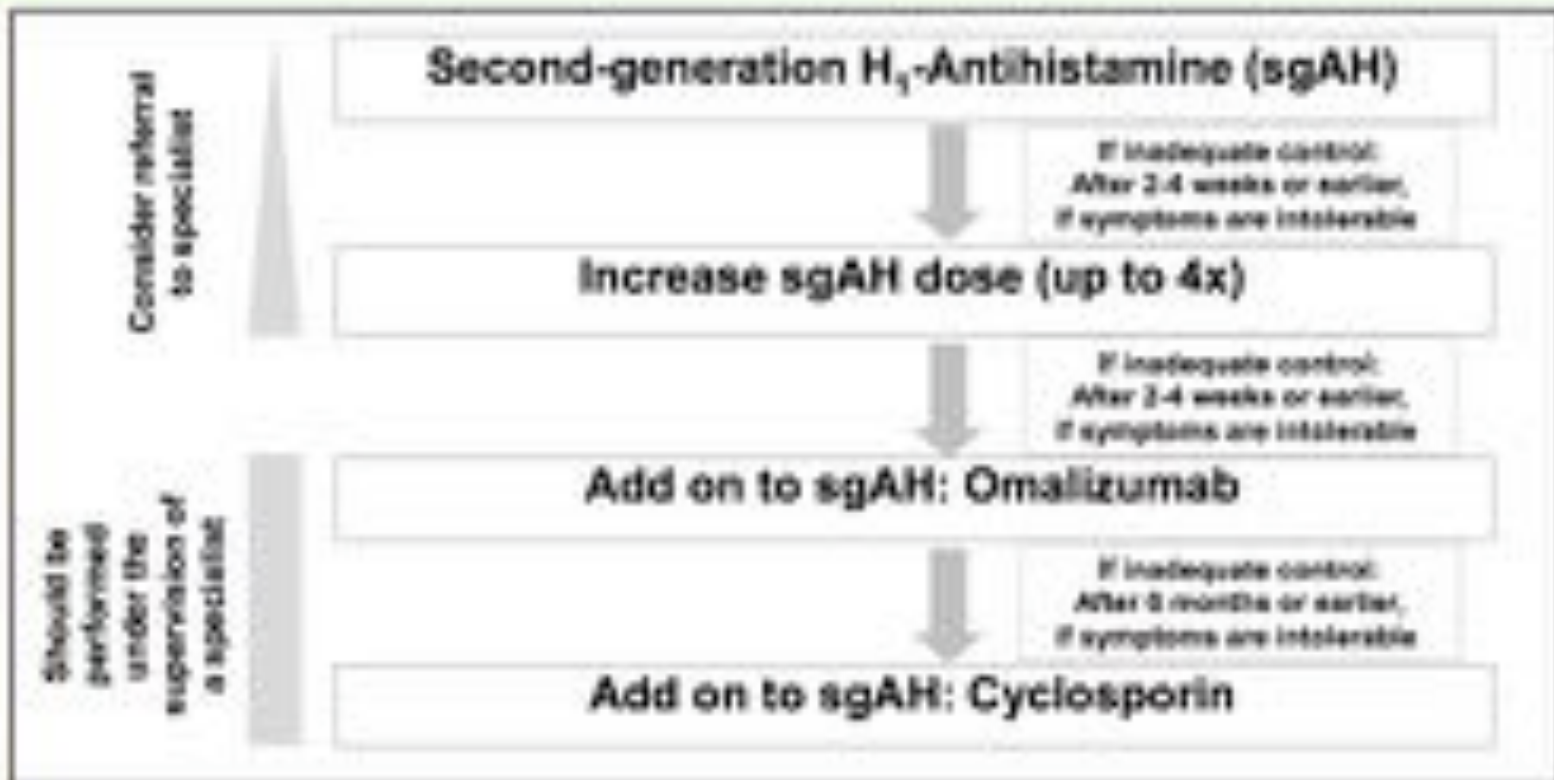
---

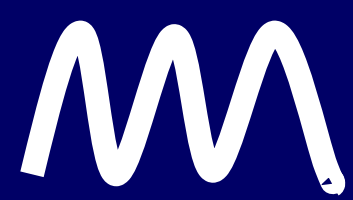
- Chronische Urtikaria als Autoimmunerkrankung erklären
- „Sie sind allergisch gegen sich selbst.“

# Was ist neu 2018/ 19

## Leitlinien-Therapie

Zuberbier et al., Allergy 2018: in press





**Hochdosis Antihistaminika**  
**Notfallset**

# Was ist neu 2018/ 19

## Fazit für Klinik und Praxis

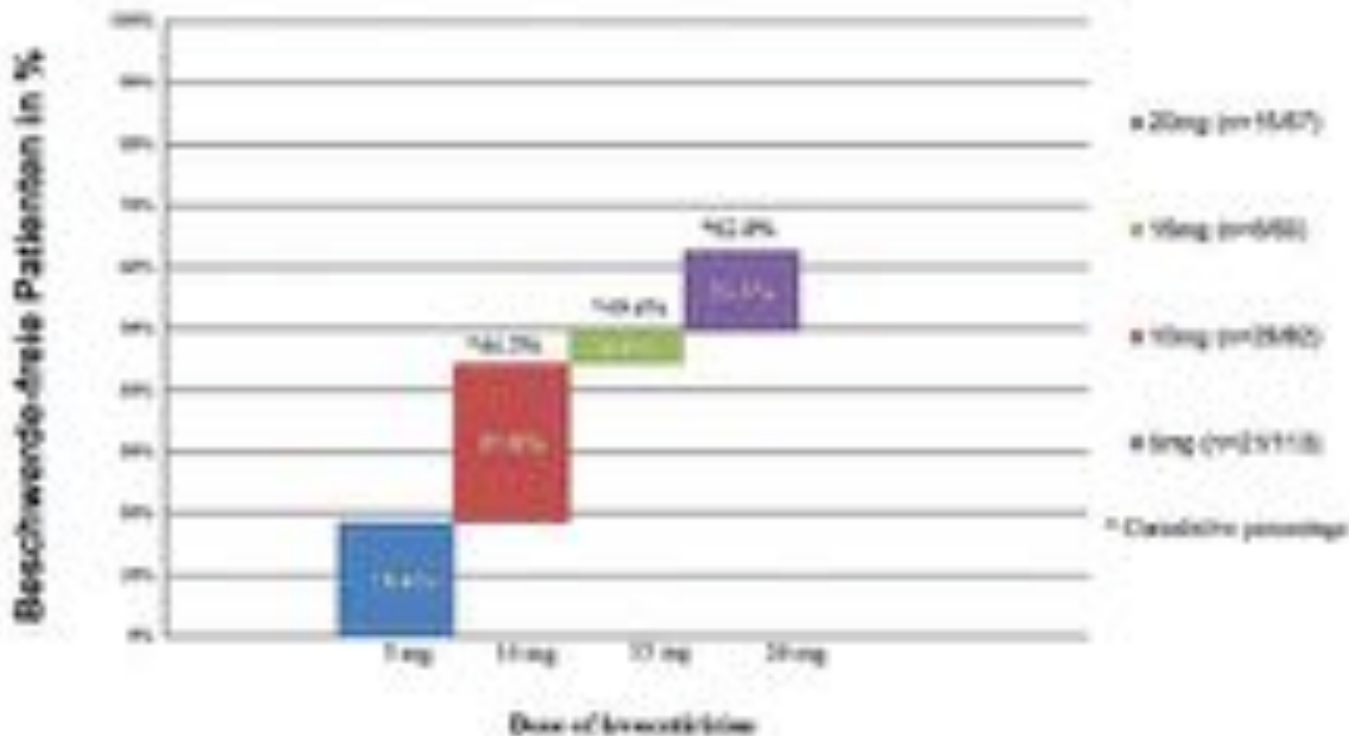
---

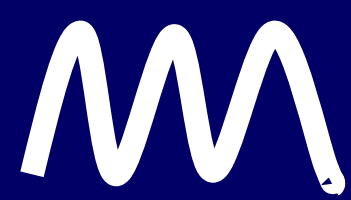
- Antihistaminikum 2 – 0 – 2
- Langsam reduzieren wenn Urtikaria kontrolliert.

# Was ist neu 2018

## Antihistaminika höher dosieren

Sharma et al., J. Dermatol. Treat. 2017; 28: 539-543





# Therapie: chron. Urtikaria

**Zyrtec**<sup>®</sup>  
Wirkstoff: Cetirizinhydrochlorid  
**ANTIALLERGIKUM**

**AERIUS**  
desloratadine



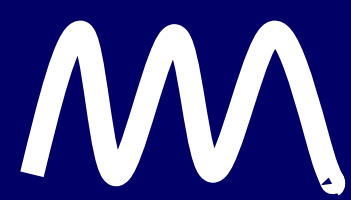
## Steroide:

kurzfristig und intermittierend zur Unterdrückung der Aktivitätsspitzen

langfristig kontraindiziert!

bei Typ-III-Immunreaktion immer erforderlich



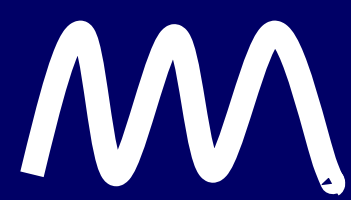


# Therapie: chron. Urtikaria

kein Alkohol

ACE-Hemmer, Aspirin und NSAR lösen oft Schübe aus



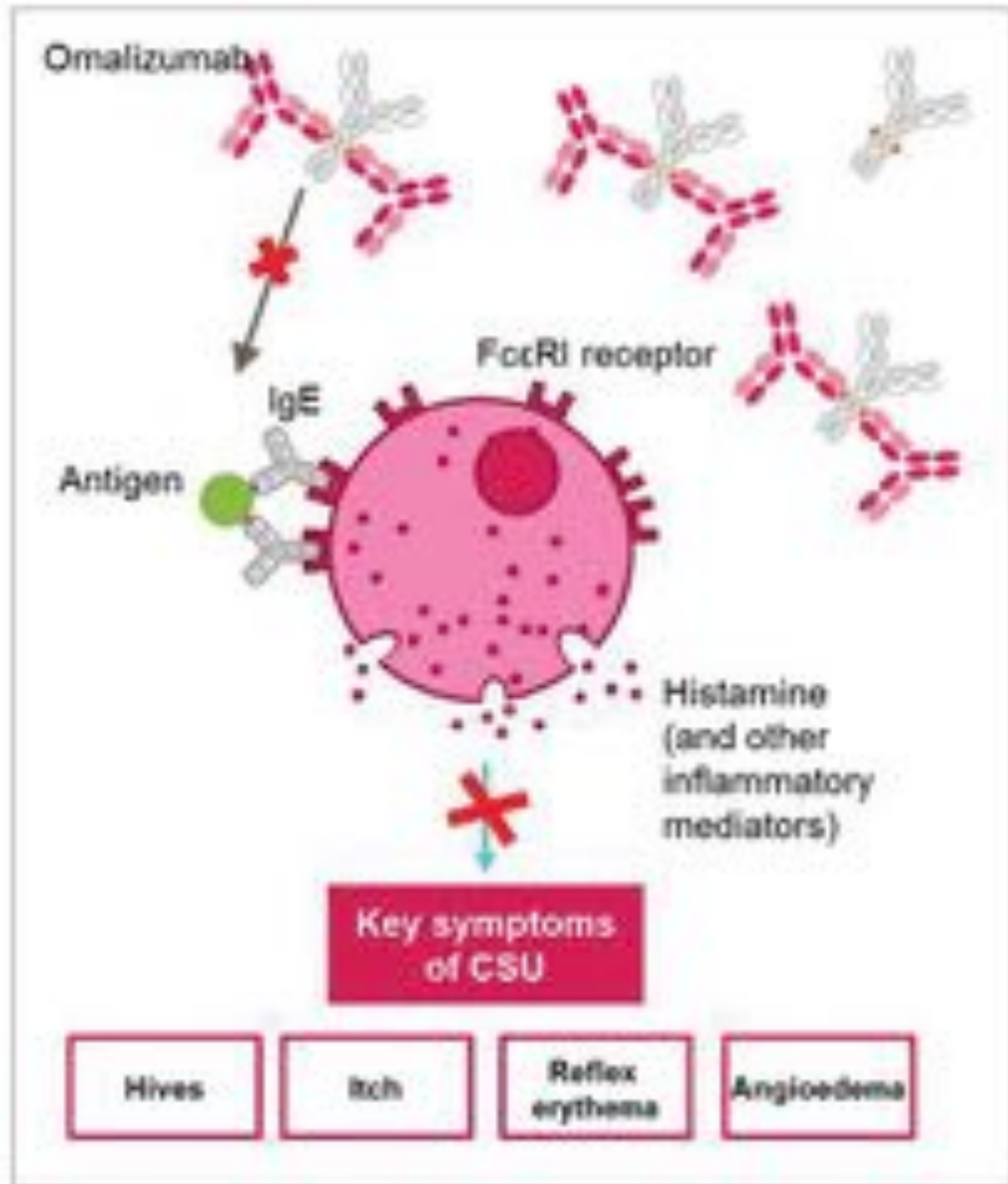


## Fazit für Klinik und Praxis

- "Sie haben eine Autoimmunerkrankung."
- „Sie sind gegen sich selbst allergisch.“
- Krankheits-fördernde Faktoren beachten, insbesondere bei Versagen von Antihistaminika und Omalizumab

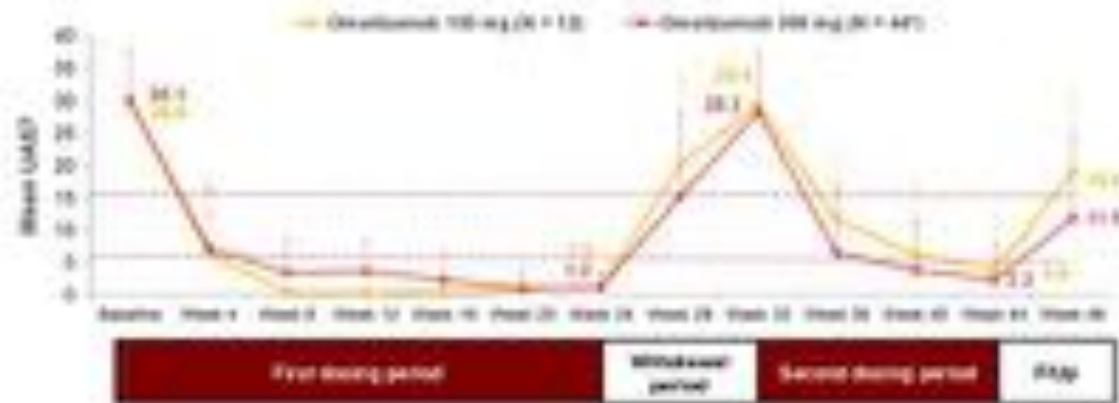


# Wie Xolair wirkt



# Was ist neu – 2020

**Omalizumab wirkt nur  
so lange es gegeben wird**



# Was ist neu – 2020

## Ligelizumab – Anti-IgE der 2. Generation

Maurer et al., *N Engl J Med.* 2019; 381: 1321-1332



# *Psoriasis*





ALLERGIEPRAXIS  
HAUTPRAXIS  
IMMUNOLOGIE

**DR. BÄHLER DROPA AG**

*Engagiert. So wie Sie.*

# Psoriasis Update Von der Klassik zur Moderne



**Paul Scheidegger, [www.onlinedoctor.ch](http://www.onlinedoctor.ch)**

# Was ist Psoriasis

Häufige polygen vererbte Krankheit  
der Haut, Nägel, Schleimhaut und Gelenke  
mit Befall von besonderen Prädilektionsorten

*Primäreffloreszenz: erythemosquamöse Plaque*



# Was ist Psoriasis – häufig

150 000 Patienten in der Schweiz



# Was ist Psoriasis – vererbt



• **Vererbungsmodus unklar aber familiäre Häufung**

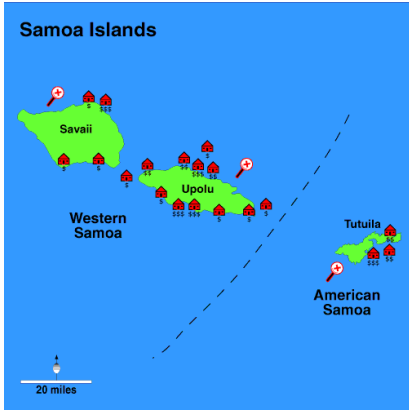
- **1 Elternteil betroffen Risiko 20%**

- **2 Eltern betroffen**

**Risiko 50 - 75%**



# Was ist Psoriasis – polygen



0%



0.7%/-4%



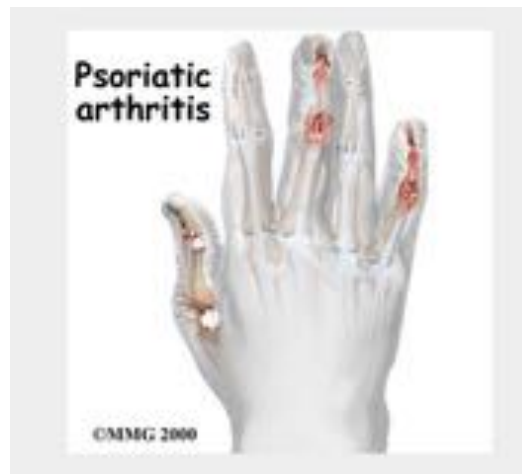
12%

70%



20%

# Was ist Psoriasis – Befall von Haut, Nägel, Gelenke und SH

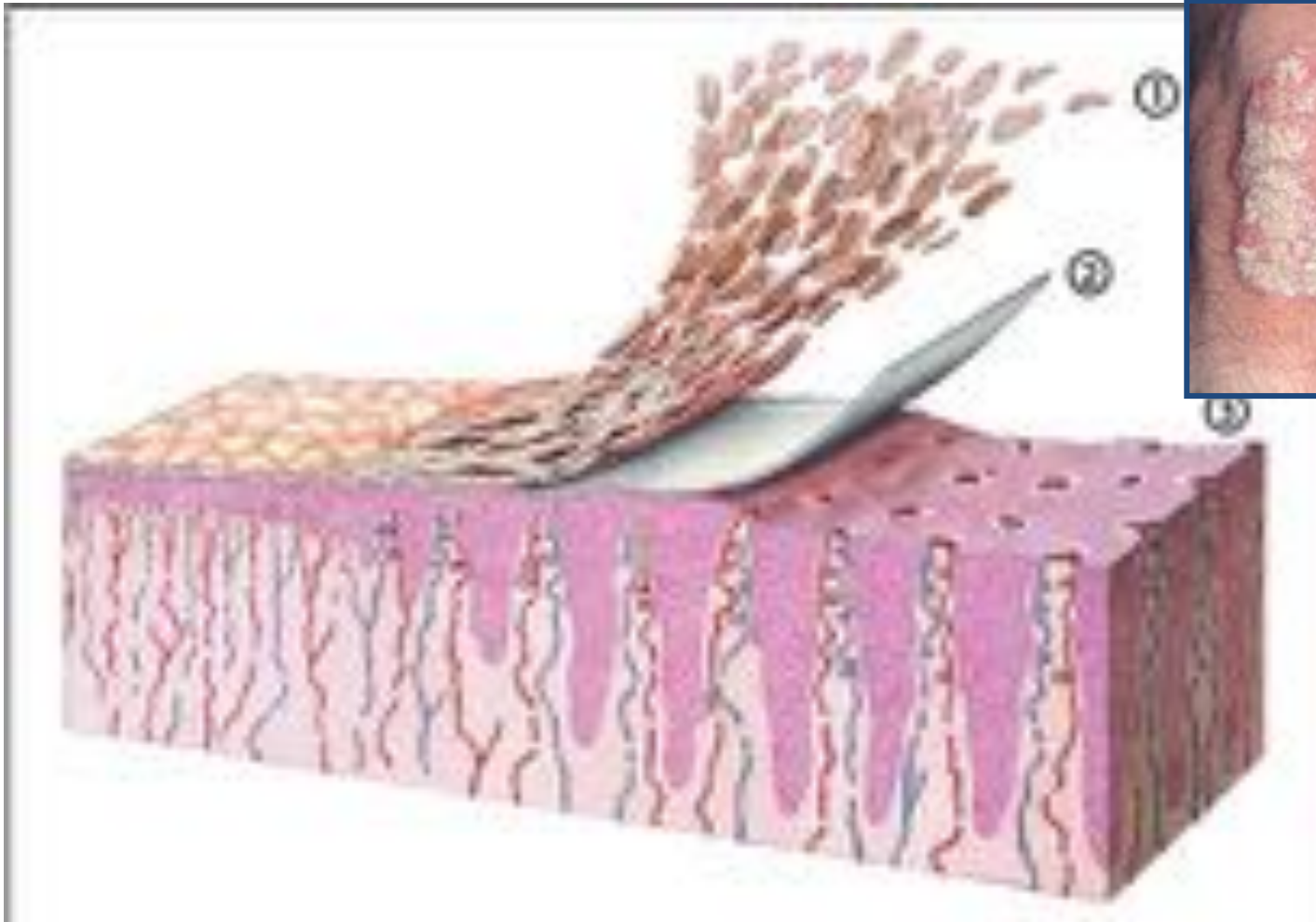


# Spezielle Prädelektionsstellen

## Köbner Phänomen



# Was ist Psoriasis – erythematosquamöse Plaque



# Tipp für die Praxis

**Genetisch fixiert  
Kontrolle aber keine Heilung  
Verzicht auf Tätowierung  
/Piercings**



# Varianten



**Chronische Plaque-Psoriasis 80%**



# Varianten

Guttata Psoriasis <10%



# Varianten

## Nagel Psoriasis

### Nagelpsoriasis *Topische Therapie möglich?*





# Varianten

## Gelenks Psoriasis



## Prädiktoren für PsA

Wilson et al., Arthritis Rheum 61:233-239, 2009



HR 3,89

HR 2,93

HR 2,35

# Varianten

## Dyshidrotische/palmoplantare Psoriasis



### Ekzem versus Psoriasis – Gentest ?

25. August 2014, geschrieben von [Felix Schulz](#)

heute noch nicht routinemäßig sinnvoll oder verfügbar, aber morgen ?

MEDIZIN

#### Gentest unterscheidet Psoriasis und Ekzem

Freitag, 11. Juli 2014

München – Psoriasis und Ekzem sind zwar klar getrennte Dermatosen, die Unterscheidung fällt jedoch auch Hautärzten manchmal schwer. Wissenschaftler des Helmholtz Zentrums München und der Technischen Universität München haben jetzt einen Test entwickelt, der anhand eines Gennachweises in einer Hautprobe in einer Studie in *Science Translational Medicine* (2014; 6: 244rs90) eine eindeutige Unterscheidung ermöglichte.

# Psoriasis – Gelenke



## Psoriatic Arthritis

- Inflammatory arthritis in DIPs
- Asymmetric arthritis
- Sausage digits
- Nail pitting or onycholysis
- No rheumatoid nodules
- RF negative
- Erosive arthritis without osteopenia
- Sacroiliitis, often asymmetric
- Syndesmophytes
- Paravertebral ossification
- Enthesopathy

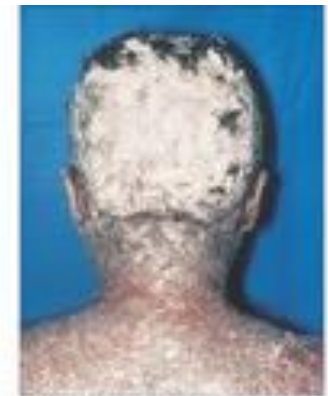
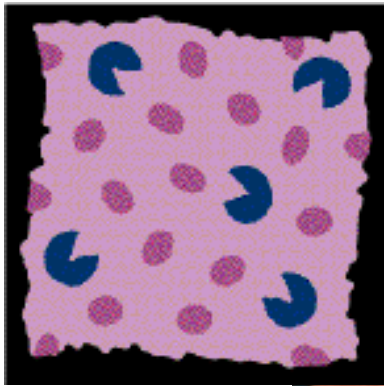
# Tipp für die Praxis

**Gelenke nicht vergessen**  
**Seltene Manifestationen können lebensgefährlich werden**



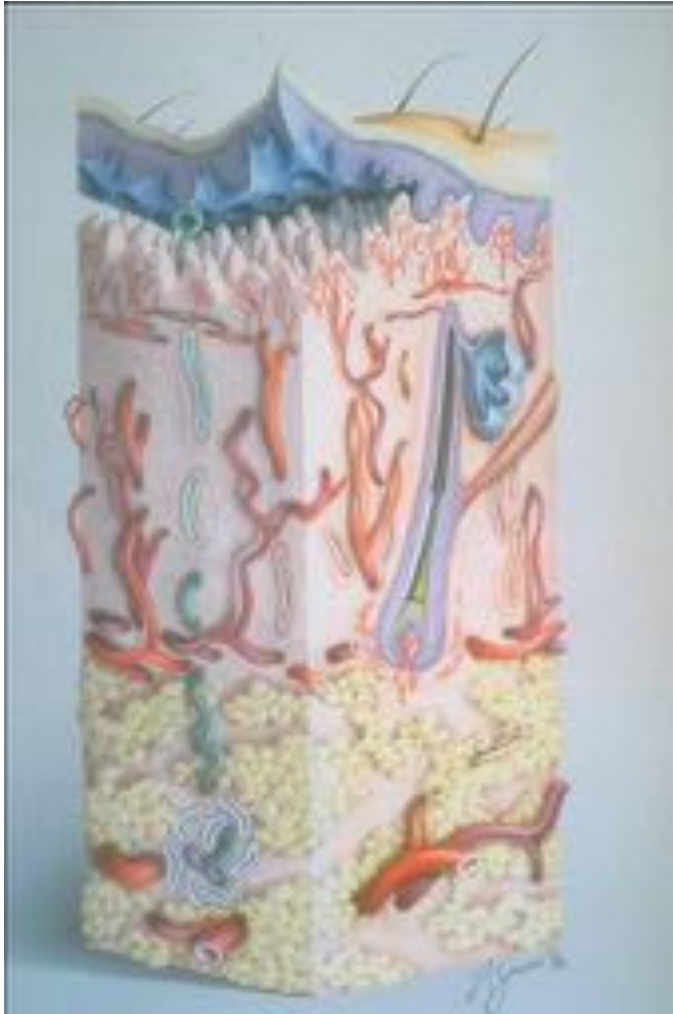
# Wie entsteht Psoriasis ?

- Autoimmunerkrankung
- Entzündung
- Proliferation

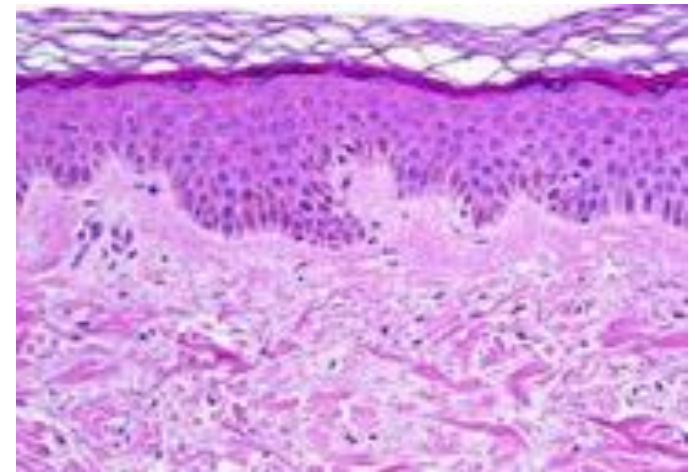


© Thomas L. Fitz 2007, McKee et al., Pathology of the Skin with Clinical Correlations, 2e

# Normale Haut

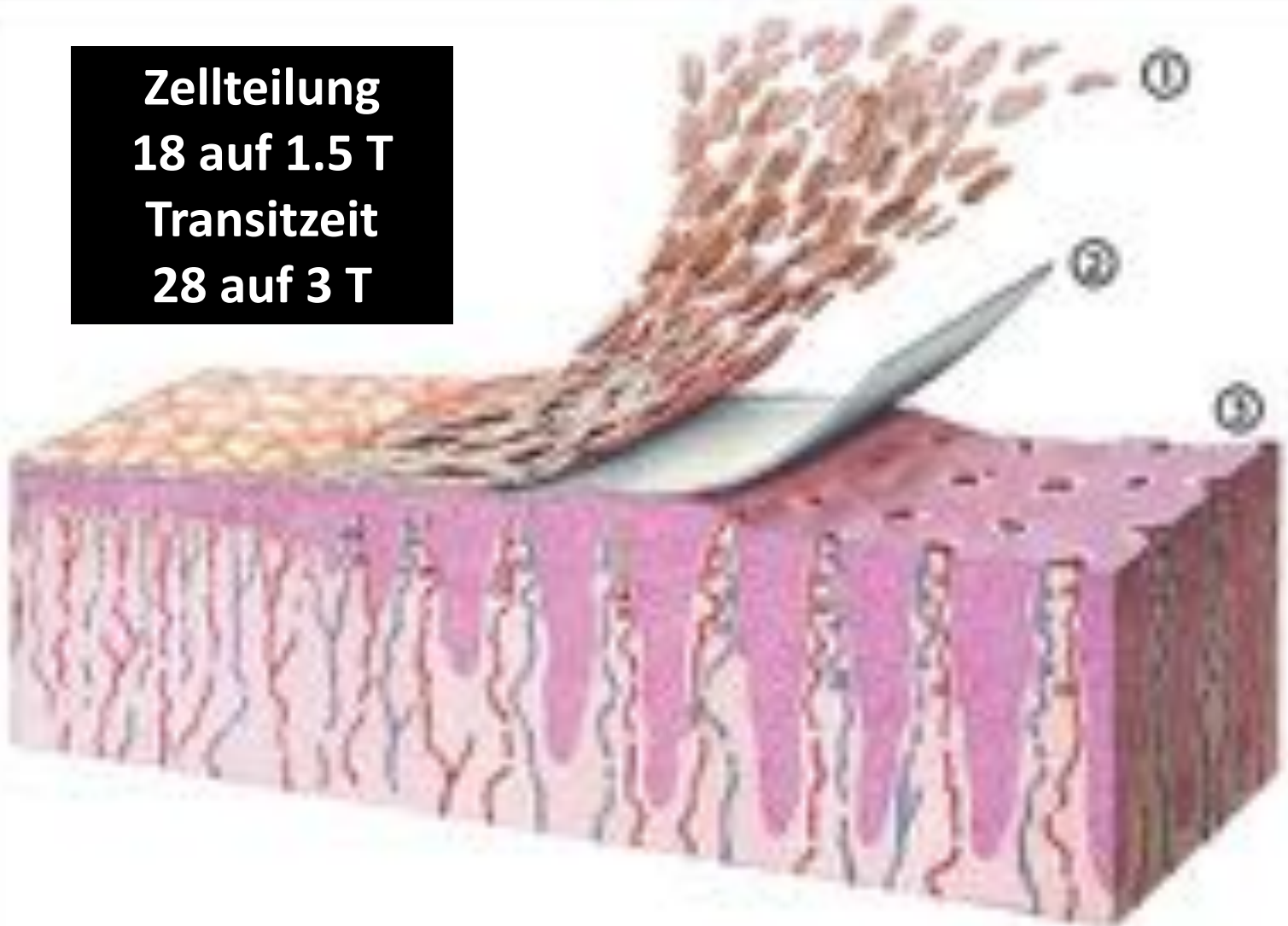


Zellteilung  
18 T  
Transitzeit  
28 T



# Kranke Haut – Proliferation

Zellteilung  
18 auf 1.5 T  
Transitzeit  
28 auf 3 T

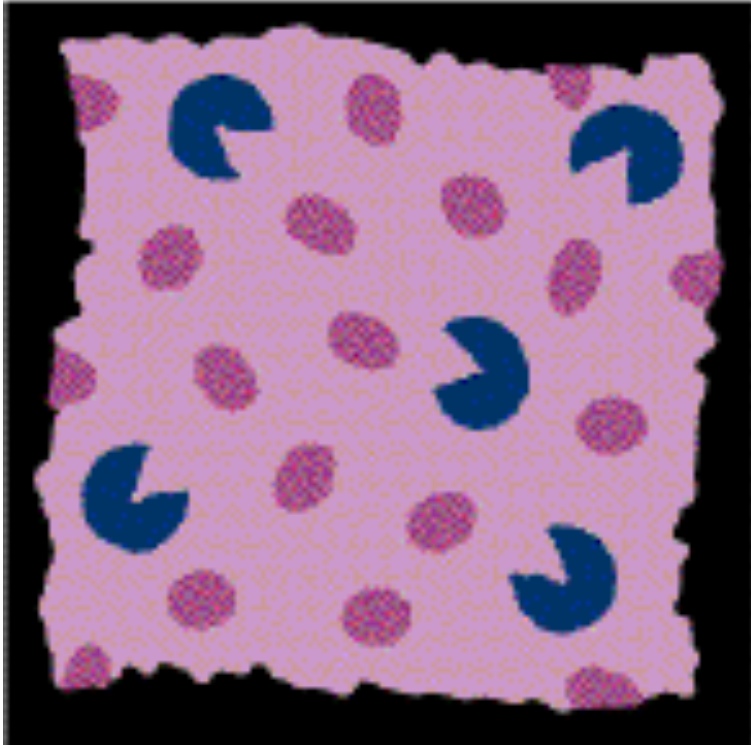


# Kranke Haut – Entzündung





# Kranke Haut – Autoimmun



**Proliferation**

**Entzündung**

**Psoriasis = Autoimmunerkrankung**

# Tipp für die Praxis

**Steroide nur *topisch***  
***antiproliferative Steroide***  
***Systemische Steroide meiden !***



# Trigger und Co-Morbidität

## Übergewicht und Psoriasis



10 Psoriasis Triggers and Treatments



# Co-Morbidität

**Augustin et al., Br J Dermatol 162:633-636, 2010**

Diagnosis	ICD-10 code(s)	Prevalence rate (95% confidence interval)
Crohn disease	K50.*	3.69 (2.15-6.35)
Hyperlipidaemia	E78.*	2.15 (1.65-2.80)
Diabetes mellitus	E11.*, E13.*, E14.*	2.01 (1.32-3.04)
Arterial hypertension	I10.* ... I13.*	1.89 (1.47-2.67)
<b>Rheumatoid arthritis</b>	<b>M05.*</b>	<b>5.21 (1.40-19.44)</b>
Obesity	E66.*	1.70 (1.49-1.93)
Ischaemic heart disease	I20.* ... I25.*	1.52 (0.97-2.38)
Ulcerative colitis	K51.*	1.13 (0.38-3.33)
All comorbidities (at least one)		2.00 (1.82-2.20)



# Trigger und Co-Morbidität

Management-Algorithmus für Psoriasis  
Wichtiger Teil: Trigger-Faktoren Screening!



# Co-Morbidität – Depression

Inzidenz der Erstverschreibung eines Antidepressivums:

- Psoriasis: 21 pro 1000 Personenjahre
- Kontrolle: 9 pro 1000 Personenjahre
- Adjustiertes Risikoverhältnis: 1,55
- Besonders ältere Patienten betroffen!

# Co-Morbidität – Depression

## Fazit für Klinik und Praxis

**An psychische Komorbidität  
denken!**

# Co-Morbidität – Schlafapnoe

## Übergewicht und Psoriasis



### Ausgangssituation:

- Mehr als die Hälfte der Psoriasis-Patienten ist übergewichtig
  - Übergewicht ist ein Risikofaktor für Schlafapnoe
- ➔ Schlafapnoe muss bei Psoriasis gehäuft auftreten



# Co-Morbidität – Adipositas

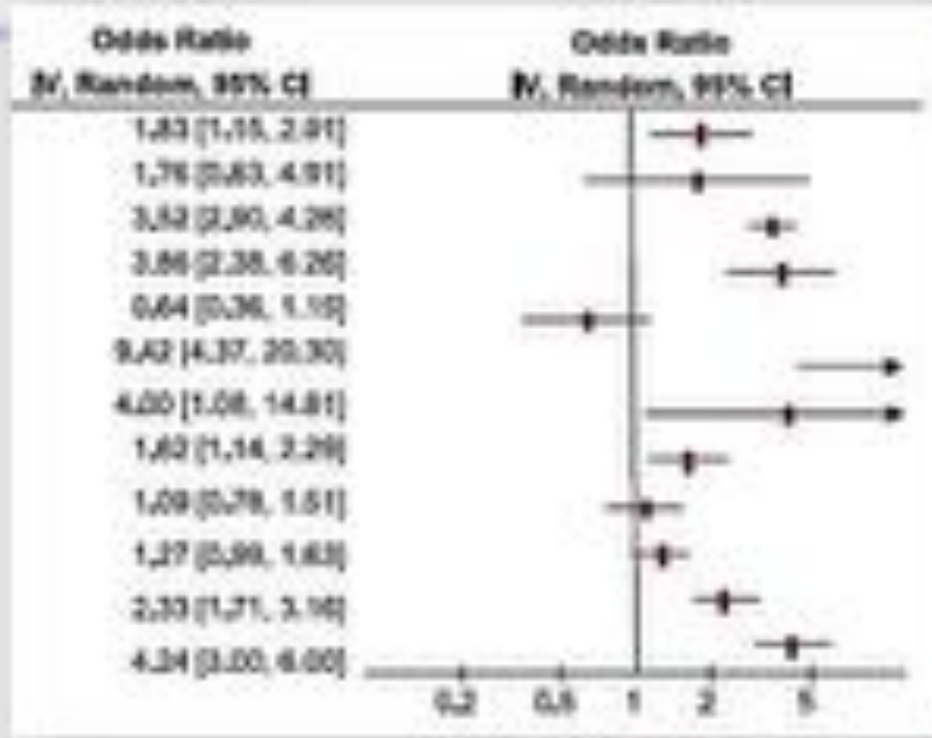
## Fazit für Klinik und Praxis

### Management von Adipositas

- ist bei Psoriasis von großer Bedeutung
- sollte bei ausbleibendem Erfolg von Diät und Beratung konsequent in eine bariatrische Operation münden

# Alkohol und Psoriasis

Brenaut et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27  
Suppl 3:30-5



Paienten trinken mehr Alkohol  
als die Bevölkerung



# Tonsillitis und Psoriasis

## Ausgangssituation:

- Die Tonsillitis ist ein bekannter Triggerfaktor der Psoriasis.
- ➔ Tonsillektomie wird meist nur bei Kindern empfohlen.



# 1900 – 1950.....



bekannt. Dieses Regime beinhaltet eine Teertherapie in steigenden Konzentrationen und eine suberythrodermatische UV-Dosis. Ursprünglich wurde die Therapie mit einer UVA/UVB-Lampe durchgeführt. Später zeigte sich, dass die Kombination mit UVB wirksamer und sicherer ist. Mangels evidenzbasierter Berichte wird von einer Anwendung in Schwangerschaft, Stillzeit und Säuglingsalter (kontraindiziert) abgeraten. Unter strengster Indikationsstellung und Vorsicht kann



Coal tars are complex and variable mixtures of [phenols](#), [polycyclic aromatic hydrocarbons \(PAHs\)](#), and [heterocyclic compounds](#).<sup>[1]</sup>

## Gefahren

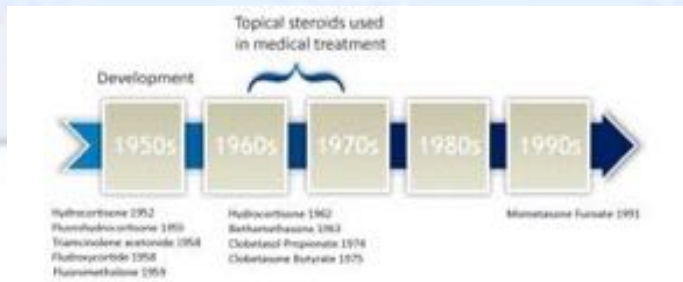
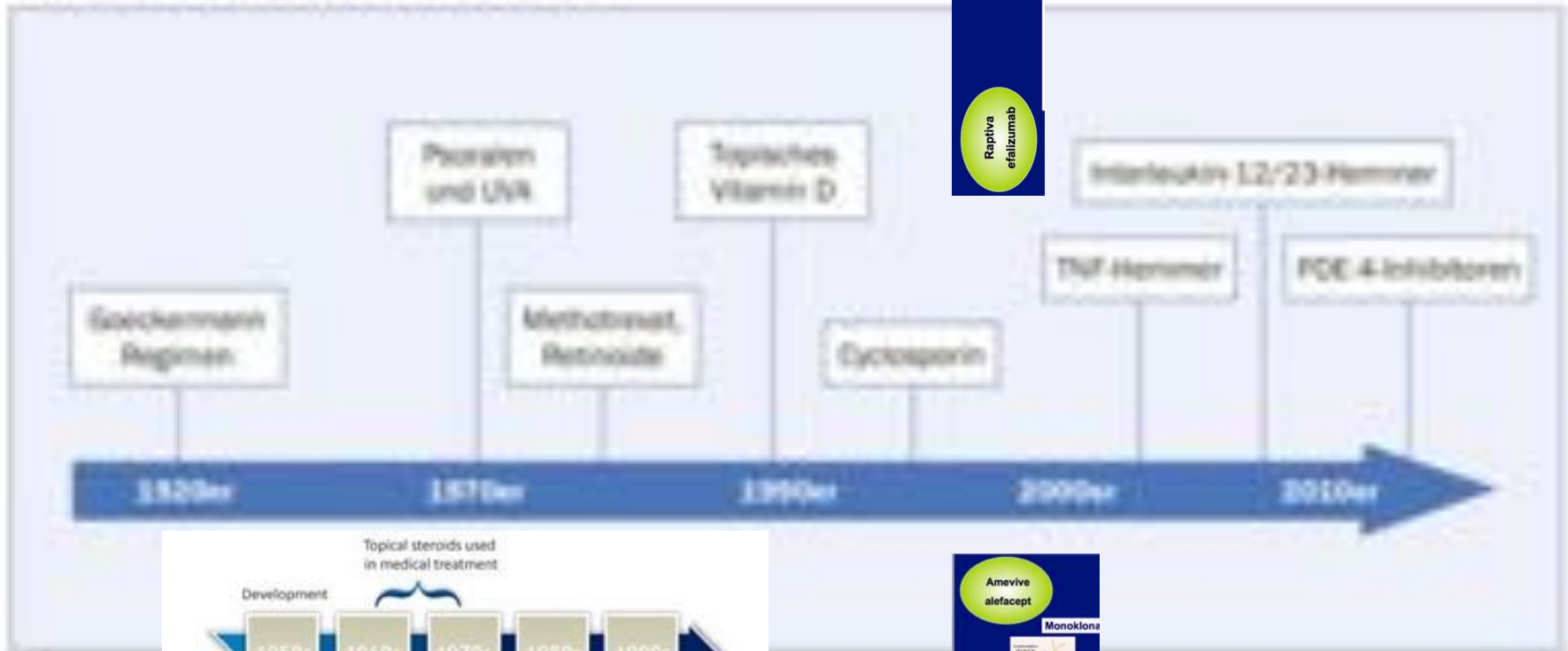
Langzeitiges Einwirken des Teers auf der [Haut](#) kann [Hautveränderungen hervorrufen](#), die im [schlimmsten Fall krebsverursachend](#) sind.

# Bis heute .....



# Zeitreise in die Moderne

Abb. 1: Therapieoptionen bei Psoriasis



# Tipp für die Praxis

**„Neues“ nicht immer besser  
„Altes“ nicht immer besser**



# Therapie



Licht



topisch

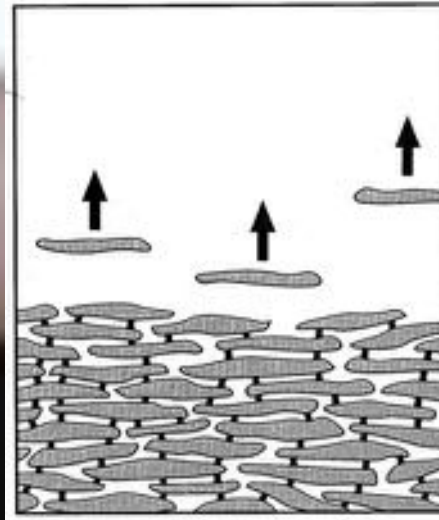
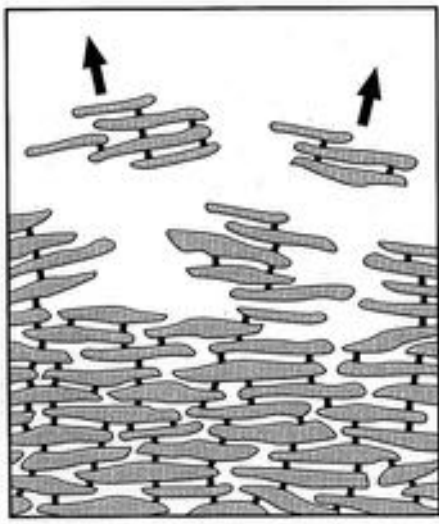


systemisch



# Topische Therapie

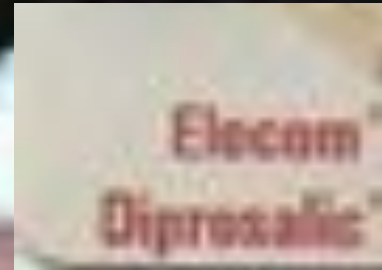
Hautpflege



# Topische Therapie



Cortison



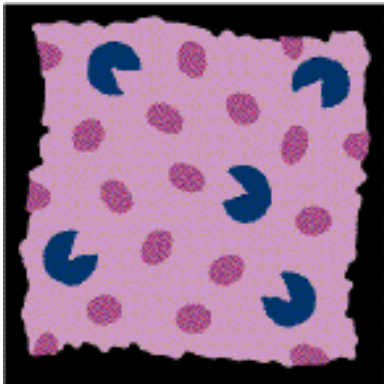
Vitamin D  
In Kombination



Andere  
Vitamin A Analoga (Tazaroten)  
Elidel Creme, Protopic Salbe 0.1%



# Topische Therapie – wie sie wirkt



Hautpflege

Vitamin D

Cortison

Teer

Licht

# Topische Therapie – was gibt es Neues ?



# Topische Therapie – was gibt es Neues ?



# 2017

## Fazit für Klinik und Praxis

---

- In der neuen Sprühschaum-Galenik ist die bewährte fixe Kombination von Betamethason und Calcipotriol deutlich effektiver und angenehmer.
- Verbesserte Adhärenz zu erwarten
- Aufwertung der topischen Psoriasis-Therapie

# 2017

## **B+C als Sprühschaum**

*Paul et al., J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016 in press*

### **Patienten-Beurteilung**

Sprühschaum im Vergleich zu zuvor verwendeten topischen Medikamenten

- Stärker wirksam
- Einfacher anwendbar
- Weniger Nebenwirkungen
- Bessere Verträglichkeit

# Licht Therapie

Ganzkörper

Hand- und Fussgeräte

Lichtlaser

Lichtkamm





# Tipp für die Praxis

**Pflegeberatung**

**Umgang mit Wasser**

**Ohne Entschuppung kein Erfolg**

**Alkoholische Lösungen meiden**

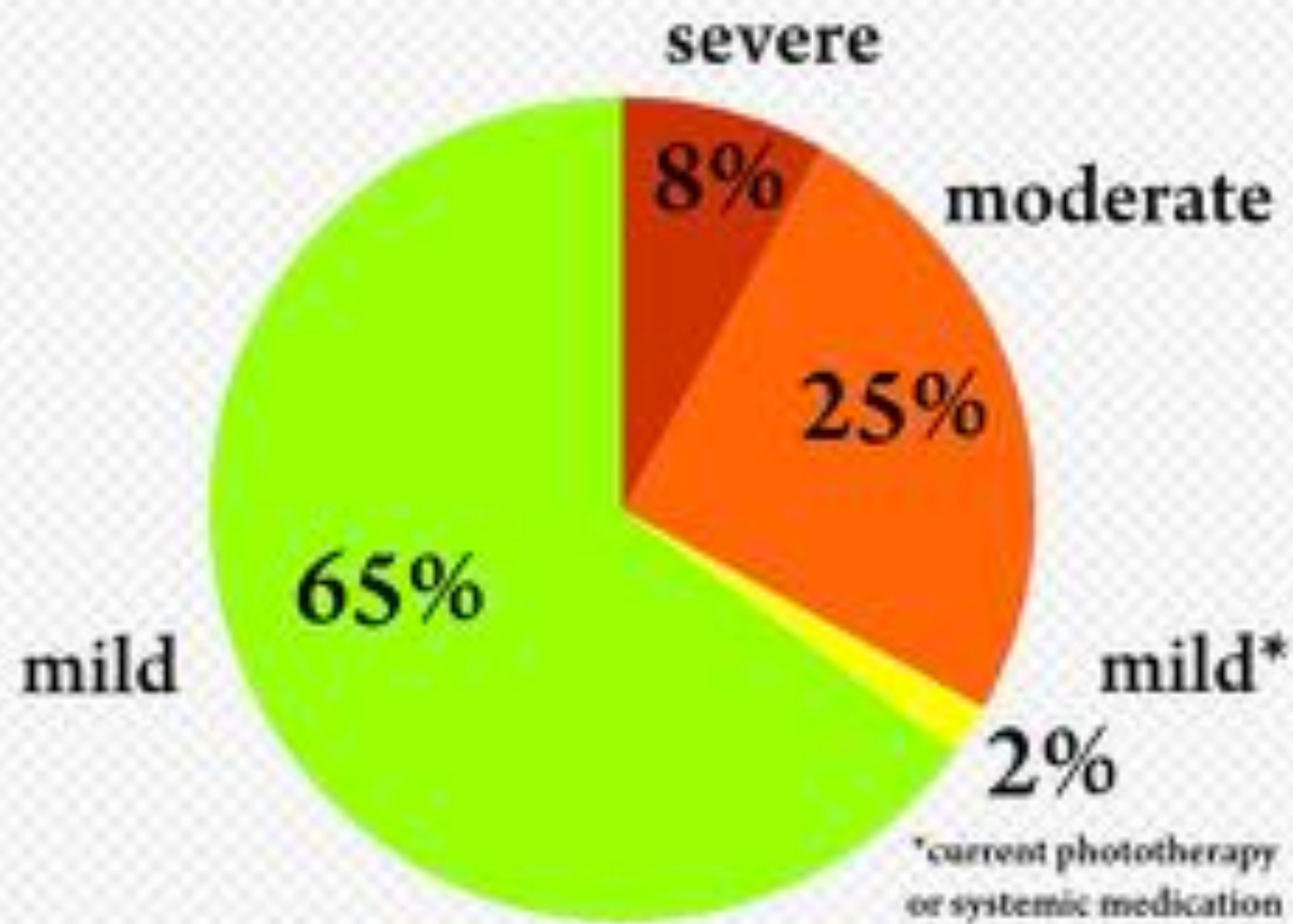




# Systemtherapie



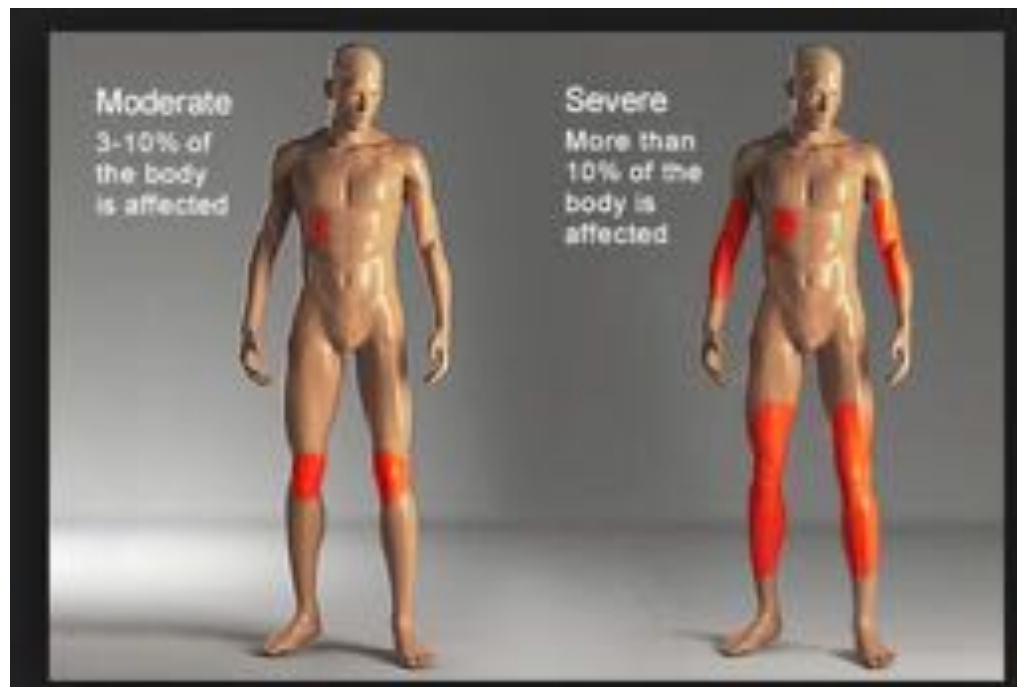
# Distribution of psoriasis severity



Source: National Psoriasis Foundation (random sample of 278 adults with psoriasis)

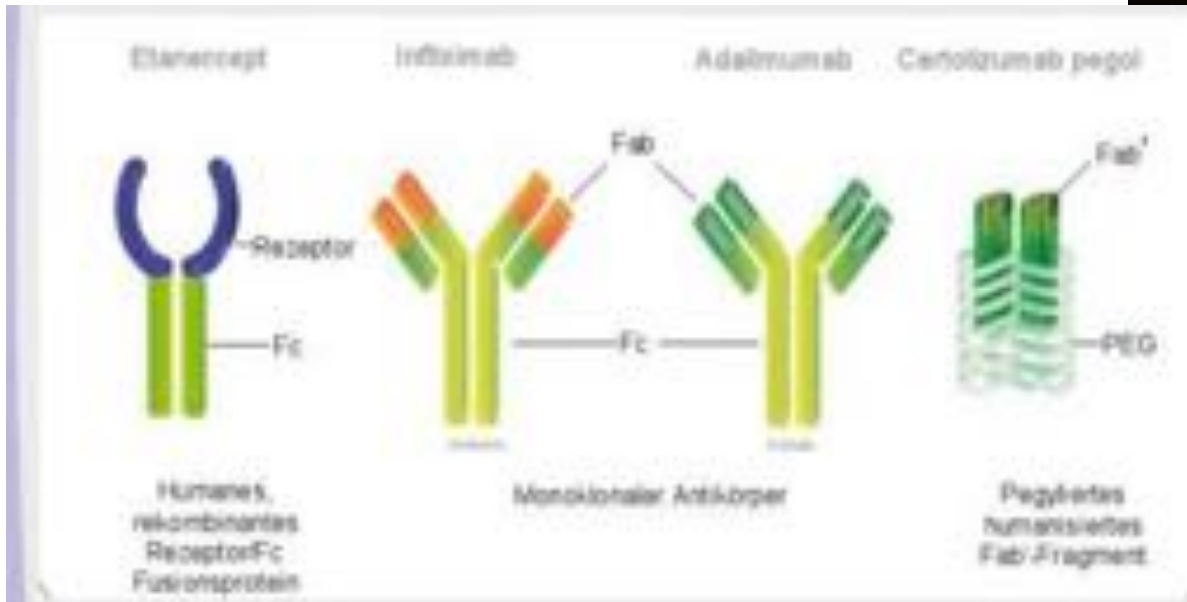
# KOF – Schweregrad

Der Schweregrad der Schuppenflechte kann auch allein über die betroffene Körperoberfläche definiert werden bei > 10 Prozent der Körperoberfläche



# „Biologicals“

- Monoklonale Antikörper
- Fusions-Proteine
- Zytokine



# Nomenklatur – Biologicals

- **Etanercept**

  - cept = human receptor fusion protein

- **Infliximab**

  - ximab = chimaeric monoclonal antibody

- **Adalimumab**

- **Ustekinumab**

  - umab = fully human monoclonal antibody

# Verfügbare Biologicals

Substanz	®	Zielstruktur	Pso	PsA
Adalimumab	Humira	TNF $\alpha$	Ja	Ja
Etanercept	Enbrel	TNF $\alpha$	Ja	Ja
Golimumab	Simponi	TNF $\alpha$	Nein	Ja
Infliximab	Remicade	TNF $\alpha$	Ja	Ja
Ustekinumab	Stelara	IL-12/IL-23 p40	Ja	Nein

Zulassungsstand Nov. 2011

Secukinumab	Cosentyx	IL-17A
Apremilast	Otelza	PDE4

Ja

Ja



# Verfügbare Biologicals 2017/18

Substanz	®	Zielstruktur	Pso	PsA
Secukinumab	Cosentyx	IL-17A	Ja	
Apremilast	Otelza	PDE4	Ja	

Ixekizumab Taltz IL-17A Ja  
Nein

# Verfügbare Biologicals 2017/18

## Epitheliale Hauttumoren unter anti-TNFs

*Asgari et al., J Am Acad Dermatol 76:632-638, 2017*

KEIN erhöhtes Risiko für:

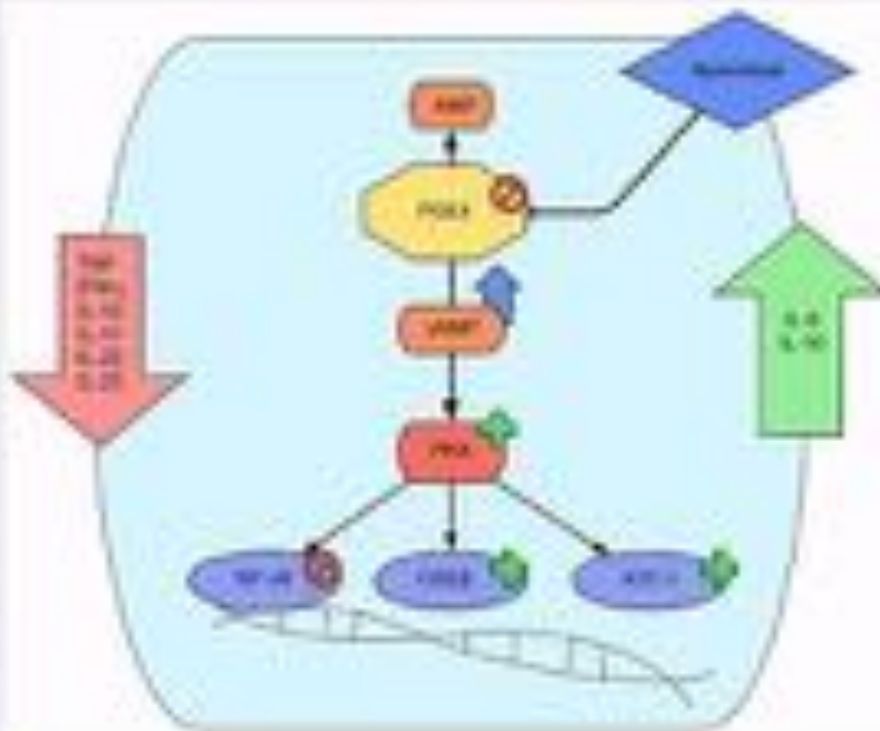
- Lymphome (kleine Fallzahl)
- Maligne Tumoren allgemein (außer „NMSC“)

Melanom-Risiko erhöht, aber sehr kleine Fallzahl

2016

# Apremilast: ein neuer Wirkstoff

Forchhammer und Ghoreschi, *Psoriasis: Targets and Therapy* 5:117-124, 2015



## Neuer Wirkmechanismus:

- Hemmung der Phosphodiesterase 4

- Akkumulation von cAMP

- Anti-entzündliche Wirkung

2016

# Apremilast: Die neue Tablette

Fachinformation Otezla, Celgene, Januar 2015

Dosier

Tag	Otezla 400 mg 1 Tablette	Otezla 200 mg 2 Tabletten	Otezla 100 mg 4 Tabletten
Tag 1	1 Tablette	2 Tabletten	4 Tabletten
Tag 2	1 Tablette	2 Tabletten	4 Tabletten
Tag 3	1 Tablette	2 Tabletten	4 Tabletten
Tag 4	1 Tablette	2 Tabletten	4 Tabletten
Tag 5	1 Tablette	2 Tabletten	4 Tabletten
Ab Tag 6	1 Tablette	2 Tabletten	4 Tabletten

1 Blister

2 Blister

Samtdosis

## Fazit für Klinik und Praxis

### Apremilast

• *Negative Aspekte:*

- **geringe Effektivität**
- „second-line“ Zulassung
- zu hoher Preis („Effektivität-Kosten-Relation“)

# Effektivität im Vergleich

Modifiziert nach: Puig et al., JEADV 28:1633-1653, 2014

Medikament	Ziel	PASI75	PASI90
Secukinumab	IL-17A	81,6%	59,2%
Ustekinumab	IL-12/-23	75,5%	58,2%
Infliximab	TNF $\alpha$	69,2%	50,6%
Adalimumab	TNF $\alpha$	63,3%	45,7%
Etanercept 50 mg/ Woche	TNF $\alpha$	48,8%	25,7%
Apremilast	PDE4	32,6%	9,8%

# Verfügbare Biologicals

<b>Substanz</b>	<b>®</b>	<b>Zielstruktur</b>	<b>Pso</b>	<b>PsA</b>
Adalimumab	Humira	TNF $\alpha$	Ja	Ja
Etanercept	Enbrel	TNF $\alpha$	Ja	Ja
Golimumab	Simponi	TNF $\alpha$	Nein	Ja
Infliximab	Remicade	TNF $\alpha$	Ja	Ja
Ustekinumab	Stelara	IL-12/IL-23 p40	Ja	Nein

Zulassungsstand Nov. 2011

Medikament	Ziel	PASI75	PASI90
Secukinumab	IL-17A	81,6%	59,2%
Ustekinumab	IL-12/-23	75,5%	58,2%
Infliximab	TNF $\alpha$	69,2%	50,6%
Adalimumab	TNF $\alpha$	63,3%	45,7%
Etanercept 50 mg/ Woche	TNF $\alpha$	48,8%	25,7%
Apremilast	PDE4	32,6%	9,8%



Ixekizumab	Taltz	IL-17	90%	71%
Guselkumab	Tremfya	IL-23	91%	70%
Fumarate	Skilarence	?	40%	30%

# Verfügbare Biologicals 2018/19

Substanz	®	Zielstruktur	Pso	PsA
Secukinumab	Cosentyx	IL-17A	Ja	
Apremilast	Otelza	PDE4	Ja	

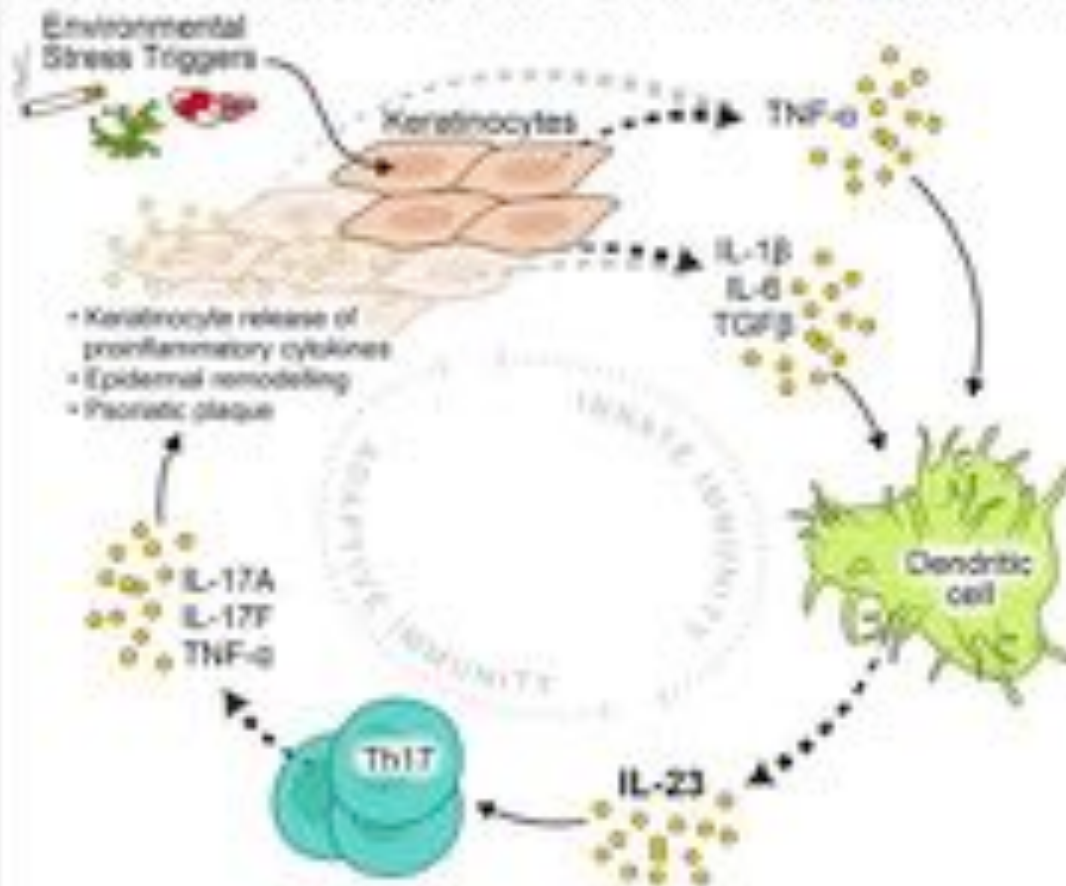
Ixekizumab	Taltz	IL-17A	Ja	Ja
Guselkumab	Tremfya	IL-23	Ja*	Nein
Fumarate	Skilerance	?	Ja*	Nein



# Biological 2019

## Psoriasis Zytokin 2018: IL-23

Gooderham et al, *J Eur Acad Dermatol* 2018;32:1111-9

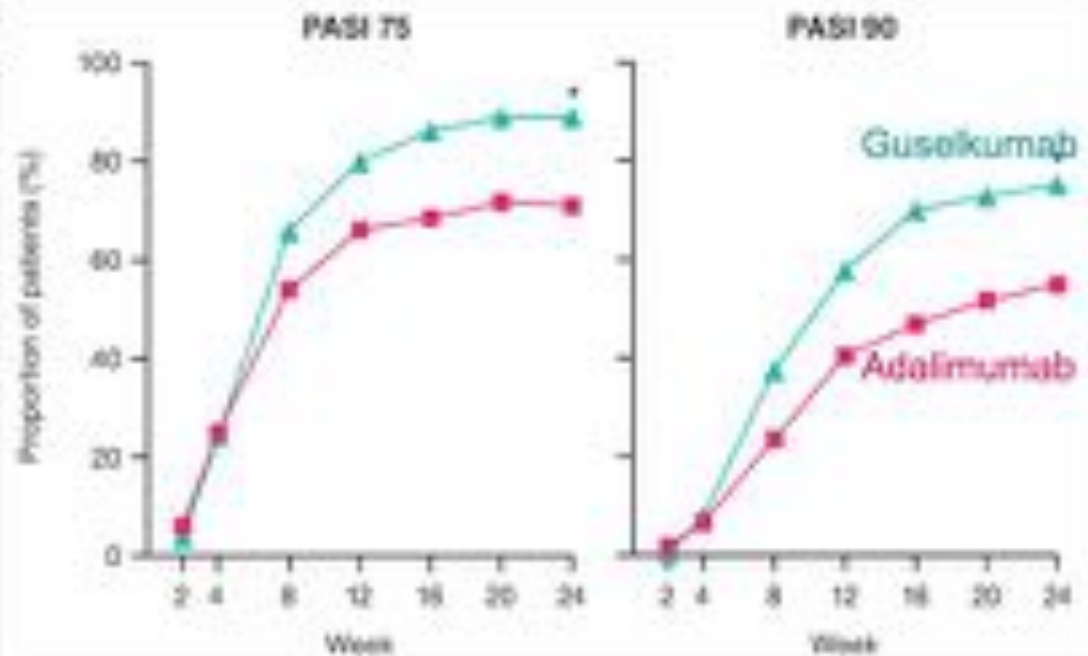


# Biological 2018/19

## Guselkumab Studiendaten

Reich et al, *J Am Acad Dermatol* 2017;76:418-31

VOYAGE 2  
Studie

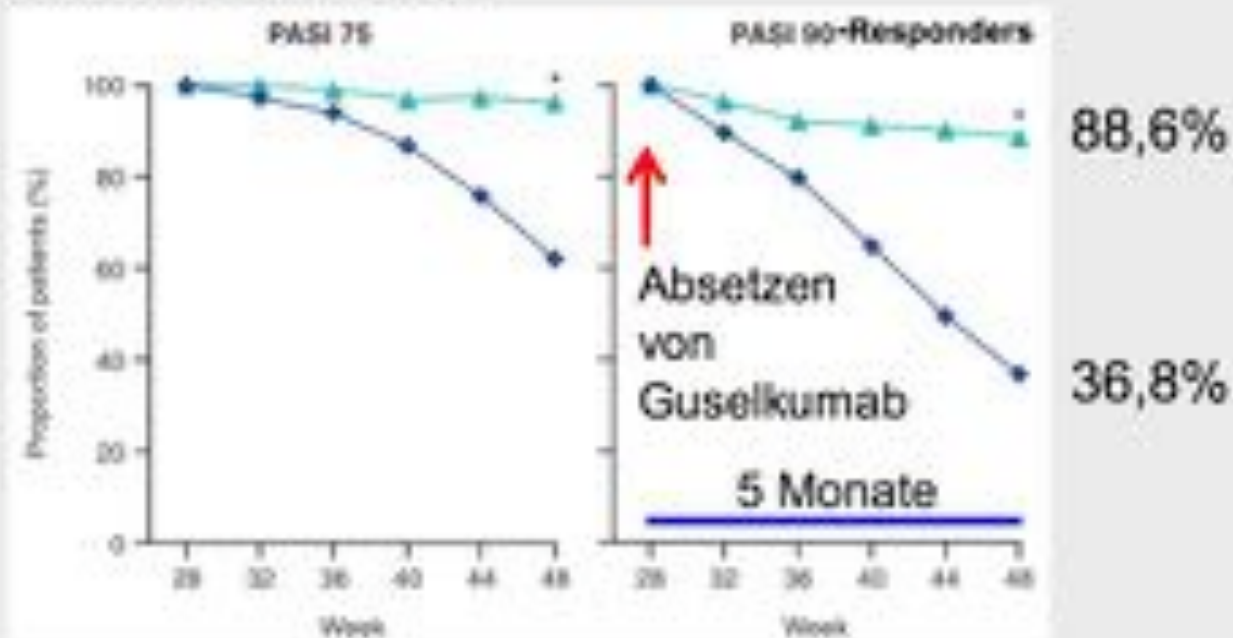


# Biological 2018/19

## Guselkumab Studiendaten

Reich et al, *J Am Acad Dermatol* 2017;76:418-31

### VOYAGE 2 Studie



# Die Qual der Wahl

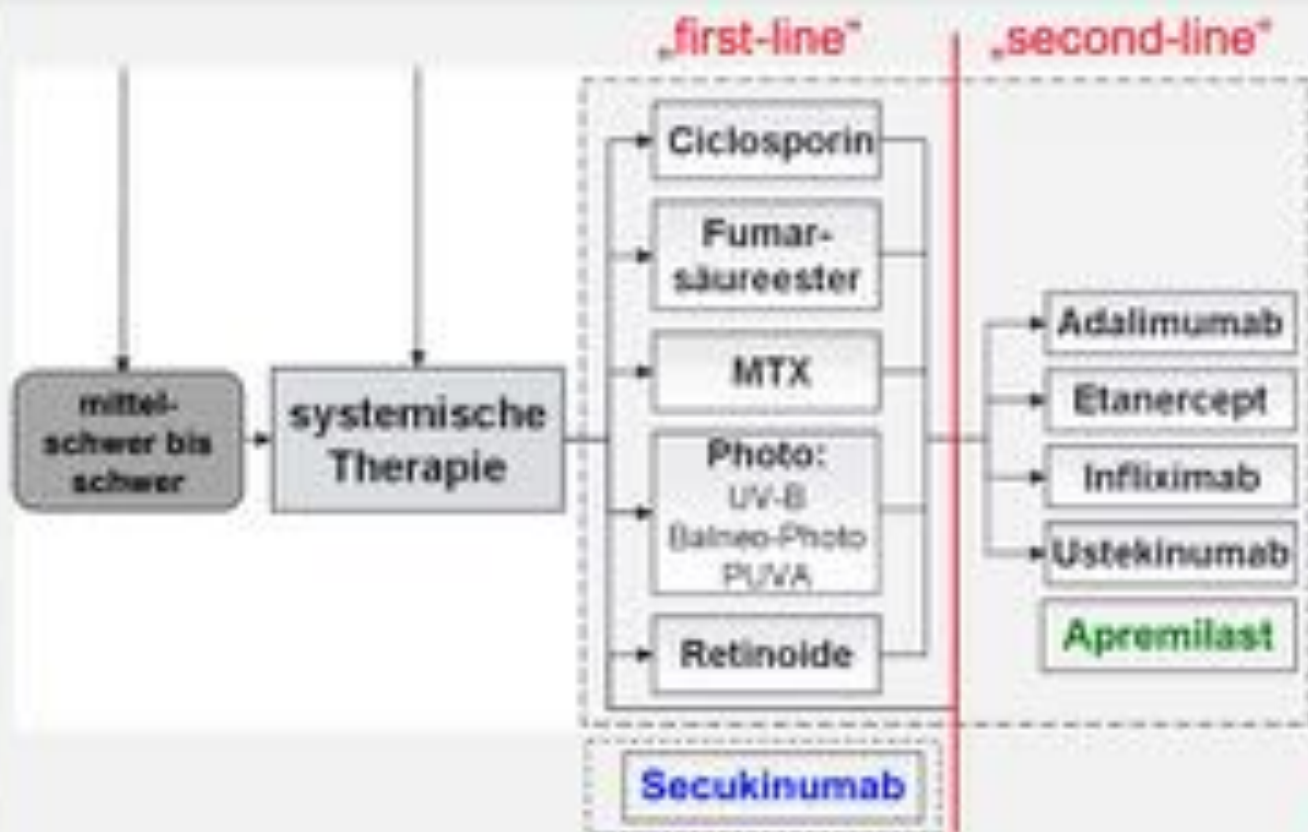
**Welches Medikament für welchen Patienten?**

- Auswahlfaktor Effektivität
- Auswahlfaktor Sicherheit
- Auswahlfaktor Aufwand
- *Auswahlfaktor Patientenzufriedenheit*

# Sytemtherapie 2016

## Leitlinien-Therapie

Nast et al., J Dtsch Dermatol Ges 9 Suppl 2:S1-104, 2011



# Wirtschaftlichkeitsgebot

Therapiekosten beachten

- Acitretin, Ciclosporin, Fumarate und Methotrexat sind preiswerter als Apremilast und Secukinumab

# Tipp für die Praxis

**Biologicals sehr teuer**  
**MTX „work horse“**



# Tipp für die Praxis – MTX

## Fazit für Klinik und Praxis

Xanthine aus Kaffee und dunkler Schokolade können MTX-induzierte GI-Symptome lindern.

Aber: Kaffeegenuss sollte laut MTX-Fachinfo wegen möglichem Wirkverlust vermieden werden.

Fazit: *Ausprobieren!*



# 2017

## Fazit für Klinik und Praxis

Unter anti-TNF-Therapie bei Psoriasis/Psoriasis-Arthritis:

- Kein erhöhtes peri-operatives Infektionsrisiko
- Bessere Krankheitskontrolle

*Andere Biologika:*

- *Keine ausreichenden Daten!*

# 2019

## Dimethylfumarat Das Neue

Vorteile Skilarence®/LAS41008:

- Flexible Dosierung mit 30 mg und 120 mg Tabletten während der gesamten Therapie
- Ca. 10% **weniger** Arzneimittelkosten

# 2019, endlich !

## Dimethylfumarat Das Neue

- Seit 1.10.2017 in Deutschland als DMF-Monopräparat verfügbar (LAS41008/Skilarence®)
- Gleiche Galenik wie Fumaderm®
  - gleiche Magen-Darm-Unverträglichkeit
  - gleiche Induktion von Flush

# 2019, endlich !

## Schweizer Expertenmeinung zur Therapie mit Skilarence® (Dimethylfumarat) bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris

*M. Streit\*<sup>1</sup>, W.H. Boehncke\*<sup>2</sup>, Ch. Brand, A. Cozzio\*<sup>4</sup>, C. Conrad\*<sup>5</sup>, J.Ph. Görög<sup>6</sup>, P. Häusermann\*<sup>7</sup>, C. Mainetti\*<sup>8</sup>,  
AA. Navarini\*<sup>9</sup>, N. Yawalkar\*<sup>10</sup>*

### Fumarsäure für Psoriasis (Skilarence) kommt in die Schweiz

Erstellt von [Felix Schürmann](#) am 4. März 2019 in der Kategorie [Entwicklungs-Publikationen](#)

#### Schweizer Expertenmeinung zur Therapie mit Skilarence® (Dimethylfumarat) bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris

M. Streit<sup>1</sup>, W.H. Boehncke<sup>2</sup>, Ch. Brand, A. Cozzio<sup>4</sup>, C. Conrad<sup>5</sup>, J.Ph. Görög<sup>6</sup>, P. Häusermann<sup>7</sup>, C. Mainetti<sup>8</sup>,  
AA. Navarini<sup>9</sup>, N. Yawalkar<sup>10</sup>



Suche

Preis für ästhetische Medizin

Von störenden Hautveränderungen bis zu  
längiger Behandlung: In der [Frees für  
ästhetische Medizin](#) tun wir alles, damit Sie  
sich in Ihrer Haut wohlfühlen.



# 2020 – die anti-IL23p19

 Tremfya <sup>®</sup> (Janssen)	IL-23 <i>ILUMETICI</i> Tildrakizumab (TIL) <sup>®</sup>	<i>Skyrizi</i> Risankizumab (RZB) <sup>®</sup>
Einziges vollhumanes IL-23-AK	Humanisierter IgG1-AK	Humanisierter IgG1-AK
2018	2019	2019
Janssen	Ammirali	Abbvie
subkutan	subkutan	subkutan
100mg	100mg	150mg (2x75mg)
Woche 0,4	Woche 0,4	Woche 0,4
alle 8 Wochen	alle 12 Wochen	alle 12 Wochen
8	6	12
ca. 17 Tage	ca. 23 Tage	ca. 28 Tage
Pso	Pso	Pso

# *Akne*



# Was ist Akne überhaupt ?



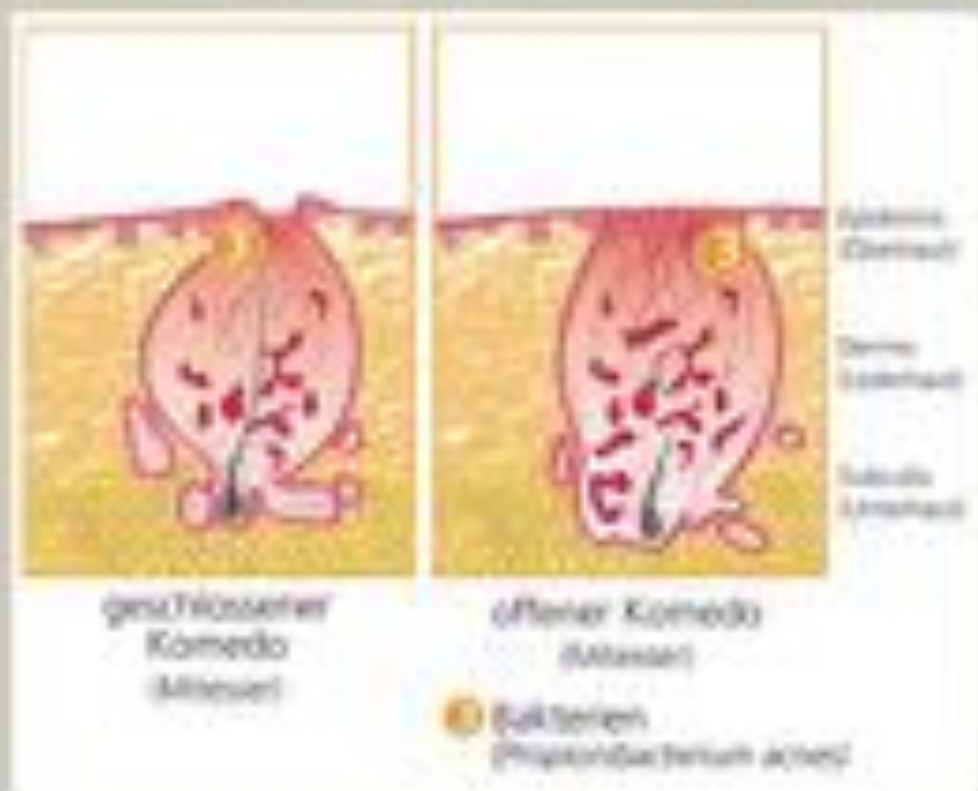
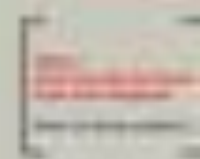
## Fragen wir mal Wikipedia....

ist eine Sammelbezeichnung für Erkrankungen des Talgdrüsenapparates und der Haarfollikel, die zunächst nichtentzündliche Komedonen hervorbringen, im späteren Verlauf aber auch eine Reihe entzündlicher Effloreszenzen wie Papeln, Pusteln und Knoten entstehen lassen können. Betroffen sind meist die Talgdrüsenfollikel, bei einigen Akneformen die Terminal- und Vellushaarfollikel.





# Komedonen (Mitesser)



**Merke !**

**ohne Komedo Nachweis  
keine Akne Diagnose**

**dann ist etwas anderes !**

dann passiert alles andere.....



Pustel



Knoten

## einige Fakten zu Akne



- häufig
- hormonell / konstitutionell
- hat mit der Ernährung (praktisch) nichts zu tun...



sind erlaubt!

### Akne und Ernährung





# So wie die Akne entsteht, so wird behandelt

Pille

1

2

3



"Peeling"

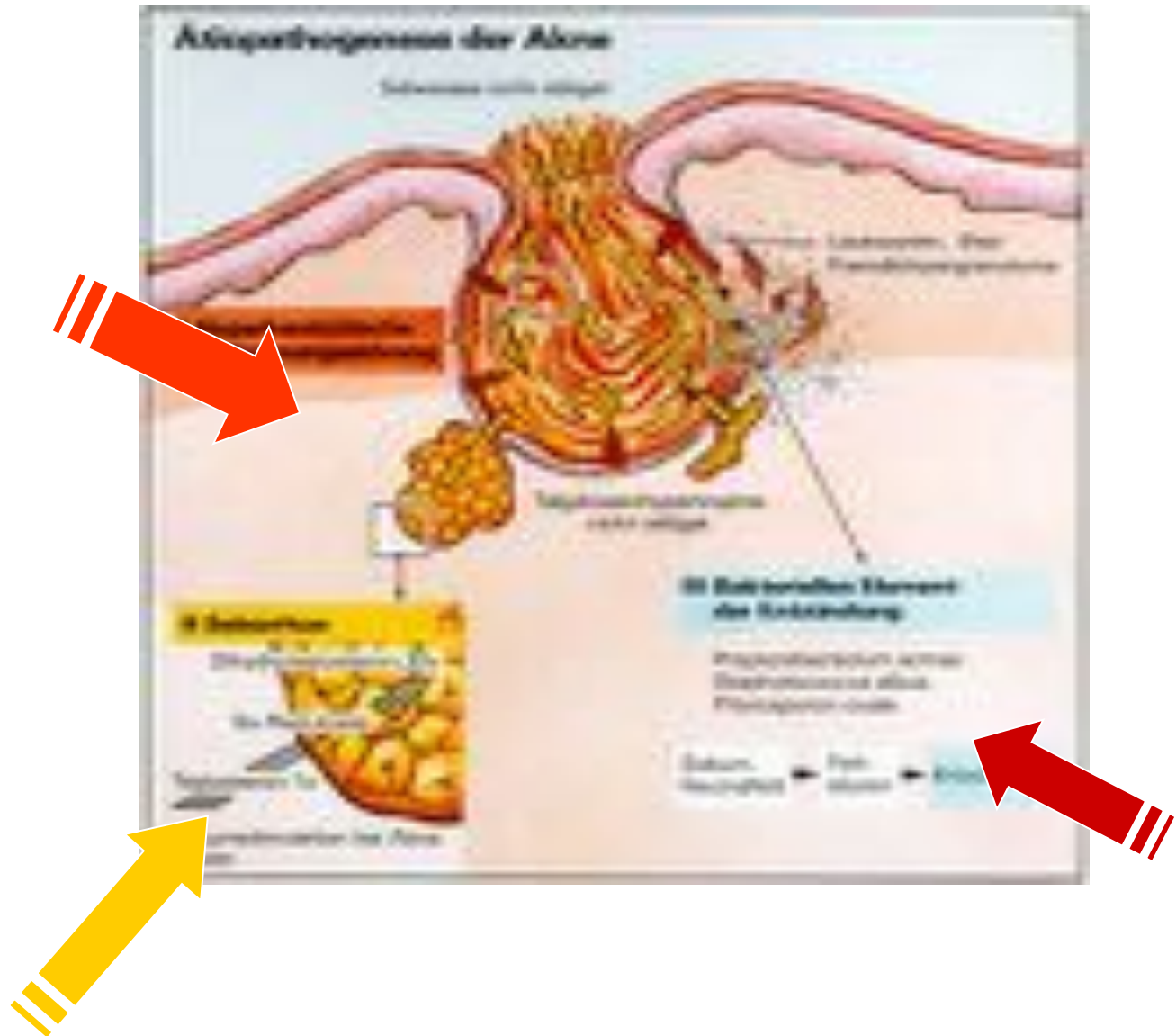
Antibiotika

# S3-Therapiealgorithmus

Nast et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: s1-s29

Empfehlung	Komedonen-Akne	Milde bis moderate Akne pap. pust.	Schwere Akne pap. pust. / moderate Akne nodularkn.	Schwere Akne nodularkn. / Akne conglobata
Hoch	-	Adapalen+BPO (FK) oder BPO+Clindamycin (FK)	Isotretinoin	Isotretinoin
Mittel	Topische Retinoide	Azelainsäure oder BPO oder Topische Retinoide oder Syst. AB+Adapalen	Syst. AB+Adapalen oder Syst. AB+Azelaainsäure oder Syst. AB+Adapalen+BPO (FK)	Syst. AB+Azelaainsäure

# Angriffspunkte der Therapie





# Die verschiedenen Gesichter



# **STUFE 1**

## **Acne COMEDONICA**

offene und geschlossene Mitesser vorwiegend im Gesicht  
nur vereinzelt entzündliche Papeln und Pusteln

# **STUFE 2**

## **Acne PAPULOPUSTULOSA**

Gerötete, entzündete Knötchen ( Eiter )

# **STUFE 3**

## **Acne CONGOBLATA**

Tiefe in der Haut gelegene, häufig eiternde Knoten

# Was machen bei Acne comedonica

"Peeling" "Keratolyse"



Empfehlung	Komedonen-Akne
Hoch	-
Mittel	Topische Retinoide

# Was machen bei Akne papulopustulosa

Kombinationen



Warum Kombinations-  
therapien?



Empfehlung	Kombination	Wirkstoffe
Hoch	-	Adapalen+DFO (FK) oder BFO+Clindamycin (FK)
Niedrig	Topische Retinoide	Apollinone oder BFO oder Topische Retinoide oder Syst. Allin-Adapalen

# Was man papulopustulosa

Kombinationen

Warum Kombinationstherapien?



**Milde bis moderate  
Acne papulopustulosa**

**Adapalen+BPO (FK)  
oder  
BPO+Clindamycin (FK)**



**Tretinoin+Clindamycin  
oder  
Azelainsäure  
oder  
BPO  
oder  
Topische Retinoide  
oder  
Syst. AB+Adapalen**

Moderate  
papulopustulosa

BPO (FK)  
oder  
Clindamycin  
(FK)

Retinoide  
oder  
BPO  
oder  
Retinoide  
oder  
Adapalen

# Warum Kombinations-therapien?

Unterschiedliche Angriffspunkte der wichtigsten topischen Aknetherapeutika



Jensen 2007, Akne-entzündlich therapieren, Folge 1, Pathogenese der Akne. Die Fortbildungreihe der DGGG, Lehrstuhl für Dermatologie

# Was machen bei Akne conglobata

Power geben....

Check out  
my guns.



This is one of the side effects  
of the drug. I've been using  
to get some and drink my tea.

Schwere Akne pap. pust. /  
moderate Akne nodularis

Schwere Akne  
nodularis/  
Akne conglobata

Isotretinoin

Isotretinoin

Syst. AB+Adapalen  
oder  
Syst. AB+Azelaionsäure  
oder

Syst. AB+  
Azelaionsäure

Syst. AB+  
Adapalen+BPO (FK)



Akne conglobata



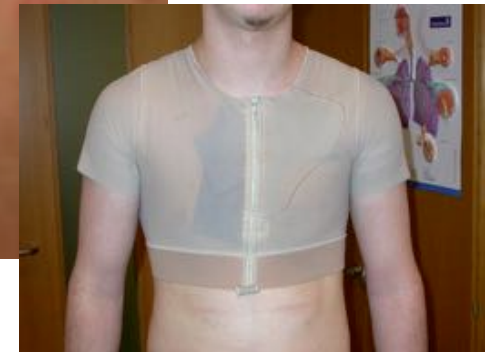








# Tipp für die Praxis



Zeitpunkt nicht verpassen !



# Timing!

# Let's talk about Isotretinoin

## Low dose Isotretinoin bei Acne conglobata

Mehra et al., *Acta Derm Venereol* 2012;92:247-248



in Kombination mit niedrig dosierter Isotretinoin

**Sulid und Isotretinoin**

Das Medikament Sulid ist ein Antibiotikum, das zur Behandlung von Akne eingesetzt wird. Es wird in Kombination mit Isotretinoin verwendet. Isotretinoin ist ein Retinoid, das die Talgproduktion reduziert und die Hauterneuerung beschleunigt. Die Kombination dieser beiden Wirkstoffe kann die Wirksamkeit der Aknebehandlung erhöhen. Es ist wichtig, die Einnahme dieser Medikamente strikt nach den Anweisungen des Arztes zu befolgen, da sie Nebenwirkungen verursachen können.



*und nein, Suizide sind häufiger wenn eine schwere Akne nicht richtig behandelt wird*

## Suizid und Isotretinoin

**Kommentar:** In zahlreichen gut kontrollierten Studien der letzten Jahre konnte kein Zusammenhang zwischen Isotretinoin-Therapie und Verschlechterung depressiver Symptome oder Suizidhäufigkeit nachgewiesen werden. Eigentlich sollte dieses Thema langsam von Tisch sein - es besteht aber leider noch trotz der guten Datenlage große Unsicherheit bei Ärzten und Patienten. Leider werden depressive Symptome noch immer im Beipackzettel aufgeführt, was umso mehr eine Aufklärung des Patienten notwendig macht.



# Ohne Komedo keine Akne !



Rosacea papulopustulosa





**Steroidakne**

alle Läsionen in gleichem Stadium,  
keine offenen Komedonen



# Akne und Schwangerschaft

**Topisch** (Benzac)  
**(Erythromycin)**

# Aknetherapie in der Stillzeit

*Butler et al., J Am Acad Dermatol 2014; 70: 401.e1-14*

- Retinoide topisch
  - Signifikante Absorption unwahrscheinlich, daher gelten Retinoide in der Stillzeit als sicher
- BPO
  - Abbau zu Benzoesäure, wird als Bezoat renal ausgeschieden, in allen Konzentrationen sicher
- Azelainsäure
  - Physiologische Dicarbonsäure

# Was ist neu 2017

## Aknetherapie in der Stillzeit

*Butler et al., J Am Acad Dermatol 2014; 70: 401.e1-14*

- Clindamycin systemisch
  - Erreicht Muttermilch in geringen Konzentrationen und gilt als sicher
- Tetrazykline systemisch
  - Kein Zusammenhang zwischen der Exposition durch Stillen und negativer Auswirkung auf Zahn-/Knochenwachstum
  - Eine Anwendung länger als drei Wochen sollte vermieden werden

# Was ist neu 2018

## Fazit für Klinik und Praxis

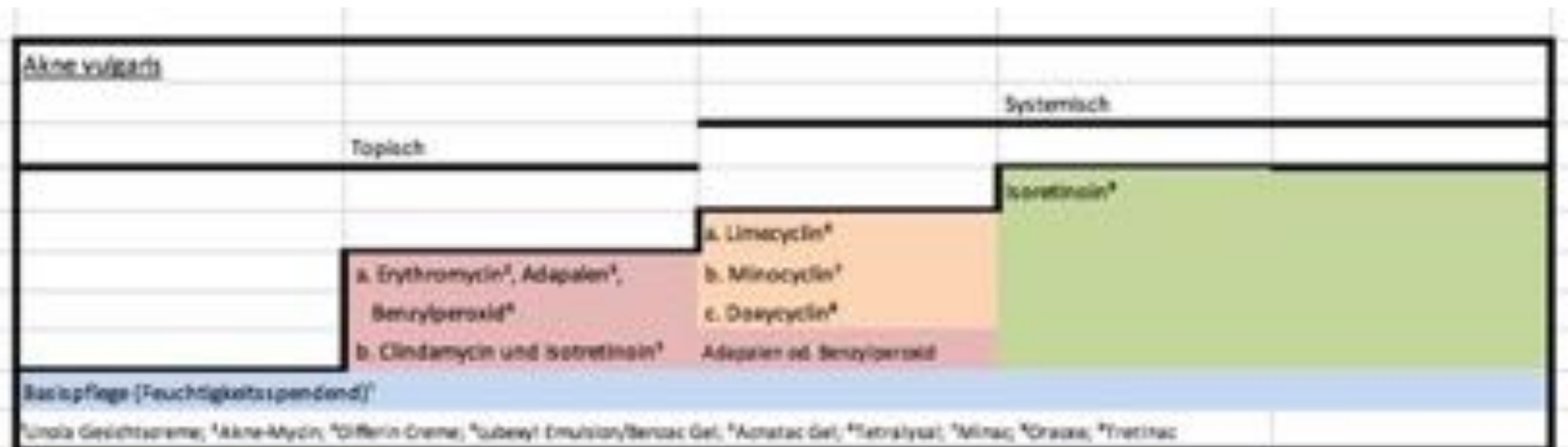
### 7 Patienten mit Rhabdomyolyse

- Davon ein letaler Verlauf
- Bei Hinweis auf Muskelschmerzen, Schwäche und dunklen Urin vor allem bei ausgeprägter sportlicher Aktivität → CK-Monitoring
- CK-Überprüfung vor, einen Monat nach Beginn der Behandlung und dann in Abständen von drei Monaten
  - Bei >5-facher CK-Erhöhung → Kontrolle nach Sportverbot
  - Wenn persistierend, Isotretinoin absetzen

### d. Akne vulgaris

Wirkstoff	Darreichungsform	Applikationsweg	Wirkstoffmenge pro Einheit	Therapiedauer	Zusätzliche Bemerkungen
Tretinoin = Airof Creme und Lotion 0.05%	Creme Lotion	lokal	0.5 mg/g	Therapiedauer gemäss Entscheid des Apothekers/ der Apothekerin	Eine Bestätigung, dass keine Schwangerschaft besteht sowie Information zum Risiko bei einer Schwangerschaft sind zu dokumentieren
Isotretinoin = Roaccutan Gel	Gel		0.5 mg/g		
Adapalen = Differin Creme und Gel	Gel Creme		1 mg/g		

### e. Therapie





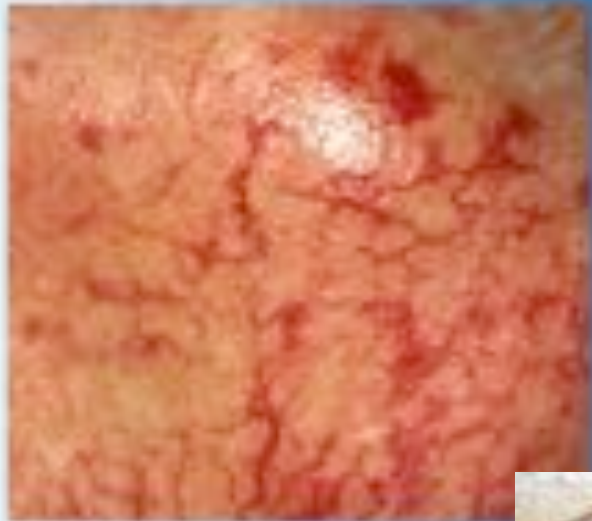
# *Rosazea (inkl periorale Dermatitis)*



# *Rosazea (inkl periorale Dermatitis)*



# *Rosacea (inkl periorale Dermatitis)*



Severe Untreated Facial Broken Cap



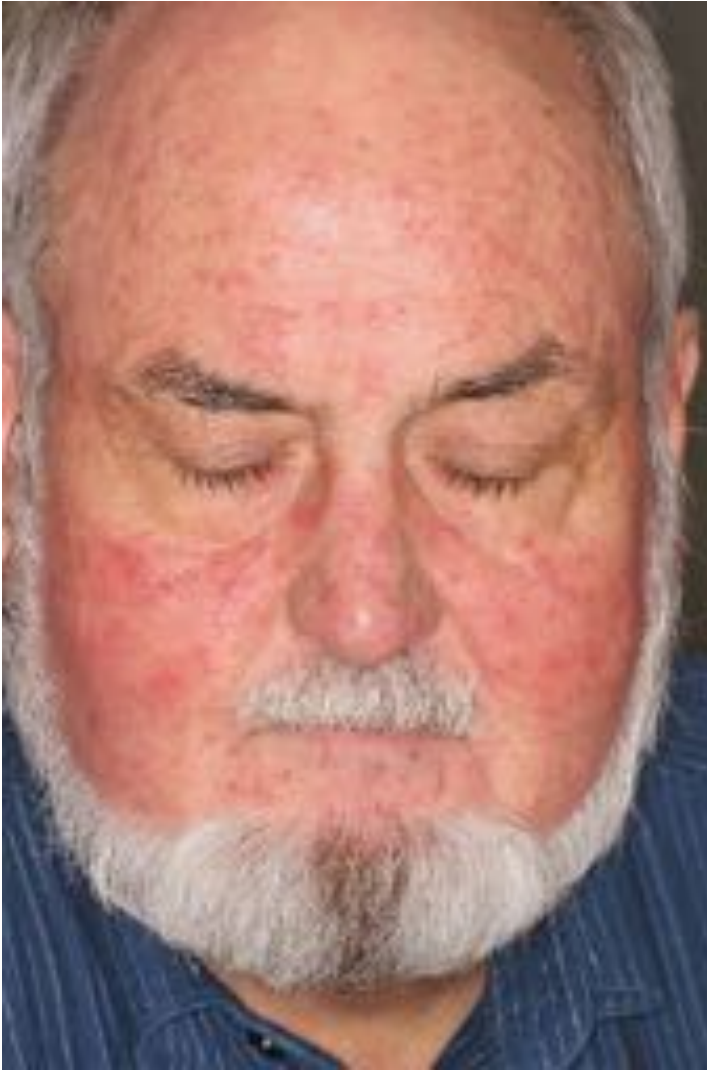
© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



# *Rosazea (inkl periorale Dermatitis)*



# *Rosazea (inkl periorale Dermatitis)*



# *Rosazea (inkl periorale Dermatitis)*

## Vorkommen/Epidemiologie

Bei einer Population von arbeitenden Menschen > 30 Jahre wurde eine **Prävalenz** von 22% angegeben. Sie wäre damit die häufigste Hauterkrankung überhaupt.



# *Rosazea (inkl periorale Dermatitis)*

## Ätiopathogenese

- Nicht vollständig geklärt.
- Genetische Dispositionen mit Abnormitäten in der **angeborenen Immunität** (diese betreffen das antimikrobielle

Unknown! But trends show that it is more common if you...

- Are fair skinned
  - Blush easily
  - Are female.
- Most common between the ages 30 to 50

# Rosazea (inkl periorale Dermatitis)

## Definition

Häufige, chronische, zunächst rezidivierende später persistierende Erkrankung mit zentrofazialen Teleangiektasien, persistierenden oder flushartig einsetzenden, häufig temperaturinduzierten oder psychisch induzierten Erythemen, sowie längerdauernden entzündlichen Episoden mit folliculären auch parafolliculären Papeln und Plaques, folliculären Papulopusteln und Pusteln. In schweren Fällen wird das Krankheitsbild durch Bindegewebs- und Talgdrüsenhyperplasien (Phymbildungen) kompliziert. Charakteristisch ist schubweiser Verlauf.





# *Rosazea (inkl periorale Dermatitis)*



# *Rosazea (inkl periorale Dermatitis)*



# *Rosazea (inkl periorale Dermatitis)*



# *Rosazea (inkl periorale Dermatitis)*



# *Rosazea (inkl periorale Dermatitis)*



# *Rosazea (inkl periorale Dermatitis)*



# *Rosazea (inkl periorale Dermatitis)*



# ***Rosazea (inkl periorale Dermatitis)***





# *Rosazea (inkl periorale Dermatitis)*



# *Rosazea (inkl periorale Dermatitis)*



# Rosazea (inkl periorale Dermatitis)

## Klassifikation der Rosazea nach Subtypen

*Wilkin et al., J Am Acad Dermatol. 2002; 46:584-587*



### Erythematotelangiectatic

- Central facial erythema
- Flushing
- +/- telangiectasia



### Papulopustular

- Central facial erythema
- Transient or persistent papules/pustules



### Phymatous

- Skin thickening



### Ocular

- Foreign-body sensation
- Burning, stinging, dryness, itching
- Other

# Rosazea (inkl periorale Dermatitis)

## Koexistenz verschiedener klinischer Zeichen innerhalb der einzelnen Subtypen

Tan et al., Br J Dermatol. 2017;176:197-199

Rosacea erythemato-teleangiectatica



Rosacea papulopustulosa



Glandulär hyperplastische Rosazea



Okuläre Rosazea



Zentrofaziales Erythem (transient und persistierend)

Teleangiektasien

Entzündliche Läsionen (Papeln, Pusteln)

Phymatöse Läsionen

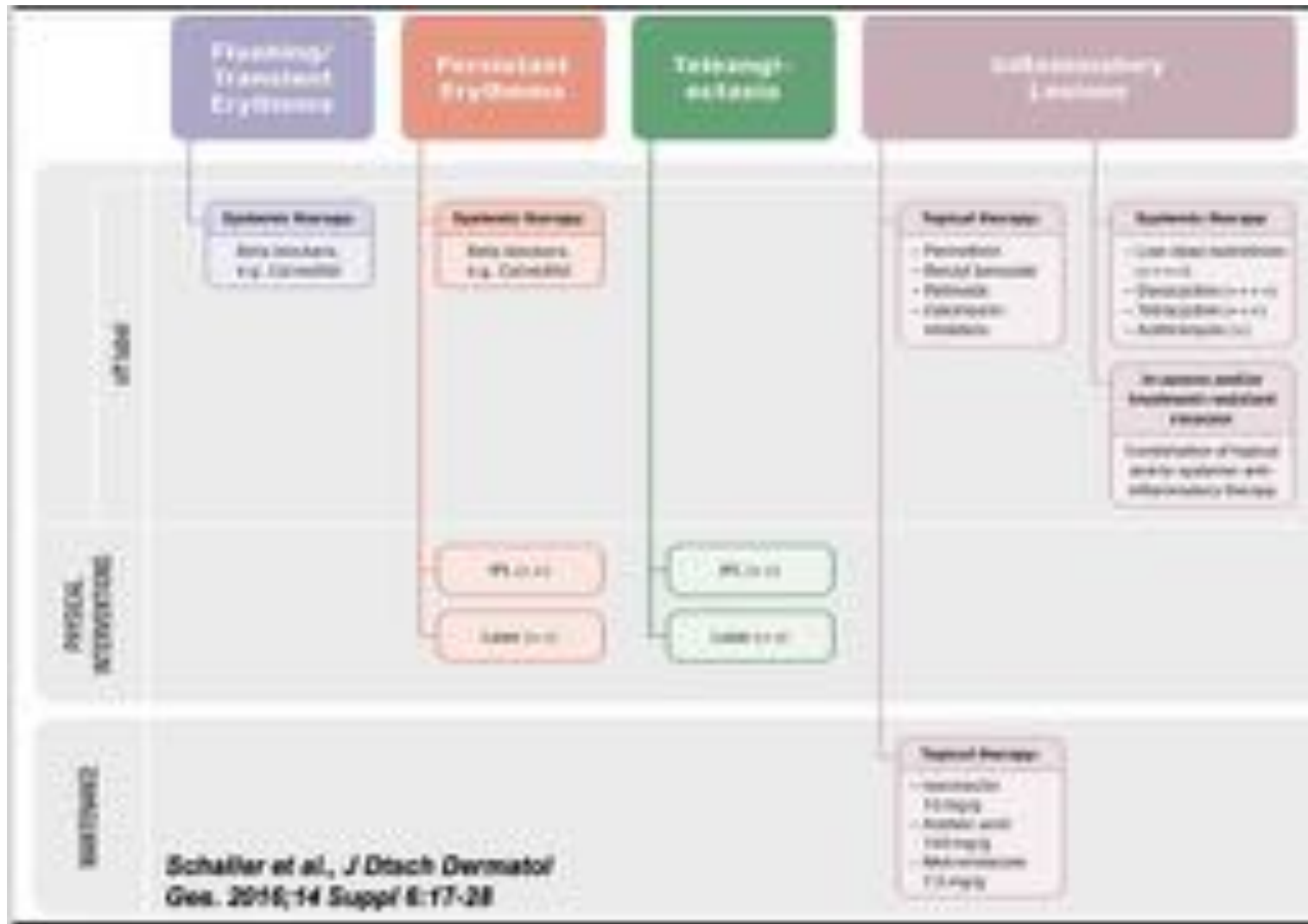
Okuläre Manifestationen

# Rosacea (inkl periorale Dermatitis)

	Flushing/ Transient Erythema	Persistent Erythema	Teleangi- ectasia	Inflammatory Lesions
PATIENT MANAGEMENT	General Measures: Patient education, avoidance of triggers, sun-protection, skincare, doco			
MEDICAL		<p><b>Topical Therapy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Brimonidine (2mg/0.1%)</li> </ul>		<p><b>Severity</b></p> <p><b>Topical Therapy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Azelaic acid (15mg/0.1%)</li> <li>- Adapalene (0.1%)</li> <li>- Benzoyl peroxide (2.5%)</li> </ul> <p><b>Systemic Therapy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Low-dose, modified-release doxycycline (40mg/100mg)</li> </ul> <p><b>In severe and/or treatment-resistant rosacea:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Combination of topical and systemic anti-inflammatory therapy</li> </ul>

Schaller et al., J Dtsch Dermatol Ges. 2018;14 Suppl 6:17-28

# Rosacea (inkl periorale Dermatitis)



# Myths

**Coffee and Caffeine Cause Flare-ups**

**Rosacea is Caused by Poor Hygiene**

**Rosacea is Contagious**

**Rosacea is the Same as Acne**

**Those with Rosacea are Heavy Drinkers**

## Types of rosacea

Ocular rosacea



Vesicular rosacea



Acne rosacea



Erythema





- ✓ Trigger meiden
- ✓ Sonnenschutz
- ✓ Weniger ist mehr
- ✓ Keine topische Steroide
- ✓ Antibiotica oder Retinoide
- ✓ Augen
- ✓ Langzeitpflege

# Was ist neu 2018

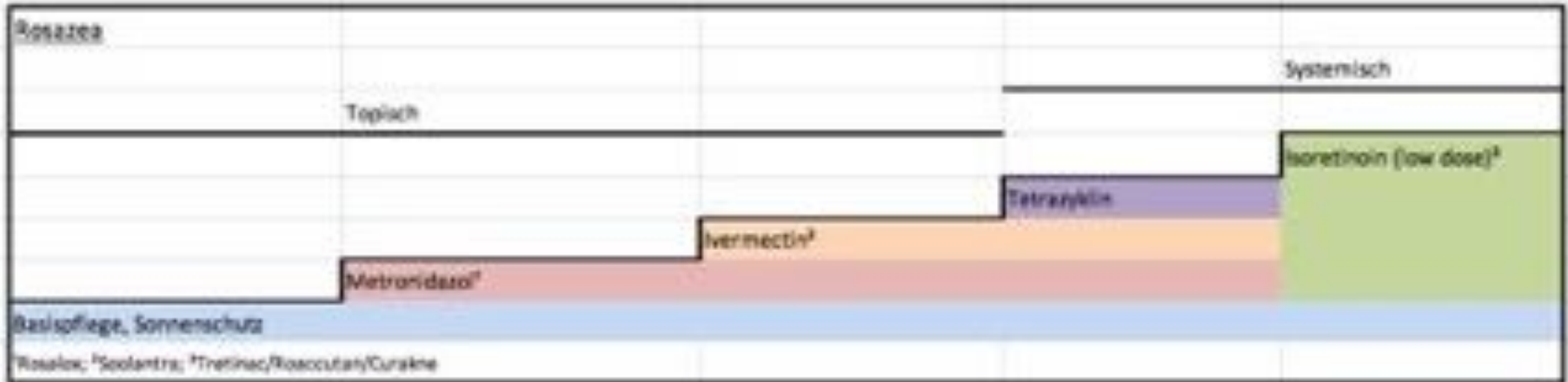


## Ivermectin bei R

Stein Gold et al., *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 316-323



- *Meine Leiter*



# Was ist neu 2017

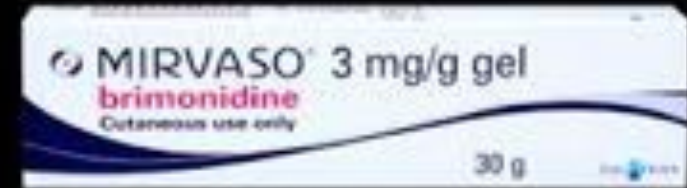


## Fazit für Klinik und

Ivermectin einmal täglich alternativ zu Metronidazol oder Azelainsäure jeweils zweimal täglich

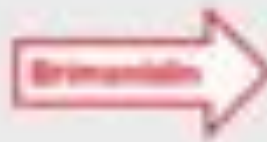
- Signifikant besser bezüglich
  - Wirksamkeit (erscheinungsfrei, fast erscheinungsfrei)
  - Verbesserung der Lebensqualität
- Kein Effekt auf Teleangiektasien, Erythem
- Steigender Benefit bei Langzeitanwendung
- 4 Wochen längeres rezidivfreies Intervall
- Bessere Verträglichkeit

# Was war neu 2017



## Behandlung des Erythems

*Fowler et al., J Drugs Dermatol 2013; 12: 650-656*



# *Weisser Hautkrebs*



**weisse**



**schwarze**





# Drei Schichten der Haut

Drei Schichten:  
Epidermis (Oberhaut)

Dermis (Lederhaut)

Subkutis (Fettgewebe)



# Die Basalmembran



Epidermis  
(Oberhaut)



Dermis (Lederhaut)







**AK-Karzinom – Basaliom**











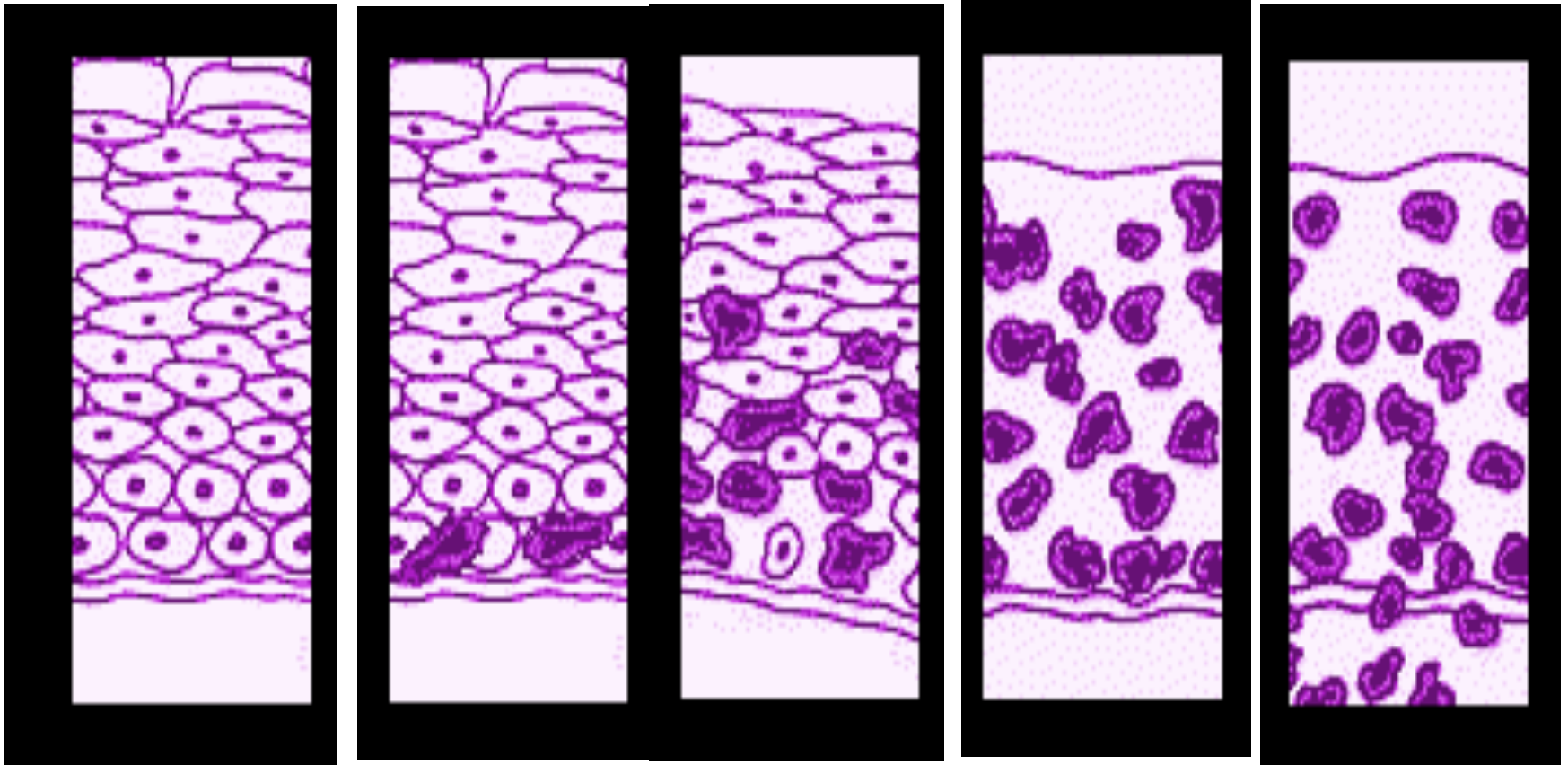








# Wie schaffen wir Ordnung?



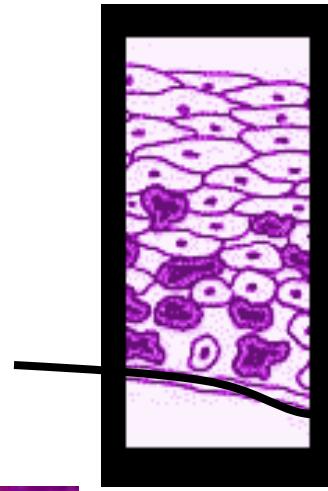
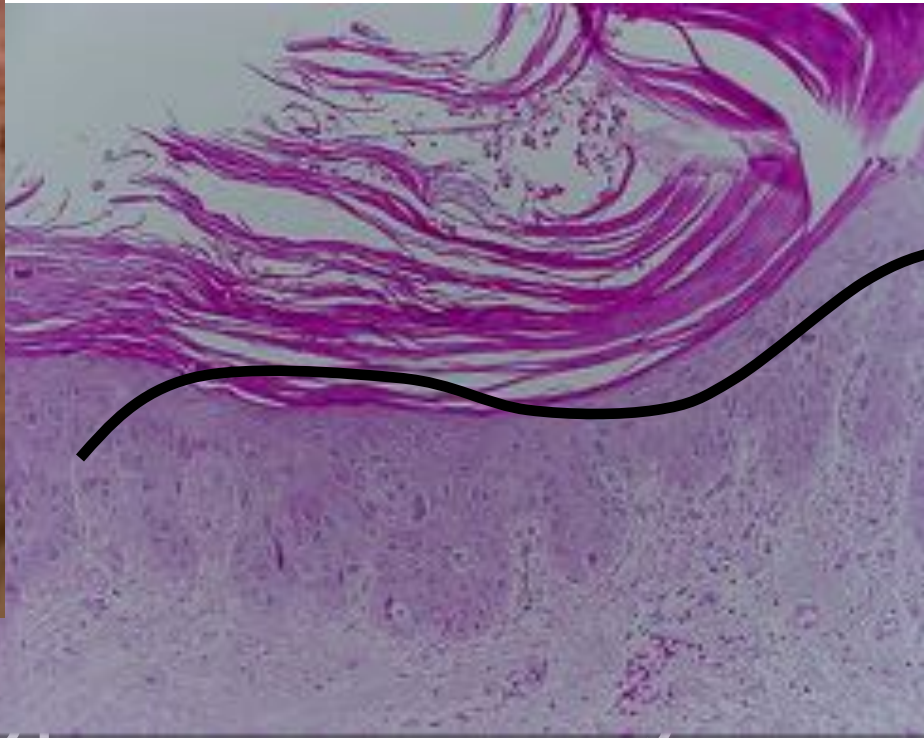
# Wie schaffen wir Ordnung ?

## AK und Übergang zu SCC State of the Art

*Fernandez Figueras, JEADV 2017;31 Suppl 2:5-7*

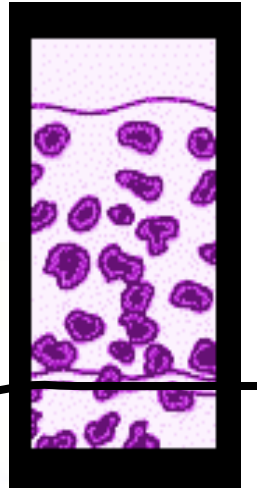
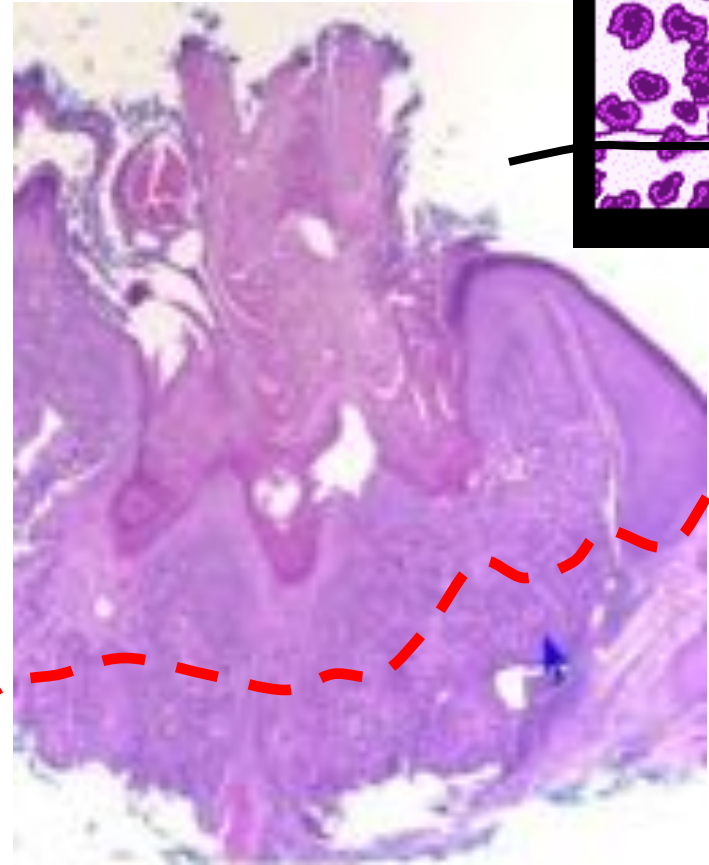


# Aktinische Keratose



**Vermehrung a  
oberhalb der Basalmembran**

# Plattenepithelkarzinom/ Spinaliom

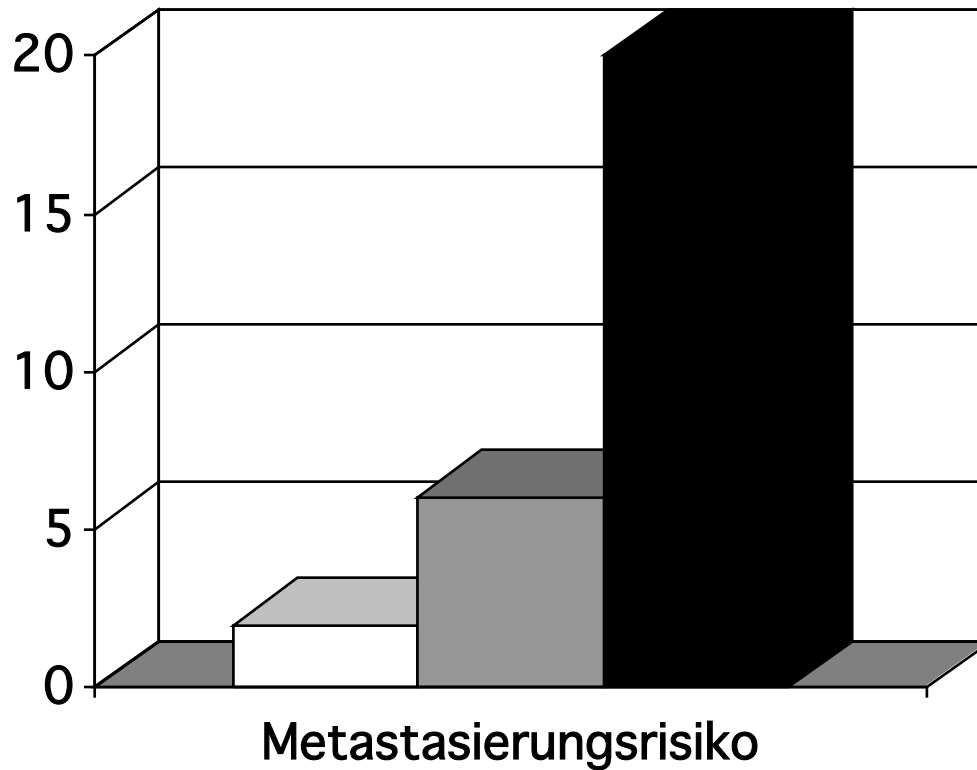


Vermehrung atypischer Keratinozyten  
unterhalb der Basalmembran



# Plattenepithelkarzinom

## Invasionstiefe



- 0-2 mm
- 2-5 mm
- über 5 mm



# Plattenepithelkarzinom

## Risikofaktoren für Tod durch SCC

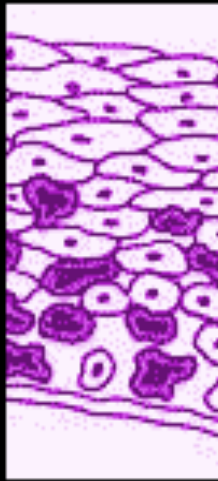
*Eigentler et al, J Invest Dermatol 2017;137:2309–15*

- Risikofaktoren für Tod durch SCC
  - Hohe Tumordicke HR 6,73
  - Desmoplastisches Wachstum HR 2,07
  - Immunsuppression HR 2,07

HR, hazard ratio



# Aktinische Keratose und Karzinom

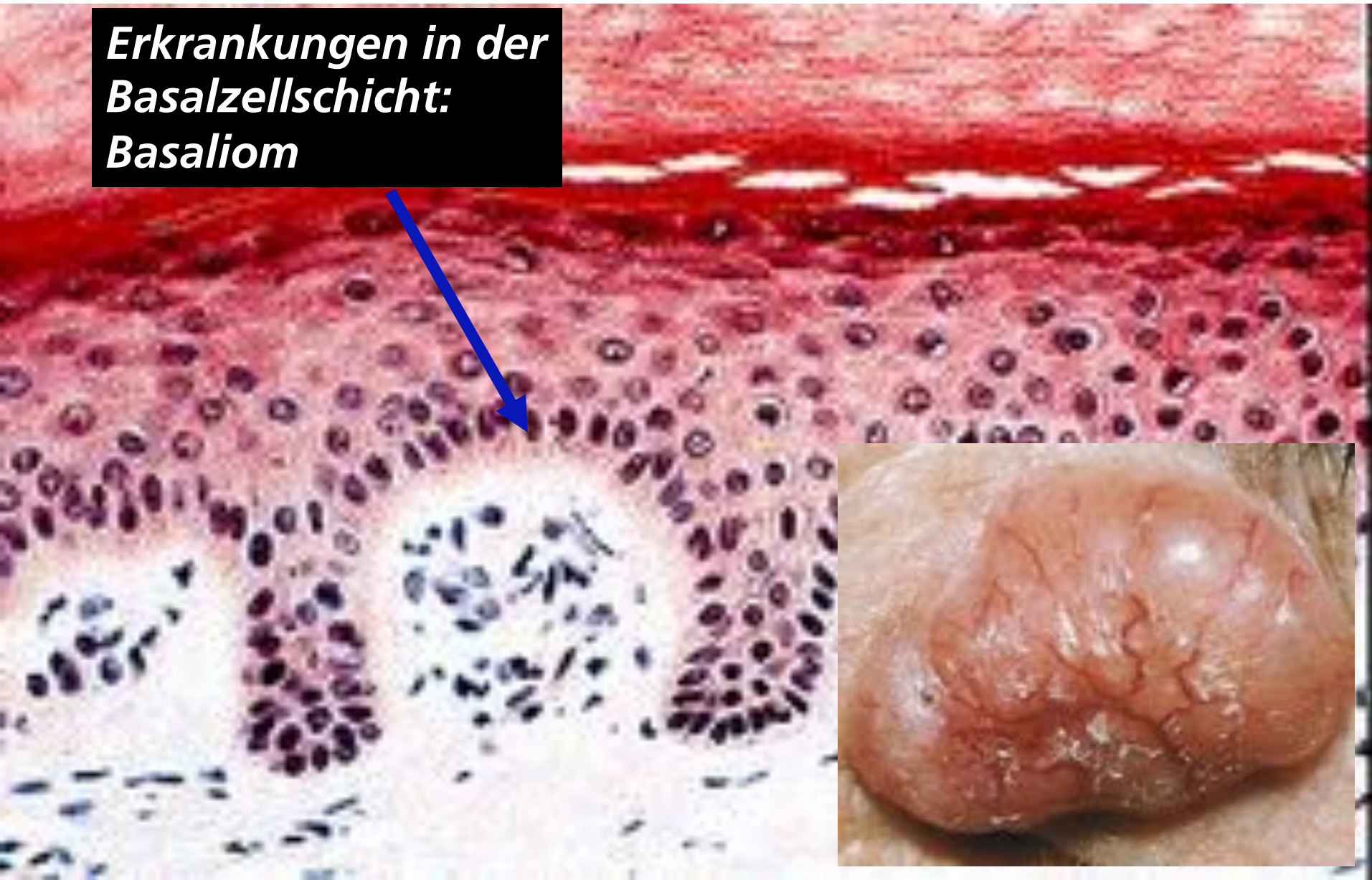


- Progression zum Karzinom 6-10%/10a
- Bei >10 AK 14% Karzinom in 5a

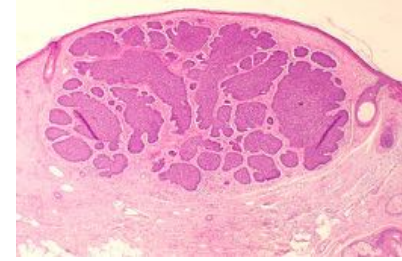


# (noduläres) Basaliom

*Erkrankungen in der  
Basalzellschicht:  
Basaliom*



# Ein Basaliom metastasiert zwar nicht.....



- .....aber kann durchaus zerstören



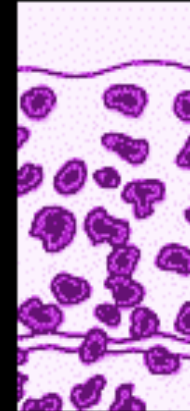
# Spektrum des „weissen Hautkrebs“

non-melanoma skin cancer-NMSC

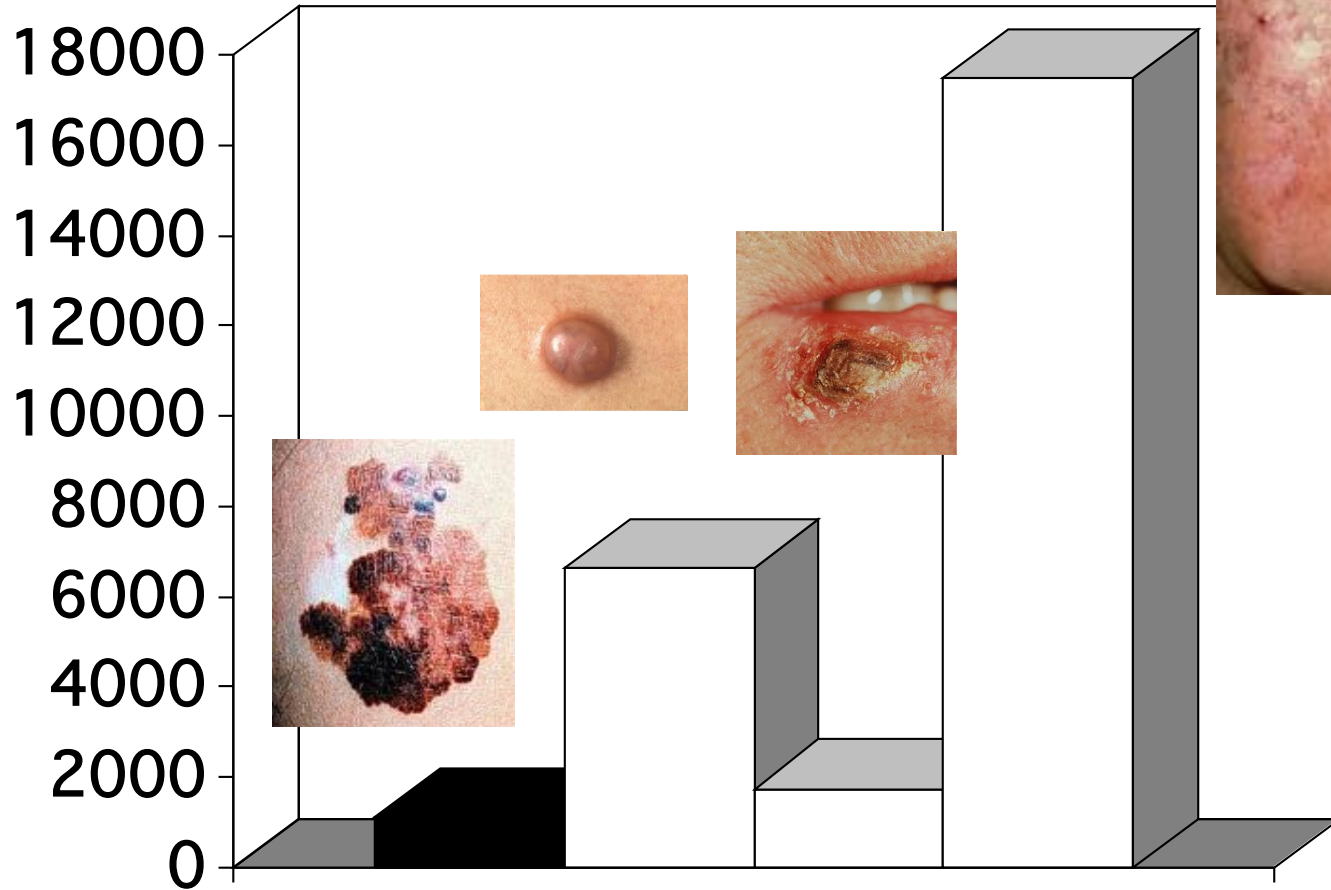
**Aktinische Keratose (AK)**

**Plattenepithel-Karzinom**

**Basalzell-Karzinom**



# Epidemiologie



**Welche Ursachen  
vom weissen Hautkrebs  
kennen Sie ?**



# UV-Exposition



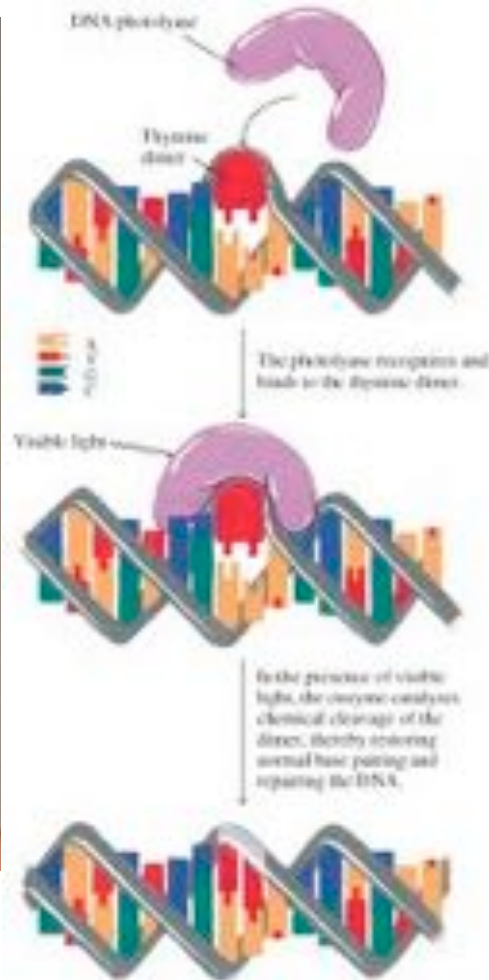
# Solarium-Exposition



NMSC	RR
SCC	2.5
BSM	1.5



# Genetik



# der typische Patient

Hauttyp I

Rot-blond

Helle Augen

Laubflecken

Männlich

Landwirt/Segler/Golfer

Alter <30a <10%

Alter >70a >80%



# Rauchen

RR 2x für SCC





# Die Risikofaktoren

Hauttyp

Genodermatosen

Exposition

Immunsuppression





**Wie erkennen Sie  
einen weissen Hautkrebs?**







# Aktinische Keratose vs Karzinom wie unterscheiden ?

- Im Zweifelsfall Biopsie !
- Rezidiv
- Kein undulierender Verlauf
- Knoten, Blutung, Hyperkeratosen
- Immunsuppression
- Risiko-Lokalisationen

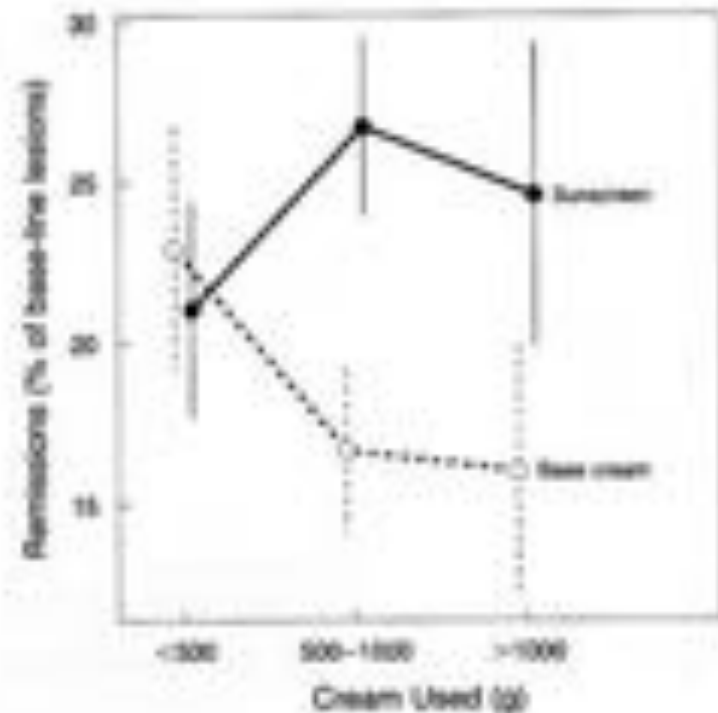
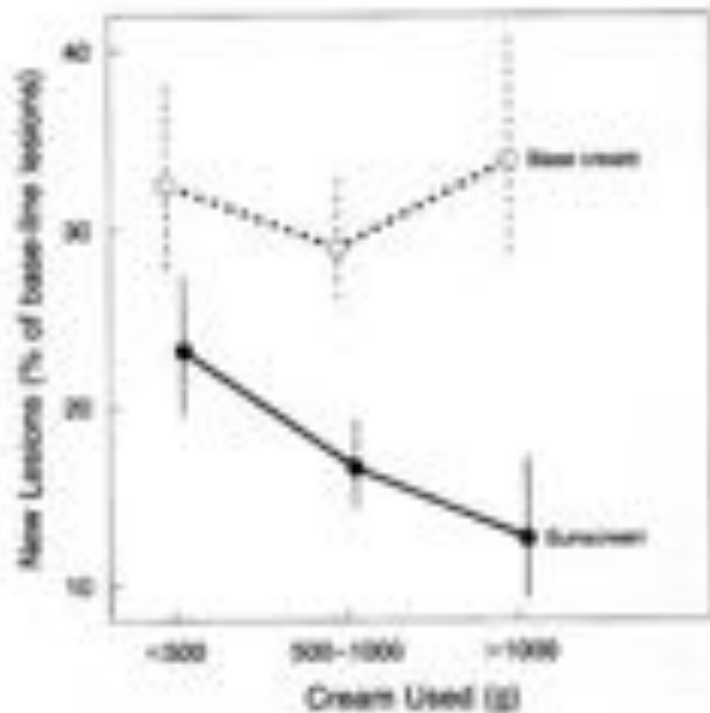


**Therapie**

**Was macht immer Sinn ?**

# ***AK Reduktion mit Sonnenschutz***

***Reduktion v. Neuerkrankungen sowie bestehender AK  
Dosisabhängig***



Thompson, N Engl J Med 1993



# Sonnenschutz







**Sonnenschutz =**

**1. Verhalten**

**2. Textiler Schutz**

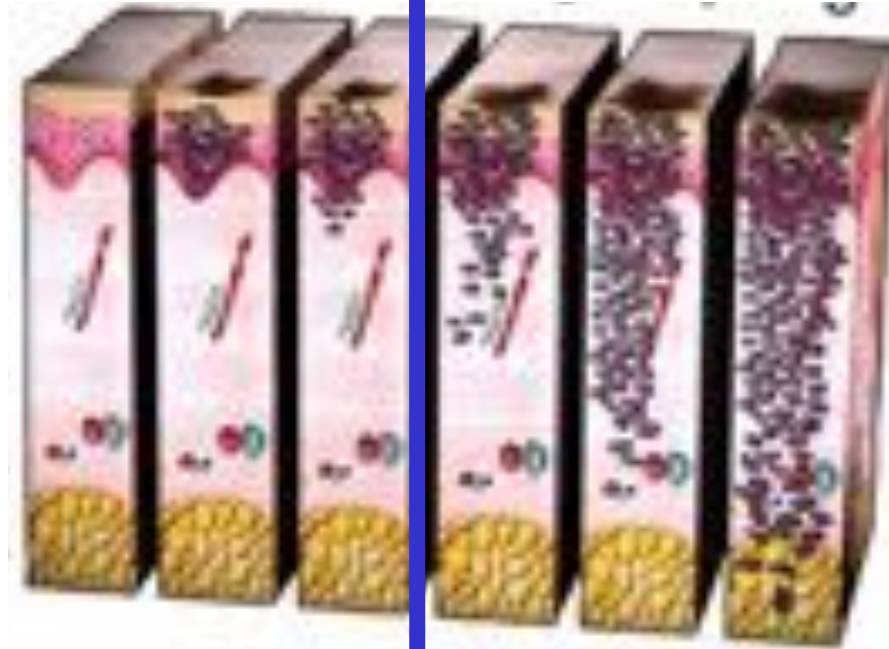
**3. „natürlicher“ Schutz**

**4. Schutzmittel (UVB/UVA)**

**Wie behandeln ?**

# Invasionstiefe und ihre Empfehlung

UV Schutz  
Kürettage  
Laser/EK  
Kaustik  
5-FU  
Imiquimod  
PDT  
Kryo



RT  
Chirurgie

**Es kommt auf die Tiefe an !**

# Therapie

## Was ist neu?



# ***AK Reduktion mit Ingenol mebutate***

***Picato®***

***Cell death inducer***

***FDA phase III trials***

***responder rate 37 complete / 60% partial vs. vehicle 2 (7)%***

***an zwei/drei aufeinanderfolgenden Tagen***



# AK Reduktion ?

## Ingenolmebutat gegen AK

Jansen et al, NEJM 2019;380:935-46

RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

624 Patients with diagnosis of 5 or more actinic keratosis lesions

5-Fluorouracil  
cream



N=155

Imiquimod  
cream



N=156

Methyl  
aminolevulinate  
photodynamic  
therapy



N=156

Ingenol  
mebutate gel



N=157

Reduction of  $\geq 75\%$  in actinic keratosis from baseline to 12 mo after completion

74.7%

53.9%

37.7%

28.9%

# ***AK Reduktion mit 3% Diclofenac***

***Solaraze®***

***COX I/II inhibitor***

***three randomized phase III trials***

***responder rate 47 % vs. placebo 19 %***

***Lange Behandlungsdauer (2x tgl 12 Wo)***

***Kontaktdermatitis***



# PDT – photodynamische Therapie



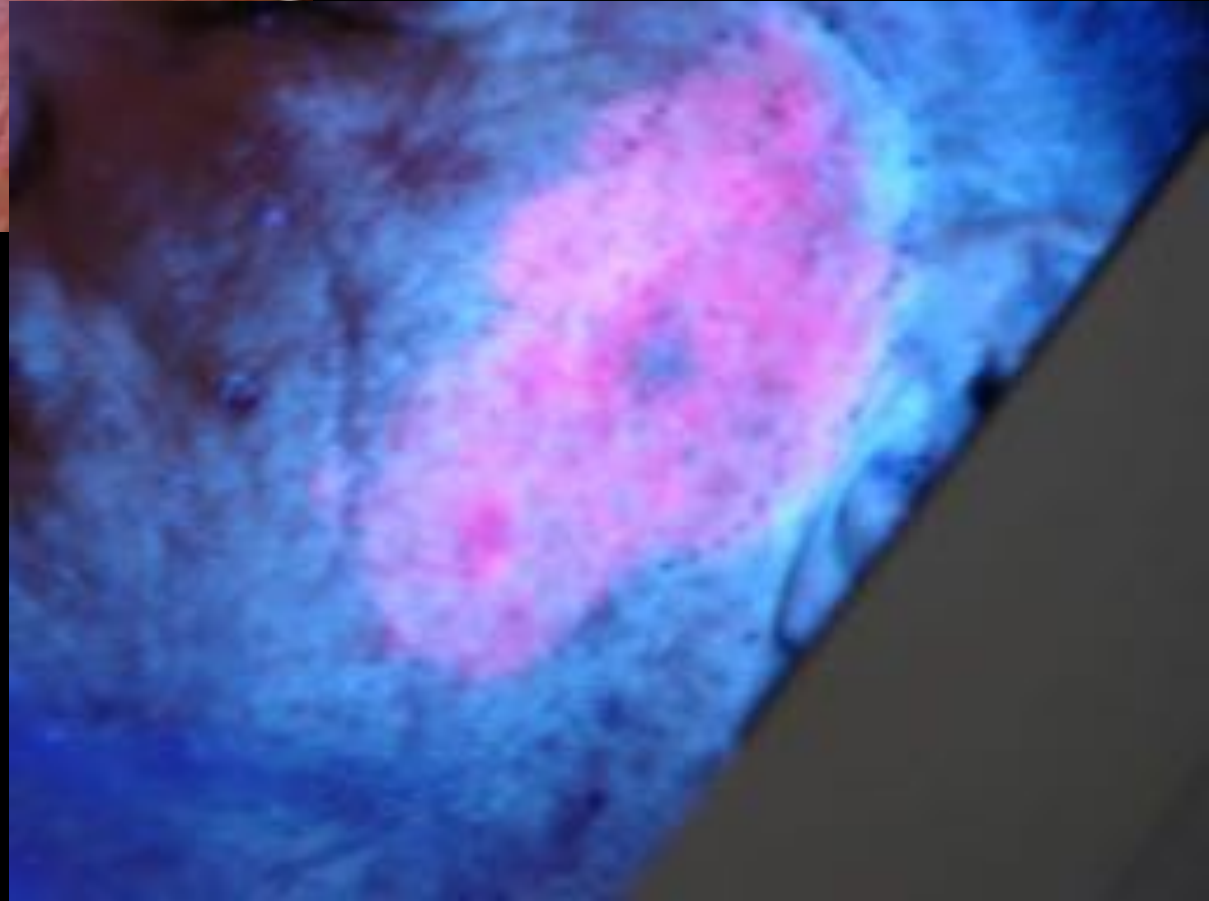


# ***PDT***

Deshalb  
wird  
ein  
Sicherheitsrand  
mitbehandelt.



***PDT***



***PDT***

aktulite



# Tageslicht-PDT vs. Rotlicht-PDT

*Rubel DM et al., BJD. 2014; 171:1164-71*

Kasten:

## *Daylight-PDT nach Prof. Lasse R. Braathen*

In der Schweiz anwendbar von Ende April bis Ende September. Voraussetzungen: heller Tag ohne Regen, Temperatur über 12 °C.

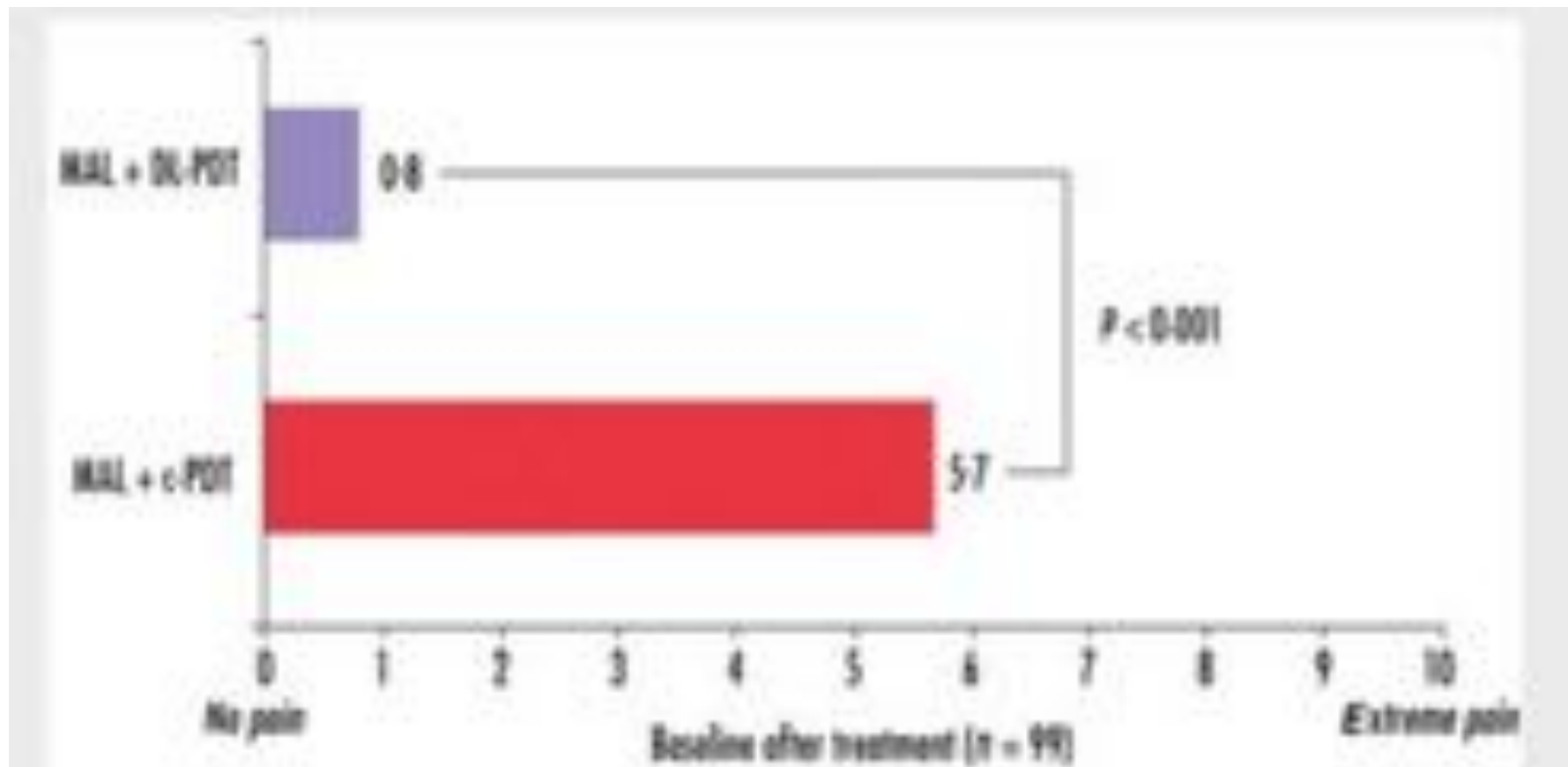
Vorgehen:

- Präkanzerosen külettieren.
- Sonnenschutzmittel (Louis Widmer Gel Solaire SPF 15) auf alle lichtexponierten Areale auftragen, auch auf die Läsionen.
- 20 Minuten warten.
- Applikation von Metvix® Creme auf die Präkanzerosen.
- Keine Okklusion, keine Kappe.
- Während 30 Minuten drinnen bleiben.
- Anschließend ins Freie gehen für 90 bis 120 Minuten (90 Minuten an einem sonnigen Tag, 120 Minuten an einem teilweise sonnigen oder bewölkten Tag).
- Die Tageslichtexposition im Freien soll zwischen 11 und 16 Uhr erfolgen.
- Metvix® Creme abwaschen.
- Erneut Sonnenschutzmittel überall auftragen.

Quelle [3]

# Tageslicht-PDT schmerzt weniger als Rotlicht-PDT

*Rubel DM et al., BJD. 2014; 171:1164-71*



Louis Widmer AG QAB<sub>+</sub>

## **AMELUZ Gel 78 mg/g (iH 04/16)**

Aminolevulinsäure

L01XD04

Dermatologikum zur Behandlung der aktinischen Keratose

# **Ad hoc: Biofrontera AG - Lizenzvereinbarung für Ameluz® in der Schweiz und Lichtenstein mit Louis Widmer SA**

Fachinformation des Arzneimittel-Kompodium der Schweiz

## **Alacare®**

*Spirig Pharma AG*

### **ANZV**

#### **Zusammensetzung**

Wirkstoff: 5-Aminolävulinsäure hydrochlorid.

Hilfsstoffe: Excipients ad praeparationem.

#### **Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Pflaster à 8 mg 5-Aminolävulinsäure. Das entspricht 2 mg pro cm<sup>2</sup>. Jedes Pflaster ist 4 cm<sup>2</sup> gross, quadratisch mit abgerundeten Ecken.

#### **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Einmalige Behandlung von leichten aktinischen Keratosen (AK) im Gesicht und auf der Kopfhaut (unbehaarte Bereiche) mit einem Durchmesser von maximal 1,8 cm.

#### **Dosierung/Anwendung**

# TIMs



Topischer Immun-  
modulator (TIM)

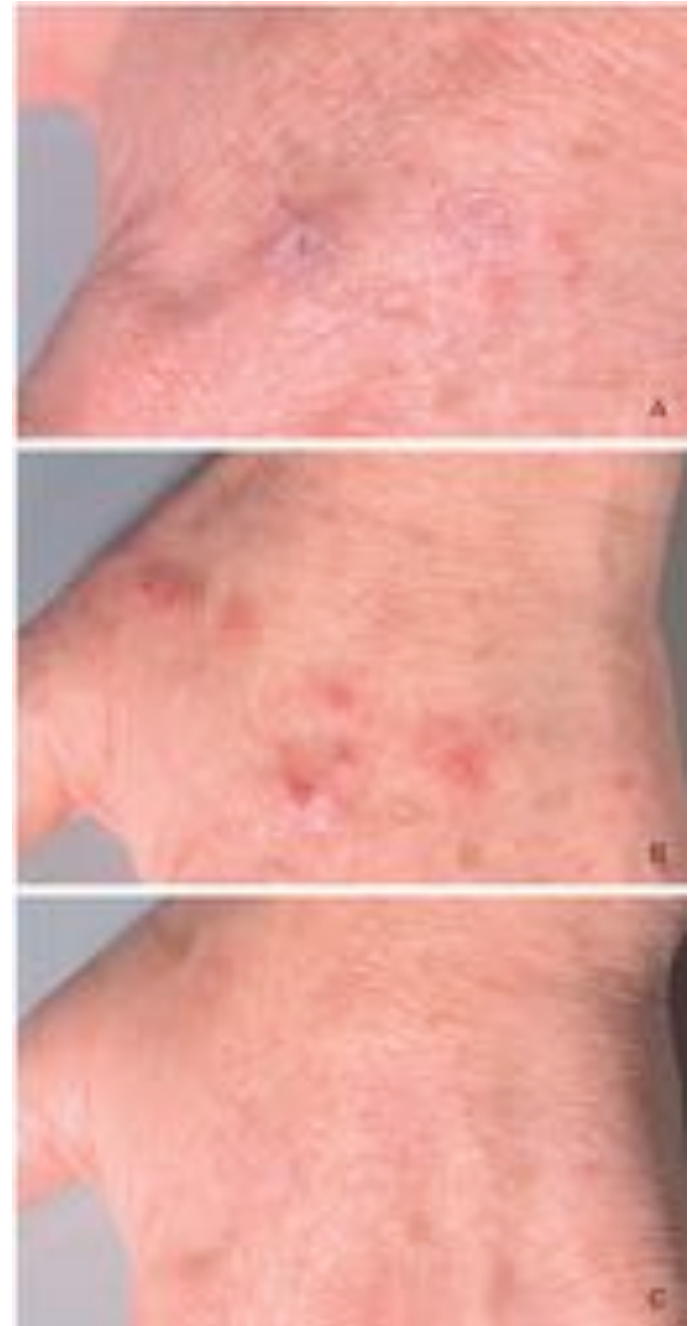
# Imiquimod

## Vorteile

- Nicht invasiv
- Kosmetik
- Geringer Aufwand

## Nachteile

- Keine Histologie
- Lokale Nebenwirkungen
- Compliance





# Imiquimod



# Imiquimod

BSM Mo-Fr

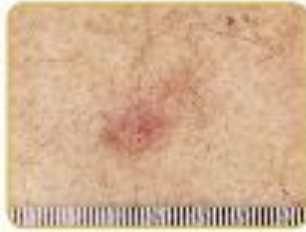


AK Mo-Mi-Fr

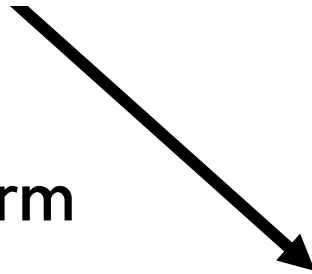


# TIM-Imiquimod

Haut vor der Behandlung



„Zytokin“-Sturm



Haut während der Behandlung



# Imiquimod



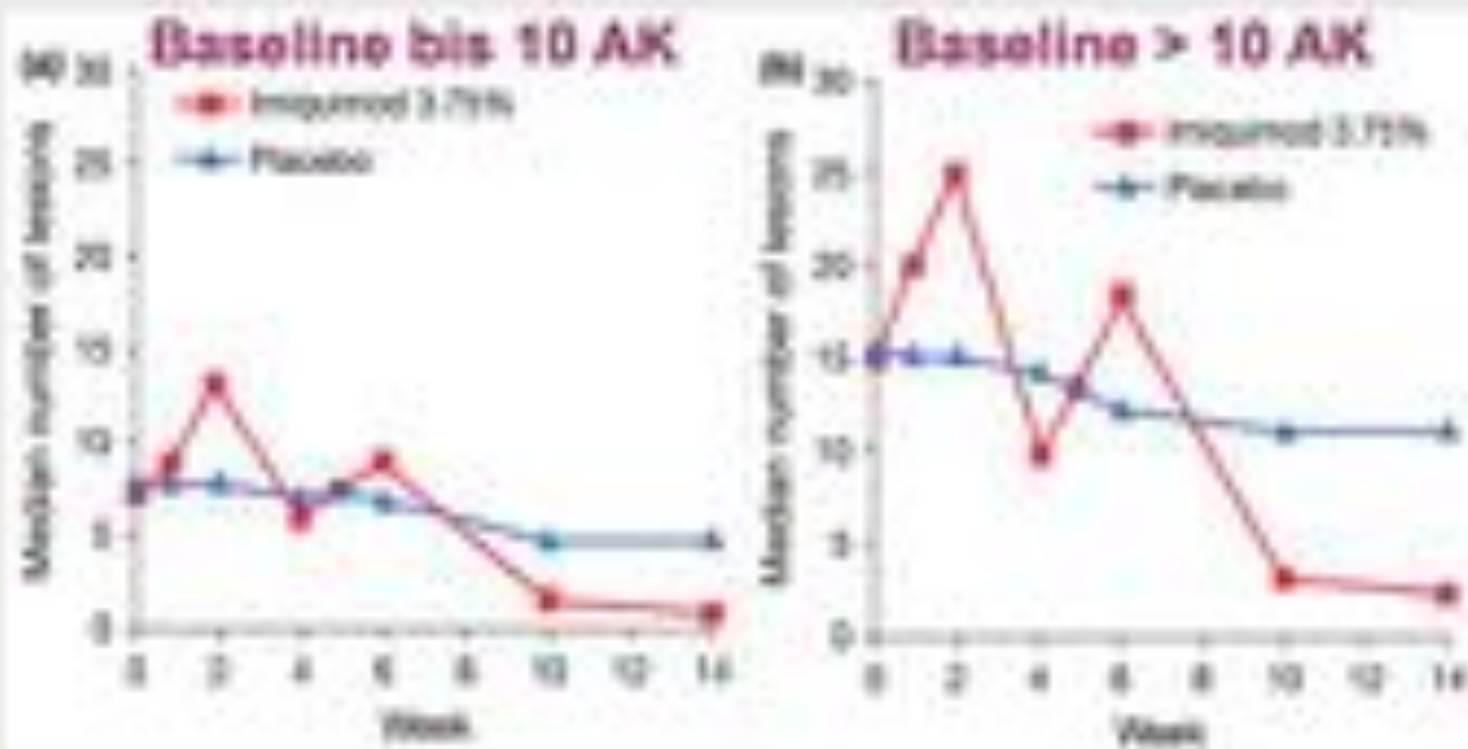
## Erosive Reaktion



# Imiquimod – 3.75% Zyklara

## Imiquimod 3,75% als Flächenbehandlung

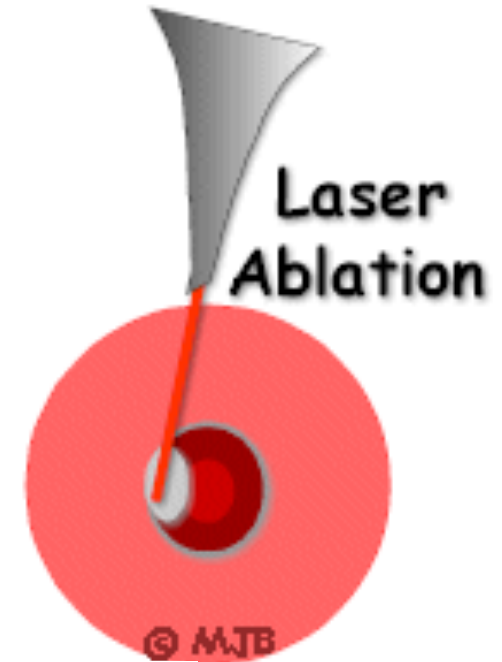
Perle K et al. J EADV. 2014; DOI 10.1111/jdv.12782



**Therapie**

**Was ist altbewährt?**

# Was ist altbewährt ?



Efudix®

---

VALEAN

---

Zytostatikum zur lokalen Behandlung präinvasiver Hautveränderungen

**Zusammensetzung**

Wirkstoff: Fluorouracilum.

Salbe: 50 mg/g (5%) Öl-in-Wasser-Emulsion.

Hilfsstoffe: Propylenglykol; Konservierungsmittel

Excip. ad ung.

# ***5-Fluorouracil 5-FU***

***Efudix® (5%) (1-2 x / Woche für 9 Wochen)  
cytotoxic agent influencing DNA-synthesis  
numerous phase III trials since 1968  
responder rates 75 – 86.5 %***

***Erosive Reaktion***





# **5-Fluorouracil 5-FU mit SA 10%**

## **5-FU 0,5% + Salicylsäure 10% gegen hyperkeratotische AK**

*Simon JC et al., JEADV. 2015; 29:881-9*

- Follow-up nach 6 Monaten:
  - Rezidiv AK 39% in 5-FU/SA-Gruppe
  - Rezidiv AK 85% in Kryotherapiegruppe



# Kryotherapie

## Vorteile

- *Schnell, einfach*
- *Rezidivquote um 8%*
- *Günstig*

## Nachteile

- *schmerzhaft*
- *Kosmetik*
- *Keine Histopathologie*
- *Beschränkt einsetzbar*



# ***Radiotherapie (RT)***

## ***Vorteile***

- Praktisch schmerzfrei***
- Grosse Areale***
- Rezidivquote 6-25%***
- Antikoagulierte***

## ***Nachteile***

- Aufwand***
- Nicht wiederholbar***
- Akute und chronische Radiodermatitis***
- Onkogen/mutagen***



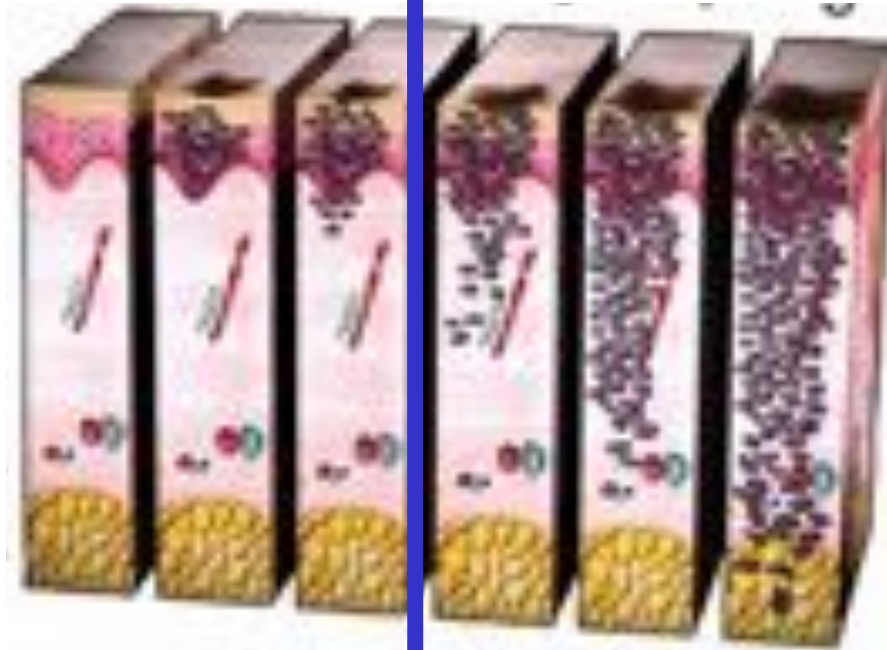


***Radiotherapie (RT)***



# Invasionstiefe und ihre Empfehlung

UV Schutz  
Kürettage  
Laser/EK  
Kaustik  
5-FU  
Imiquimod  
PDT  
Kryo



RT  
Chirurgie

**Es kommt auf die Tiefe an !**

# Therapie ist individuell !

Kosmetische  
Erwartungen

Lokalisation

Aufwand/Kosten

Rezidiv/Metastase

Invasionstiefe



# Lokalisation



# Aktinische Keratose vs Karzinom wie unterscheiden ?

- Im Zweifelsfall Biopsie !
- Rezidiv
- Kein undulierender Verlauf
- Knoten, Blutung, Hyperkeratosen
- Immunsuppression
- Risiko-Lokalisationen
- Rezidiv nach einer Intervention
- **neu SCHMERZEN**





Tab. 21-5 Behandlungsmöglichkeiten der akuten Kanzerose (Akt) 2004

<p>Salicyl-Gel<sup>®</sup> (2% Dulciferol)</p>	<p>wenig Nebenwirkungen, bei hyperkeratotischen AK wenig wirksam lange Anwendungszeit (bis 3 Wk)</p>
<p>Fluor-Gel<sup>®</sup> (Ingaverol<sup>®</sup>)</p>	<p>Einfach in der Anwendung (3 Tage / 3 Tage alternierend) Nötigung und Blasen an der Applikationsstelle, nur kleine Flächen</p>
<p>5-Fluorouracil (5-FU, Zytostatikum) z.B. Efudix<sup>®</sup> (2% 5-FU) z.B. Aftabon<sup>®</sup>, Uremal<sup>®</sup> (3,3% 5-FU mit 20% Salicyl)</p>	<p>Hoch wirksam, lange Anwendungszeit (bis 6 Wochen), erhebliche NW, Compliance- Probleme Insbesondere bei hyperkeratotischen AK</p>
<p>Rheostatische Therapie (RT) z.B. Metax<sup>®</sup>, Analox<sup>®</sup></p>	<p>Bei sehr RT neu und aufwendig, große Flächen, schmerzhaft Tagesliche RT</p>
<p>Destruktive Therapie z.B. Laser, Elektrokoagulation, Kryochirurgie, Stickstoff, chemisches Peeling (z.B. Phenol)</p>	<p>Umstrittene AK, insbesondere bei hyperkeratotischen AK</p>
<p>Chirurgie</p>	<p>Insbesondere bei tiefem Risiko zum Übergang in ein Squamom</p>
<p>Radiotherapie</p>	<p>Bei nicht-operablen Lokalisationen (z.B. Lippen, Ohren) bei nichtoperablen Patienten</p>
<p>Topische Immunmodulatoren (TIM) z.B. Aldara<sup>®</sup> (2% Imiquimod), Zylara<sup>®</sup> (3,75% Imiquimod)</p>	<p>Neu auf dem Markt, umstrittene Werte Nötigung und Blasen an der Applikationsstelle, nur kleine Flächen</p>
<p>Systemische Prophylaxe z.B. Aciclovir<sup>®</sup>, Nivolumab</p>	<p>Bei immunsupprimierten Patienten (insbes. Organtransplantatempfänger)</p>

<b>Topische Therapie</b>	<b>Abnahme AK</b>
Keine Behandlung	bis 21%
Sonnenschutzcrème	17-36%
5-Fluorouracil 5%	70-78%
5-Fluorouracil 0,5% & Salicylsäure 10%	55-77%
Imiquimod 5%	50-84%
Imiquimod 3,75%	34-36%
Diclofenac 3% & Hyaluronsäure	19-70%
Ingenolmebutat	34-42%
MAL-PDT	69-93%
Kryotherapie	39-88%

# Cemiplimab gegen SCC

*Migden et al, NEJM 2018;379:341-51*



## Cemiplimab gegen SCC

*Migden et al, NEJM 2018;379:341-51*

- ASCO Abstract Derma Update 2017
- Cemiplimab anti-PD-1 Antikörper





# Schwarzer Hautkrebs

## Krebs: Epidemiologie (USA)

Siegel et al, CA Cancer J Clin 2019;69:7-34

### Estimated New Cases

			Males	Females			
Prostate	174,890	20%			Breast	293,800	30%
Lung & bronchus	118,440	13%			Lung & bronchus	141,710	13%
Colon & rectum	78,990	8%			Colon & rectum	67,100	6%
Urinary bladder	61,790	7%			Uterine corpus	61,880	7%
<b>Melanoma of the skin</b>	<b>67,220</b>	<b>7%</b>			<b>Melanoma of the skin</b>	<b>33,200</b>	<b>4%</b>
Kidney & renal pelvis	64,120	6%			Thyroid	37,810	4%
Non-Hodgkin lymphoma	41,090	5%			Non-Hodgkin lymphoma	30,110	4%
Oral cavity & pharynx	38,140	4%			Kidney & renal pelvis	26,700	3%
Leukemia	26,920	4%			Pancreas	26,820	3%
Pancreas	20,040	3%			Leukemia	25,800	3%
<b>All Sites</b>	<b>870,970</b>	<b>100%</b>	<b>All Sites</b>	<b>891,480</b>	<b>100%</b>		

# Das Tödlichste auf der Haut



Der schwarze Hautkrebs

# *Epidemiologie CH*

	<b>Inzidenz</b>	<b>Absolut/Jahr</b>
<b>Melanom</b>	<b>16/100'000/Jahr</b>	<b>1120</b>
<b>Basaliom</b>	<b>95/100'000/Jahr</b>	<b>6650</b>
<b>SCC</b>	<b>25/100'000/Jahr</b>	<b>1750</b>
<b>AK</b>	<b>250/100'000/Jahr</b>	<b>17500</b>

***NMSC AUS 1-2 % = 2000/100'000 ! CH 350/100'000***

## Digital Doctor of 2017: Key Medical Disruptors

From Medscape Family Medicine

early detection is critical, as the  
the survival rate drops from 99%  
to 14% if detected in later stages

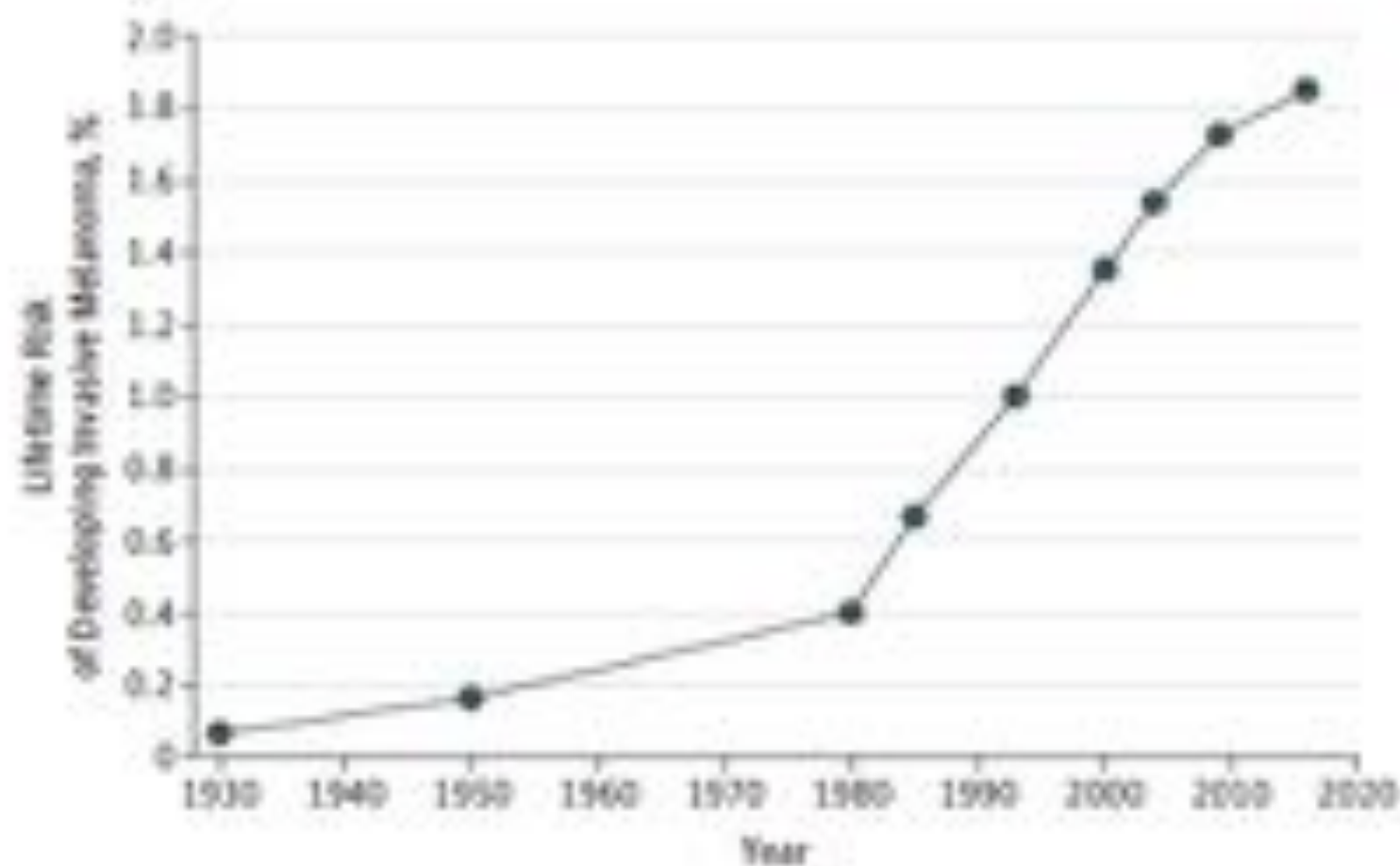




# Melanom: Inzidenz & Mortalität

Glazer et al, *JAMA Dermatol* 2017; 153: 225-226 (3)

Figure 1. Lifetime Risk of Developing Invasive Melanoma in the United States



# Melanom: Inzidenz & Mortalität

Glazer et al, JAMA Dermatol 2017; 153: 225-226 (3)

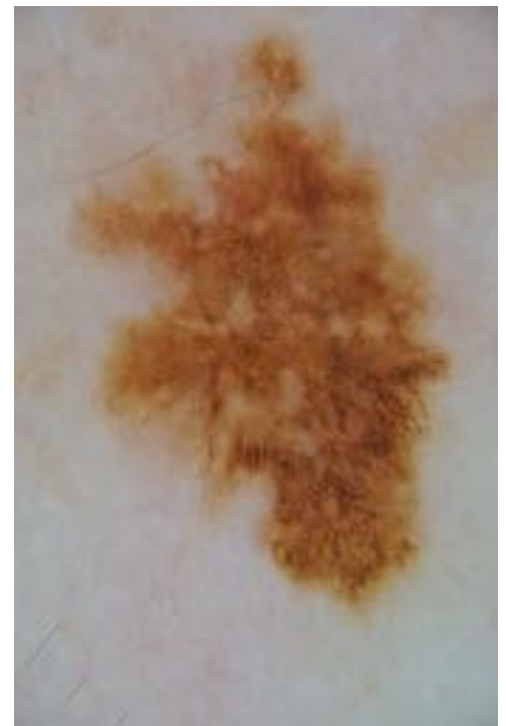
## Lebenszeit-Risiko

Invasive Melanome: 1:54

In-situ Melanome: 1:58

Alle Melanome: 1:24

**Sie können es verhindern !**



**Sie können es verhindern !**



# MELANOMA GROWTH PHASES



**Radial Growth Phase**



**Vertical Growth Phase**



**Invasionstiefe**

**bestimmt**

**Prognose**

10-year survival rate

93%

71%

59%

36%

Clark's Levels

1

2

3

4

5

10-year survival rate

93% 71% 59% 36%

Breslow Depth (mm)

0 V  
1 V  
2 V  
3 V  
4 V  
5 V

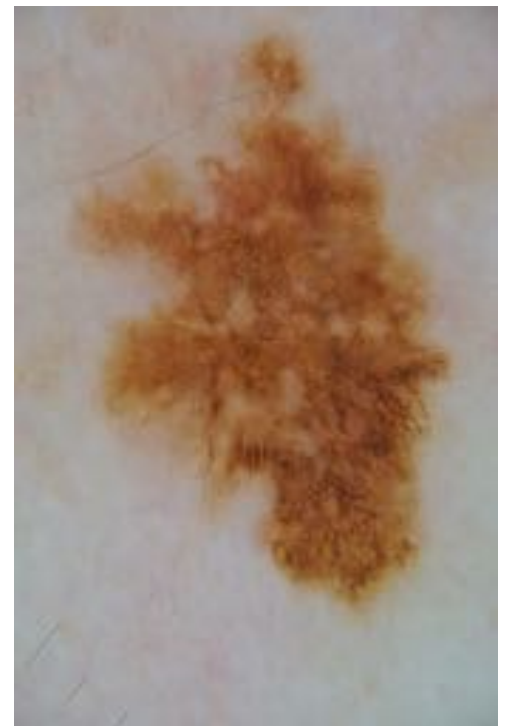




# Grundsätzlich chirurgisch – Sicherheitsabstand



**Sie können es verhindern !**

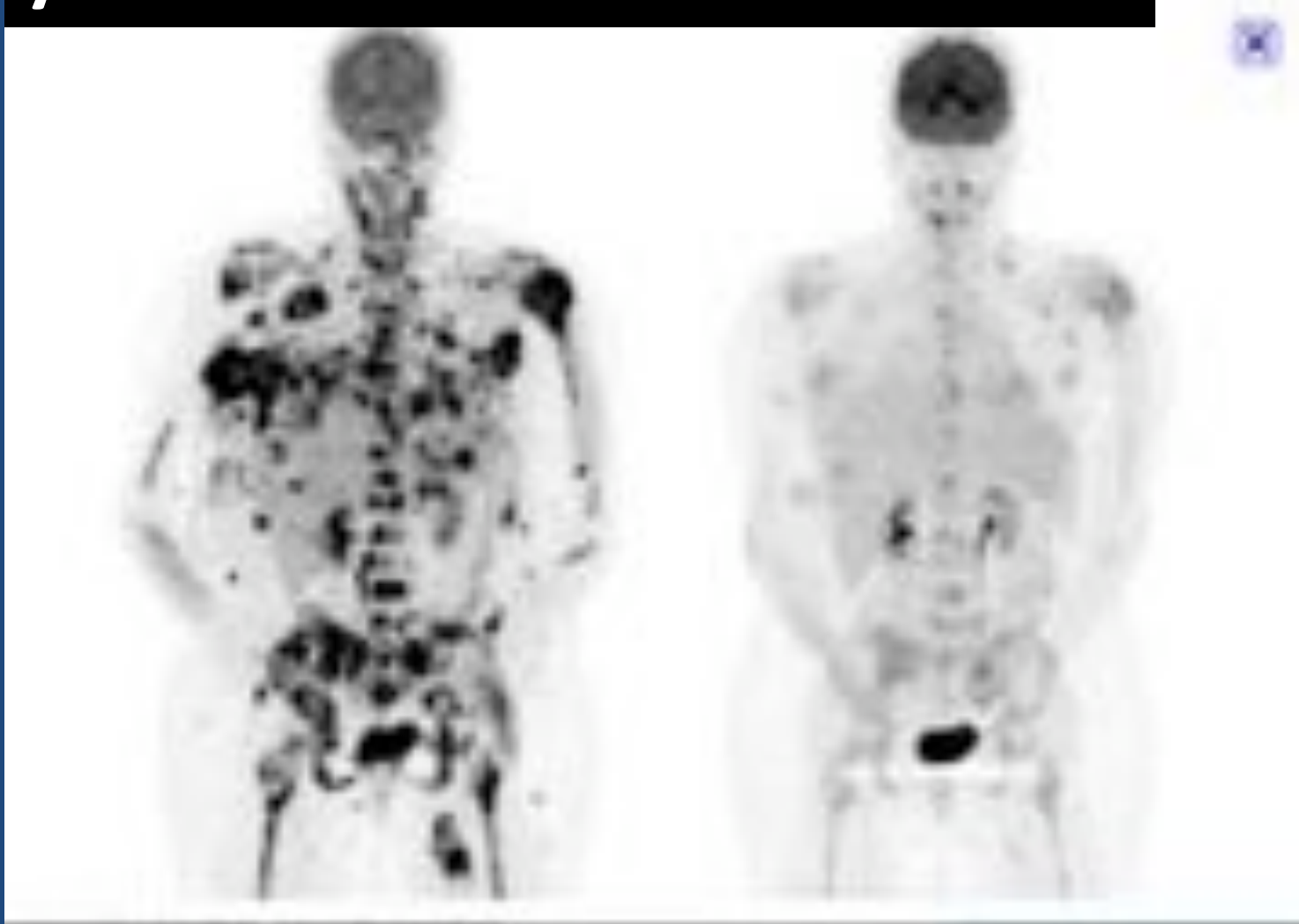


**C'est si simple**

---



# Melanom – 2011 year of the BRAF Inhibitors



# LK-Konglomerattumor unter Therapie mit B-raf-Inhibitor



17.02.11

LK-Konglomerattumor unter Therapie mit B-raf-Inhibitor



10.03.11

# LK-Konglomerattumor unter Therapie mit B-raf-Inhibitor



04.04.11

# Sekundäre Resistenz der B-RAF-Inhibitoren

Wagle et al, *J Clin Oncol* 2011 ; 29: 3085-3096





# Was ist *brand neu*?

MELANOMA IN 2013

## Melanoma—the run of success continues

Dirk Schadendorf and Axel Hauschild

In 2013, new insights on the molecular features of cutaneous melanoma provided a paradigm shift in our understanding of the biology of this disease. Exploiting immune checkpoint blockade and the use of BRAF-targeted or MAPK-targeted agents contributed to important progress in the treatment and management of cutaneous melanoma.

Schadendorf, D. & Hauschild, A. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **11**, 75–78 (2014); published online 18 January 2014



# Melanom – Immunologische Therapieansätze

16. Juni 2013

NZZ am Sonntag

## Killerzellen gegen Krebs

Durchbruch: Neue Wirkstoffe befähigen das Immunsystem, Tumoren zu vernichten. Die Fortschritte bei der Behandlung des gefürchteten Melanoms verleihen der ganzen Krebsmedizin neuen Schwung. V

## Immunzellen eliminieren Metastasen

Ärzten gelingt das bisher Undenkbare: Sie kurieren eine Frau mit fortgeschrittenem Brustkrebs

ALAN NIEDERER

Früher hätte man von Wunderheilung gesprochen. Heute sieht man den medizinischen Fortschritt am Werk, wenn

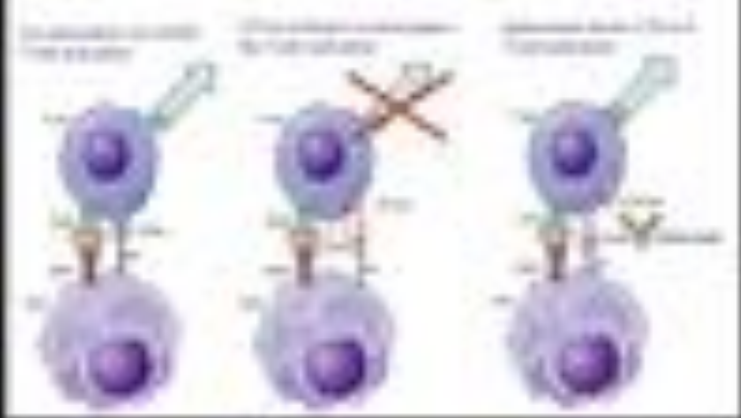
zuvor verabreichten Standard-Chemotherapien keinen durchschlagenden Erfolg gebracht. Der Tumor in ihrer rechten Brust war weiter gewachsen und in die Leber und andere Organe metastasiert.

Für diesen Selektionsprozess gibt es verschiedene Möglichkeiten. Nikolaos Zacharakis und seine Kollegen wählten bei Judy Perkins jene Immunzellen als «Krebskiller» aus, die ex bereits bis in das Tumorgewebe durchgedrungen. Dann

handelnden Ärzten hält dieser Zustand inzwischen seit zwei Jahren an – und die Frau, die sich auf das Sterben vorbereitet, ist zurück im Alltagsleben.

Fachleute sprechen unisono von einer

### Ipilimumab Blocks Negative Signaling From CTLA-4



### Rapid Eradication of a Bulky Metastatic Mass with One Course of Immunotherapy

**IPILIMUMAB** with **ANTI-PD-1** immunotherapy rapidly eradicated this bulky metastatic mass in the retroperitoneum. Patient's weight increased 10 lbs in 12 weeks.

**YERVOY**  
(ipilimumab)  
IMMUNOTHERAPY

**WARNING:**  
SERIOUS AND LIFE-THREATENING ADVERSE REACTIONS, INCLUDING COLITIS, PNEUMONITIS, AND HEPATITIS, HAVE BEEN REPORTED WITH THE USE OF YERVOY.

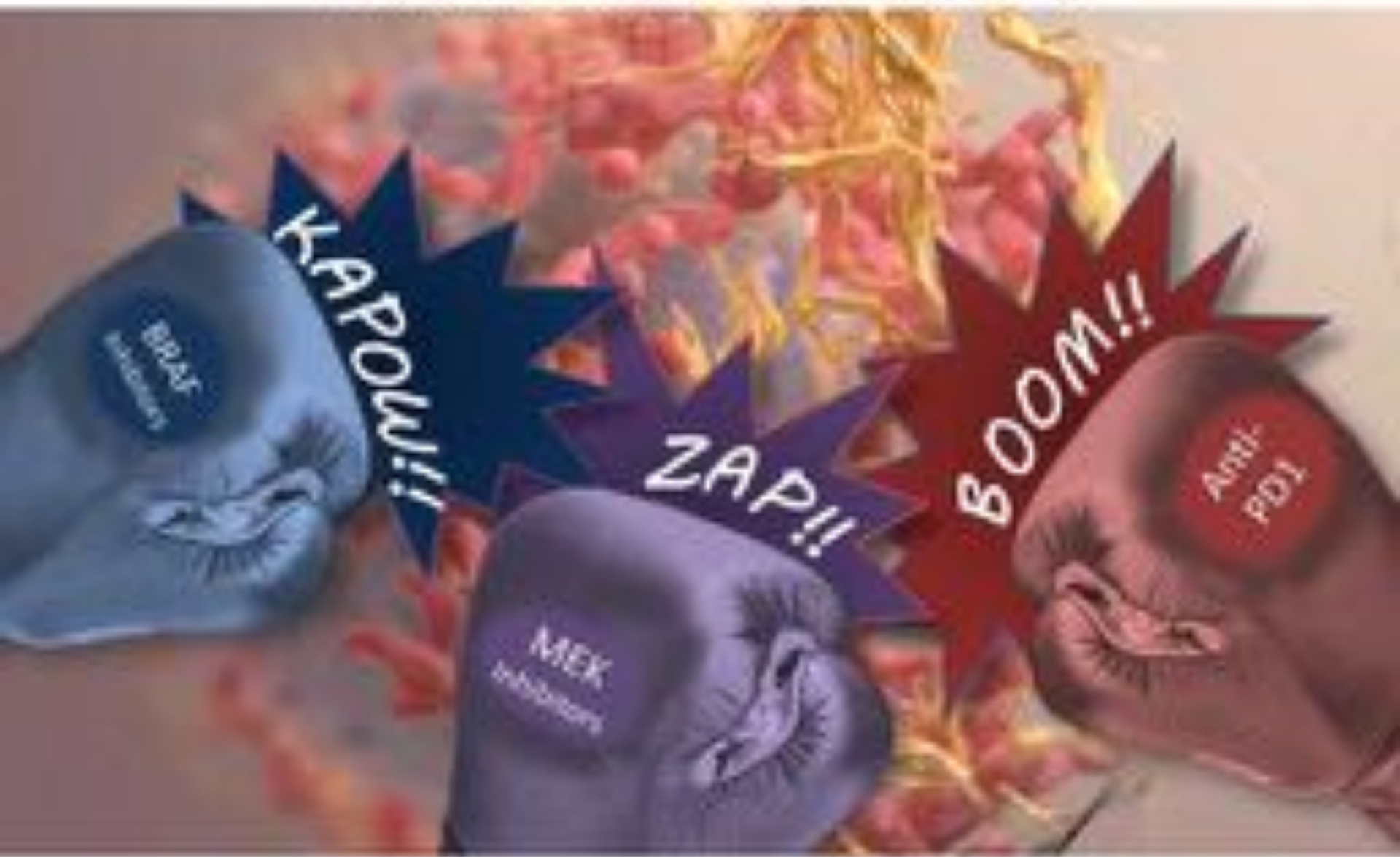
**Figure 1. Rapid Eradication of a Bulky Metastatic Mass with One Course of Ipilimumab and Anti-PD-1 Immunotherapy.**

Figure 1 shows two axial CT scan images of the chest. The left image (A) shows a large, dark, irregular mass in the retroperitoneum, likely representing a metastatic lesion. The right image (B) shows the same area after treatment, with the mass significantly reduced in size, demonstrating rapid eradication of the bulky metastatic mass.

Figure 2 shows two close-up photographs of a patient's lower lip. The left image (A) shows a large, raised, yellowish-orange lesion on the lower lip, likely representing a metastatic lesion. The right image (B) shows the same area after treatment, with the lesion completely resolved and the lip appearing normal.

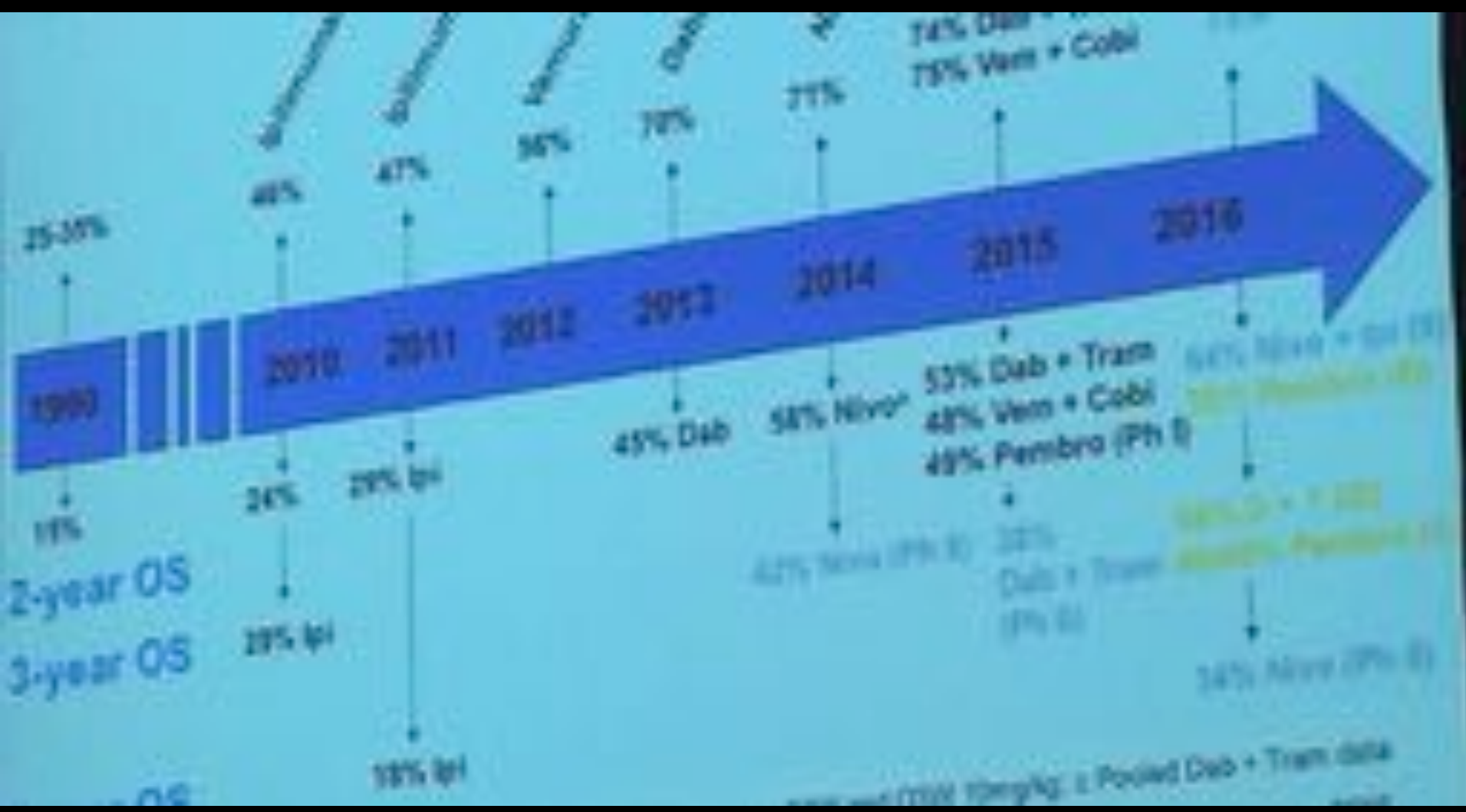
# "Knocking Out Melanoma: Does This Triple Combo Have What It Takes?"

Posted on March 31, 2015 by Dr. Francis Collins



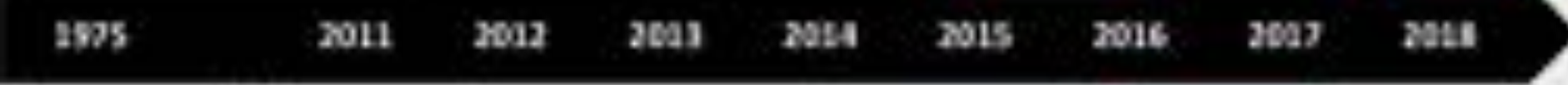
# Overall Survival Phase III Studies





# 11 neu zugelassene Therapien seit 2011

## Targeted Therapies



# Zulassungen für adjuvante Melanomtherapie: FDA (USA) und EMA (EU)



Interferon alfa-2b  
Dec 1995

Peginterferon alfa-2b  
Mar 2011

Ipilimumab  
Oct 2011

Nivolumab  
Dec 2017

Dabrafenin  
March 2018

1995

2000

2005

2010

2015

2017

2018

Interferon alfa-2b  
Jun 1997

Interferon alfa-2a  
Jun 1999

Dabrafenin  
Sept 2018

Nivolumab  
Aug 2018





# Adjuvante Therapie: Pembrolizumab

Eggermont et al, *N Engl J Med* 2018;378:1789-801

## Immune-Related Adverse Events

Any grade – grade 3-4 (%)

(0.2% = 1 patient)

(0.2% = 1 patient)

Skin  
5.3 – 0.6

Myositis\*  
(grade 5)  
0.2 = 0.2

Pancreatitis  
0.4 – 0.2

Colitis  
3.7 – 2.0



Pneumonitis  
3.3 – 0.8

Myocarditis  
0.1 – 0.2

Hepatitis  
1.8 – 1.4

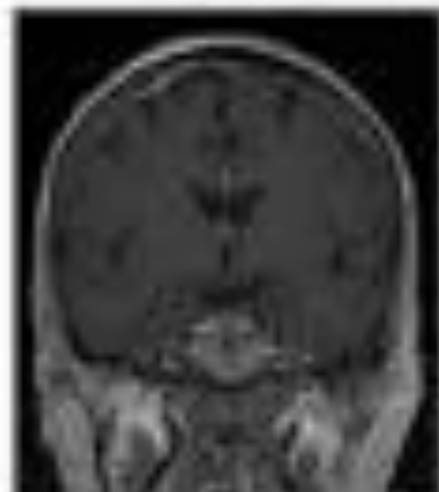
Nephritis  
0.4 – 0.4

Thyroid  
10.8 – 0.2

Hypophysitis  
2.2 – 0.6

Diabetes  
1.0 – 1.0

Adrenal  
1.0 – 0.1



# Targeted Therapy

## TARGETED THERAPY

BRCA1/2 Germline

Dabrafenib [+ Trametinib]

Vemurafenib [+ Cobimetinib]

Encorafenib [+ binimetinib]

NRAS mutant

Binimetinib (MEK1/2)

Pimasertib

RAF inhibitor

Imatinib, Nilotinib

Sunitinib

# IMMUNOTHERAPY

Checkpoint inhibition

Ipilimumab (aCTLA-4, tremelimumab)

Pembrolizumab, Nivolumab (aPD-1)

Durvalumab, Avelumab, Atezolizumab (aPD-L1)

Oncolytic reagents

Peptide/Protein vaccines

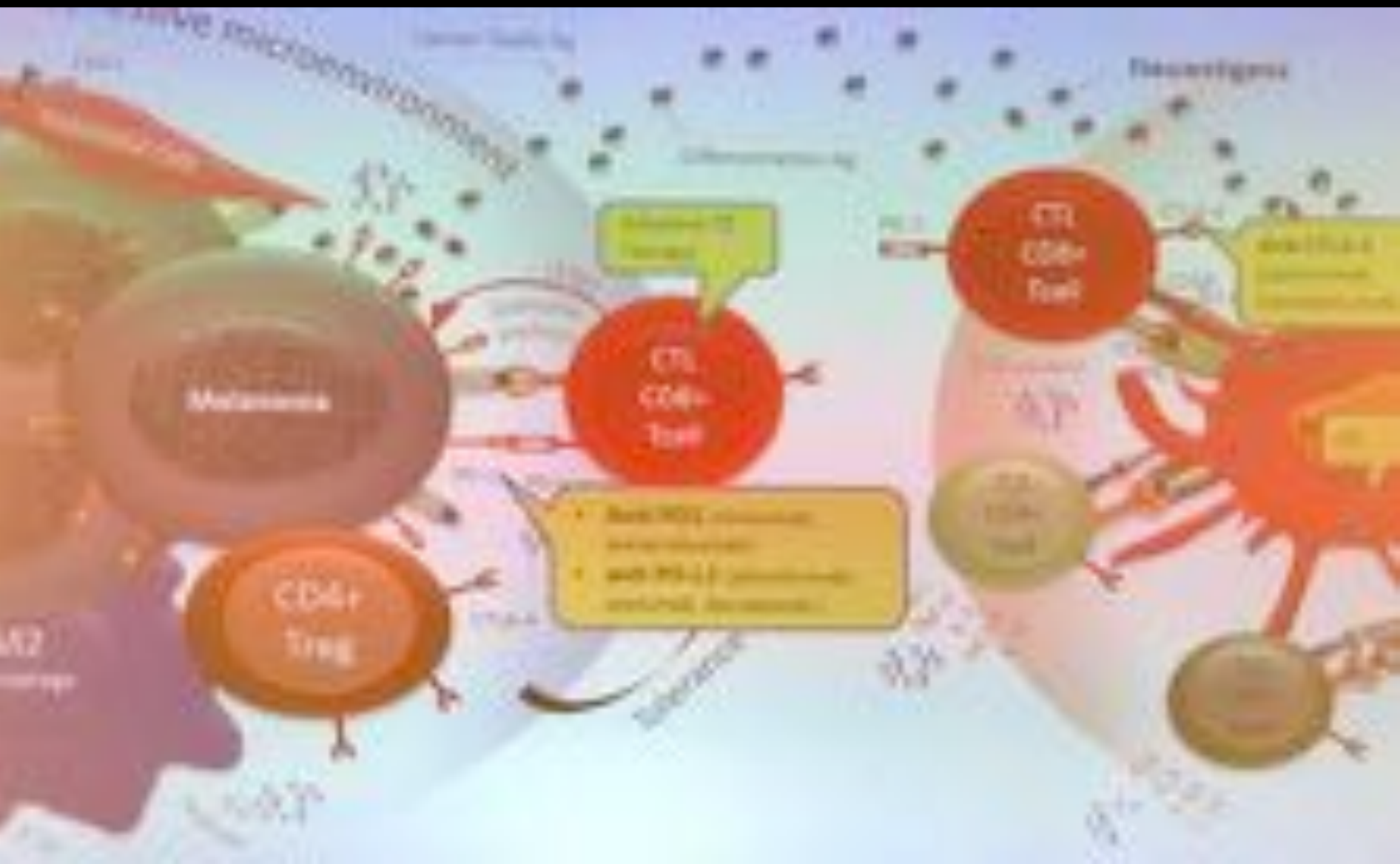
MSD-333/333S

Cellular therapy

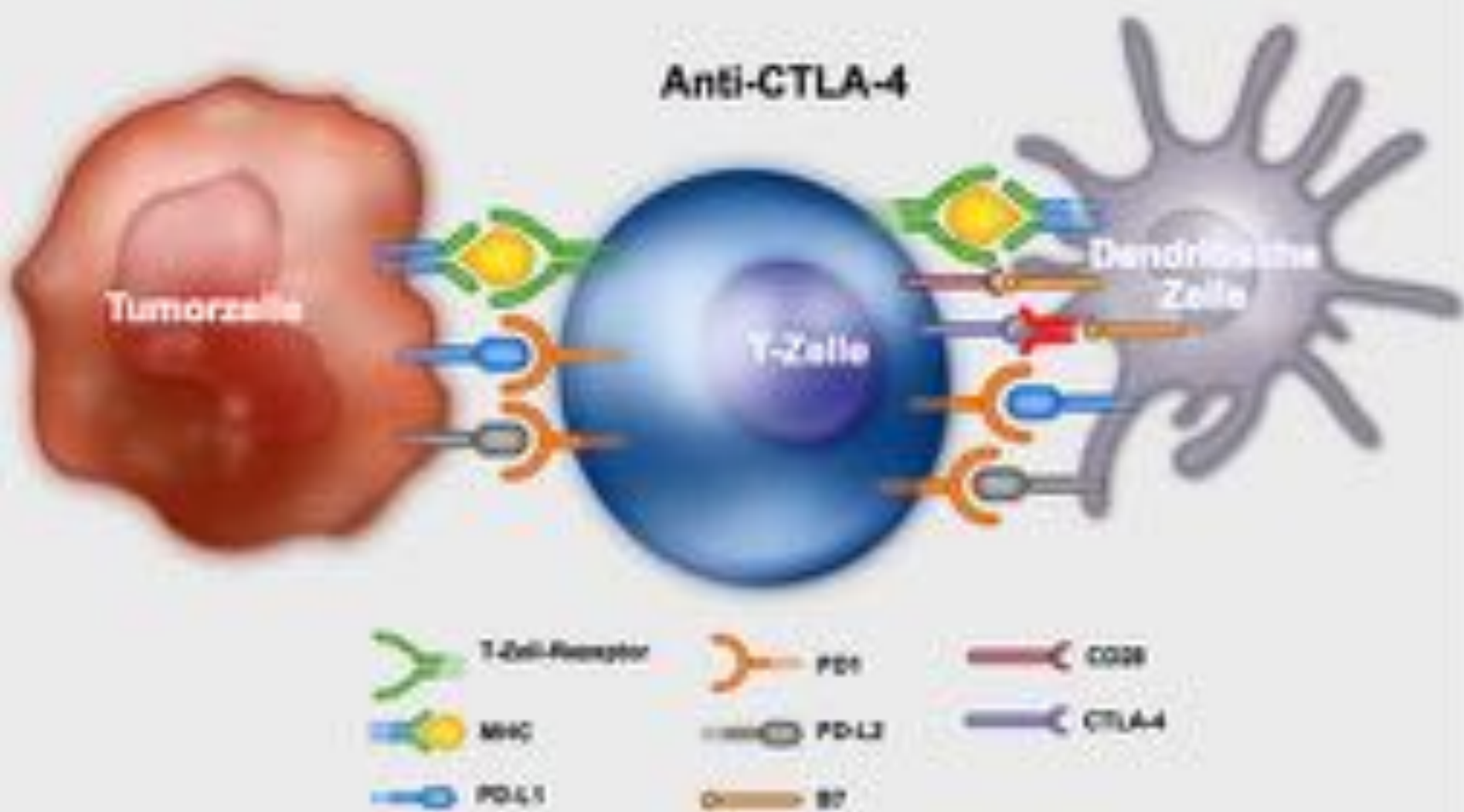
Dendritic cell therapy

Adoptive T-cell therapy

TOR & CAR engineered T-cells



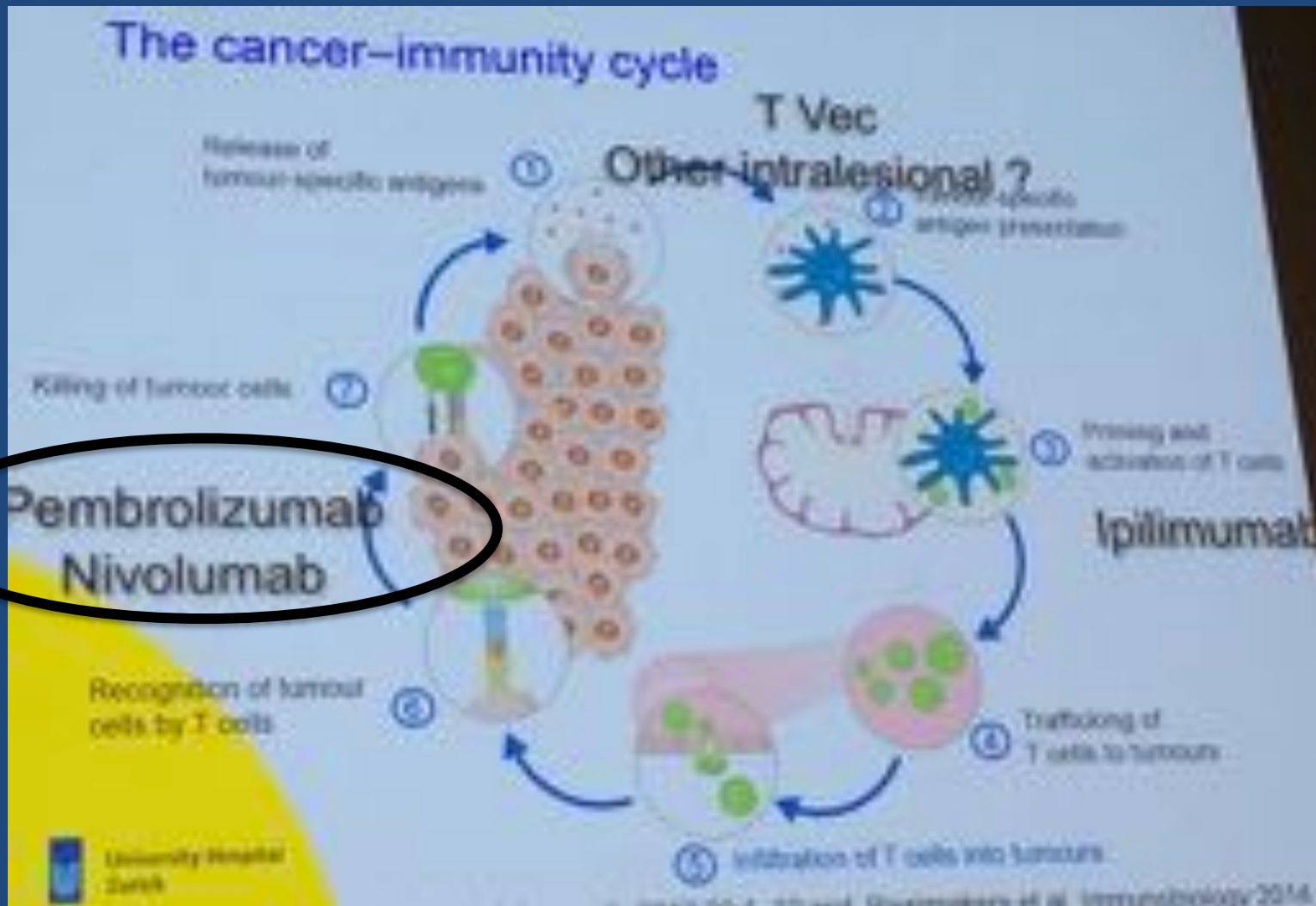
# Immun Checkpoint Blockade



## Melanom

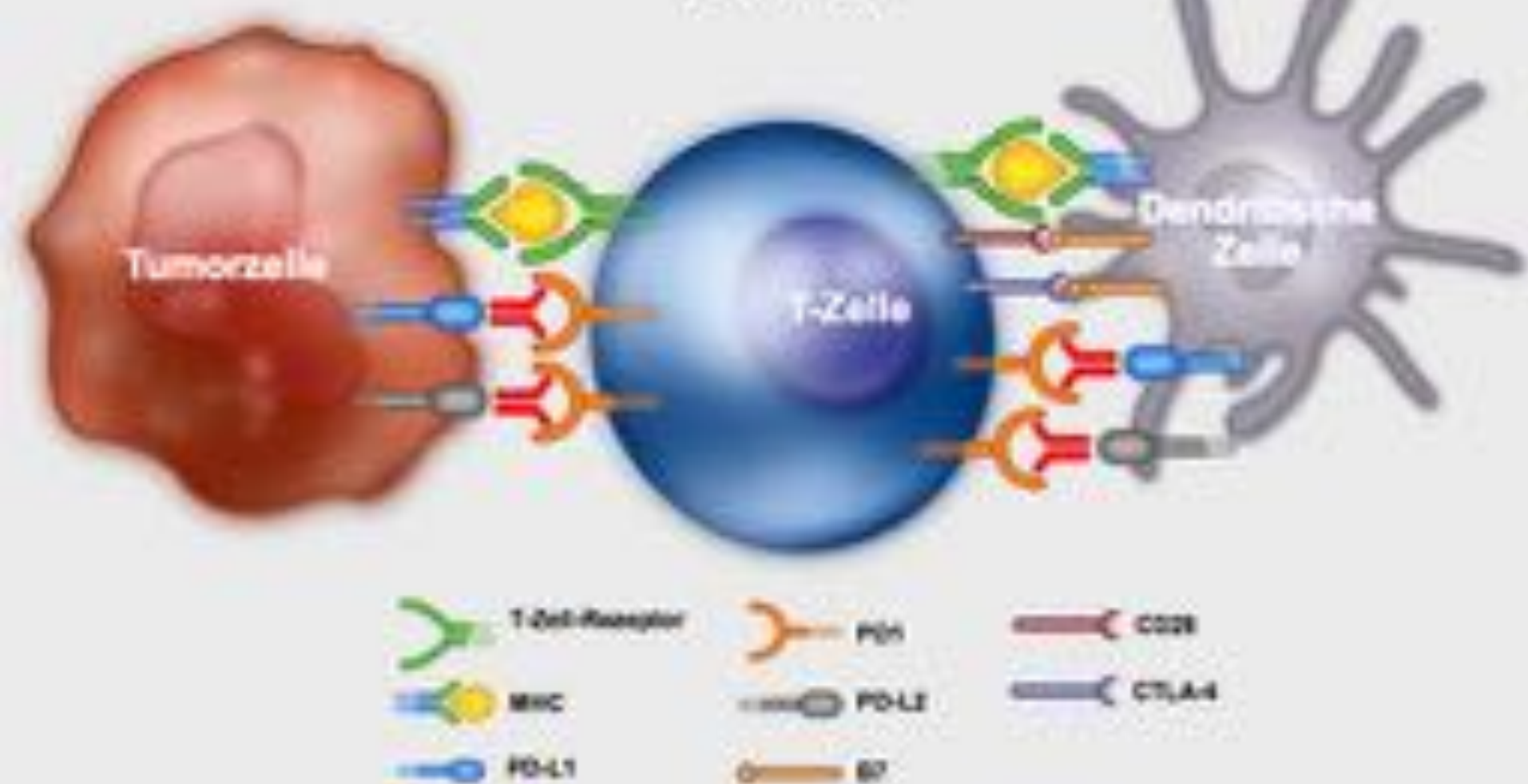
Substanz	®	Zielstruktur
<u>Ipilimumab</u>	<u>Yervoy</u>	CTCL4
<u>Nivolumab</u>	<u>Opdivo</u>	PD-1
<u>Pembrolizumab</u>	<u>Keytruda</u>	PD-1
<u>Vemurafenib</u>	<u>Zelboraf</u>	BRAF
<u>Dabrafenib</u>	<u>Tafinlar</u>	BRAF
<u>Trametinib</u>	<u>Mekinist</u>	MEK

# Melanom – Immunologische Therapieansätze



# Immun Checkpoint Blockade

Anti-PD1



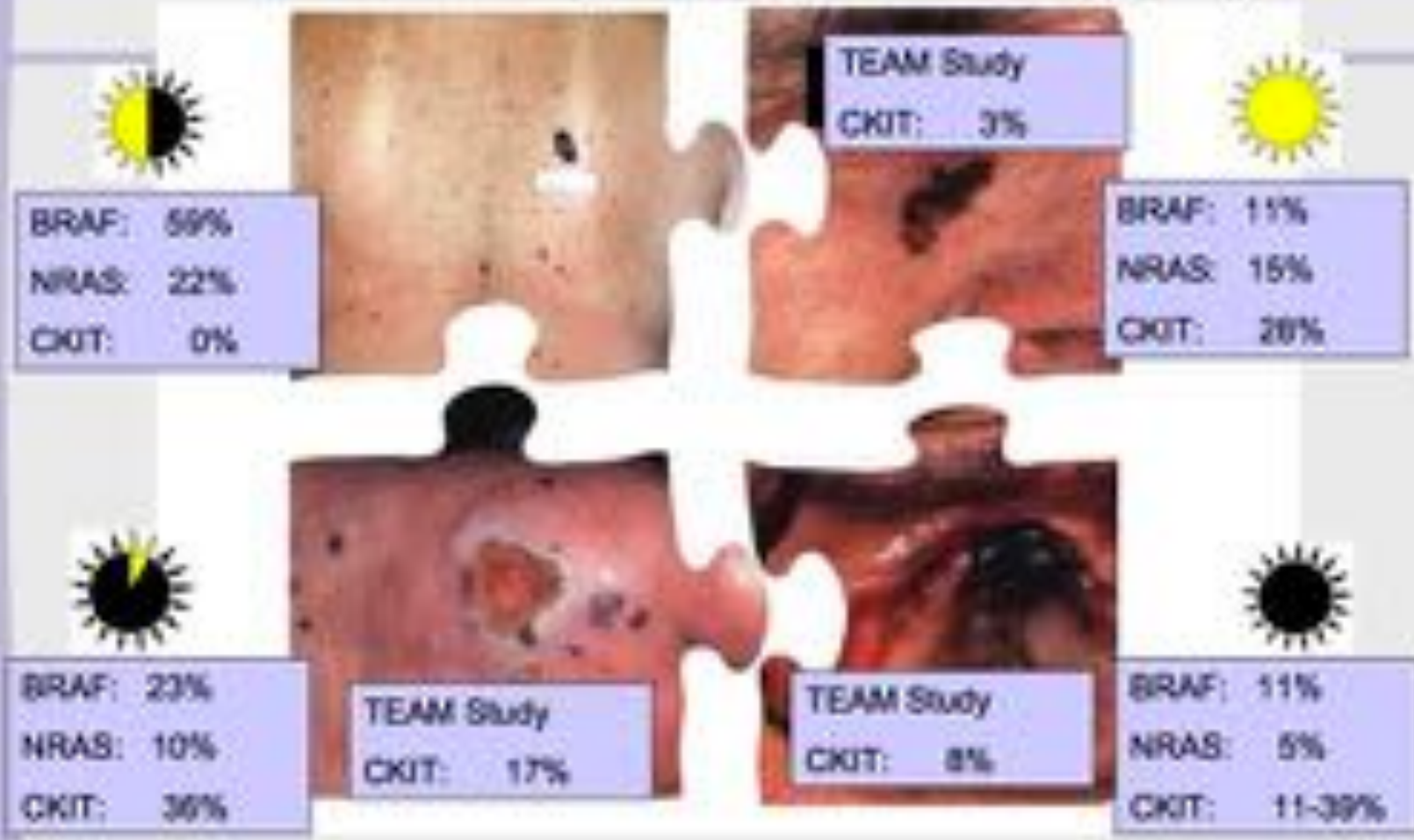




# Melanom – molekulare Diagnostik

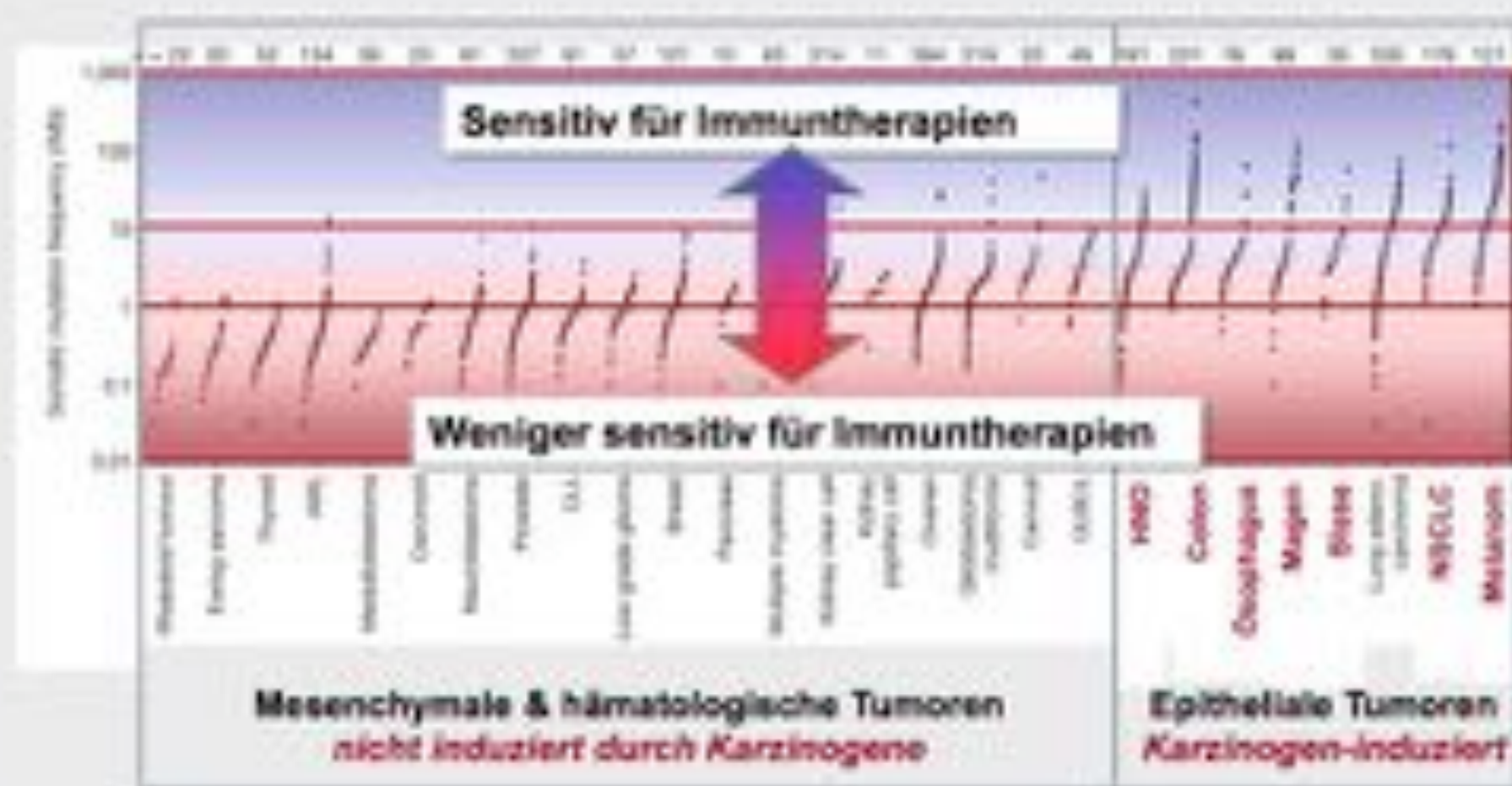
## “The Melanomas”

*Curtin et al. N Engl J Med; 353:2135-47 (2005)*



# Somatische Tumormutationen

Lawrence et al, Nature 2013;500:415-21



# Es gibt immer noch was zu tun!!!

5-Jahresüber-  
lebensrate ist

**52%**

**48%**

sind aber nach  
5 Jahren  
verstorben!





















