

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Systemtherapie chronisch entzündlicher
Hauterkrankungen**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mandana Schindler

(geb. Abdollahnia)

aus Teheran/Iran

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	2
1 Zusammenfassung der Publikationspromotion	3
1.1 Titel.....	3
1.2 Autor.....	3
1.3 Abstrakt	3
1.3.1. Abstrakt deutsch	3
1.3.2. Abstrakt englisch	4
1.4 Einführung	5
1.5 Ziel.....	6
1.6 Methodik	7
1.6.1 Patienten	7
1.6.2 Material und Methoden	7
1.6.3 Statistische Auswertung.....	7
1.7 Ergebnisse.....	8
1.7.1 Auswertung der „Disease-Analyzer“ Datenbank für das CHE für den Zeitraum 2007 - 2010 in Deutschland – Verordnungsprofil der dermatologischen Praxen	8
1.7.2 Niedrig dosierte Ciclosporin A Therapie fördert die Induktion und Expansion von Treg-Zellen.....	9
1.7.3 Die Wirkung von systemischer Alitretinoin Therapie bei Patienten mit chronischem Handekzem im peripheren Blut und in läsionaler Haut	10
1.8 Diskussion	14
1.9 Literaturverzeichnis.....	18
2 Eidesstattliche Versicherung	21
3 Anteilserklärung der ausgewählten Publikationen	22
4 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	23
5 Lebenslauf	41
6 Publikationsliste	42
Danksagung	43

Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopische Dermatitis
ATC	anatomisch-therapeutische-chemische Klassifikation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (e.V.)
CHE	Chronisches Handekzem
CsA	Ciclosporin A
DRFZ	Deutsches Rheuma Forschungszentrum Berlin
EK	Ethikkommission
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Assay
FoxP3	Forkhead box P3
GKV	Gesetzliche Krankenkasse
HE	Handekzem
HE	Hämatoxylin und Eosin
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10
ICH-GCP	international conference of harmonisation of good clinical practice
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
KG	Körpergewicht
MS	Manuscore
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells
PGA	Physician`s Global Assessment
PK	Private Krankenkasse
RAR	Retinoid-acid-receptor
RXR	Retinoid-x-receptor
SEB	<i>Staphylococcus</i> Enterotoxin B
Treg	regulatorische T-Zellen
VEGF	Vascular endothelial growth factor
9-cis RA	9-cis retinoic acid

1 Zusammenfassung der Publikationspromotion

1.1 Titel

Systemtherapie chronisch entzündlicher Hauterkrankungen

1.2 Autor

Mandana Schindler

1.3 Abstrakt

1.3.1 Abstrakt deutsch

Die atopische Dermatitis (AD) und das chronische Handekzem (CHE) sind häufige chronische Erkrankungen, deren Therapie eine Herausforderung darstellen kann. Ciclosporin A (CsA) ist das einzige Therapeutikum, das für die systemische Behandlung der schweren atopischen Dermatitis (auch für das atopische Handekzem) zugelassen ist. Für jede Form des mittelschweren und schweren chronischen Handekzems, das auf topische Therapie nicht mehr anspricht, steht seit Ende 2008 das Alitretinoin (9-cis Retinsäure) zur Verfügung. Für diese Arbeit wurden immunologische Veränderungen peripherer Lymphozyten während einer Therapie mit CsA und 9-cis Retinsäure bei Patienten mit AD bzw. mit CHE untersucht. Zunächst wurde das Verordnungsprofil von niedergelassenen Dermatologen in Bezug auf die topische Therapie des CHE für den Zeitraum 2007 – 2010 ausgewertet. Die Daten zeigen, dass topische Kortikosteroide gemäß der Leitlinie zum Management des Handekzems am häufigsten verordnet werden. Die am häufigsten verordneten Substanzen waren Betamethason, gefolgt von Mometasonfuroat, Prednicarbat, Clobetasol und Methylprednisolonaceponat.

Die Daten zu immunologischen Veränderungen unter einer Systemtherapie zeigen, dass eine niedrig dosierte Therapie mit CsA, jedoch nicht die Hochdosistherapie, zu einer partiellen Hemmung der Produktion des proinflammatorischen Interleukins-2 führt und dies ein Grund für die Induktion und Expansion von regulatorischen T-Zellen bei Patienten mit AD unter CsA Therapie sein könnte.

Die systemische Therapie mit Alitretinoin führt im peripheren Blut zu einem Rückgang der T-zellabhängigen IL-17-Produktion und der Plasmablastenfrequenz sowie der Immunglobuline E, A und M im Serum von Patienten mit einem CHE. Es konnte ein signifikanter Rückgang der regulatorischen T-Zellen im peripheren Blut und ein Anstieg dieser Zellen in lässionaler Haut von behandelten Patienten nach erfolgreicher Therapie mit Alitretinoin gemessen werden.

Diese experimentellen Untersuchungen zeigen, dass sowohl eine niedrig dosierte Ciclosporin A als auch eine systemische Alitretinoin Therapie zu messbaren immunologischen Wirkungen bei behandelten Patienten führten, die möglicherweise zu einer klinischen Remission, die bei den Patienten auch nach Absetzen der Therapie eintreten kann, beitragen.

1.3.2 Abstrakt englisch

Atopic dermatitis (AD) and chronic hand eczema (CHE) are common chronic diseases and their therapy might be a challenge.

Cyclosporine A (CsA) is the only drug that has been approved for systemic treatment of severe atopic dermatitis as well as for atopic hand eczema. Since the end of 2008 alitretinoin (9-cis retinoic acid, 9-cis RA) is licensed for any type of moderate and severe chronic hand eczema which is no longer responsive to topical treatment.

Within the present dissertation the immunological changes of peripheral lymphocytes were examined during the therapy with CsA and 9-cis RA in patients with AD or with CHE.

First, the prescription profile of physicians in private dermatology practices regarding topical treatment of CHE were analysed for the period 2007 – 2010.

The data show that topical corticosteroids are most often prescribed according to the Guideline for Management of hand eczema.

The most frequently prescribed substances were betamethasone followed by mometasone furoate, prednicarbate, clobetasol and methylprednisolone aceponat.

The data of immunological changes during a systemic therapy show that low-dose but not high-dose therapy with CsA leads to a partial inhibition of the production of proinflammatory interleukin-2, which might be the reason for the induction and expansion of regulatory T cells in AD patients under CsA treatment.

Systemic therapy with alitretinoin decreases the T cell-dependent IL-17 production as well as the frequency of the plasmablasts and the immunoglobulins E, A and M in the serum of patients with CHE. A significant decrease of regulatory T cells in peripheral blood and an increase of these cells was measured in lesional skin of patients after successful treatment.

These experimental studies have shown that low-dose cyclosporine A as well as a systemic alitretinoin therapy led to measurable immunological effects in treated patients, which might lead to clinical remission also after discontinuation of treatment in these patients.

1.4 Einleitung

Die atopische Dermatitis (AD) und das chronische Handekzem (CHE) sind mit einer Prävalenz von 1 – 3 % bzw. von 6 – 11 % in der Gesamtbevölkerung häufige dermatologische Erkrankungen und gehen nicht selten mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen einher [1-4].

Bei beiden Erkrankungen spielen endogene Faktoren, wie eine atopische Diathese, eine genetisch bedingte Barriestörung und exogene Faktoren wie Kontaktallergene bzw. Irritantien eine pathogenetische Rolle [1, 5]. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines CHE ist das weibliche Geschlecht, bestehende Kontaktallergien, Feuchtarbeit sowie eine atopische Diathese [6]. Abhängig von der Ätiologie und Morphie werden unterschiedliche Formen des Handekzems (HE) unterschieden, wobei Mischformen nicht selten sind. Hierzu zählen das atopische HE (50 % der Fälle), das kontaktallergische HE, das irritativ-toxische HE, das hyperkeratotisch-rhagadiforme HE und das dyshidrosiforme HE (Pompholyx) [1, 7].

Die Pathogenese beider Erkrankungen ist multifaktoriell und bis heute nicht vollständig aufgeklärt.

Bei der atopischen Dermatitis handelt es sich um die kutane Manifestation einer T-Zell-vermittelten Systemerkrankung, die durch zwei Phasen gekennzeichnet ist [3, 8, 9].

Die in der Akutphase dominierende Th2-Anwort ist durch eine vermehrte Ausschüttung der Zytokine IL-4, IL-5, IL-13 und IL-31 charakterisiert und verursacht die für die AD typische IgE-Erhöhung und Eosinophilie im Blut dieser Patienten [10].

In der chronischen Phase kommt es dann zu einer vermehrten Ausschüttung der Th1-Zytokine IL-2 und IFN- γ , die zu einer vermehrten Aktivierung von Makrophagen und Keratinozyten führen [3, 11-13].

Sowohl für die AD als auch für das CHE gibt es ausgearbeitete AWMF-Leitlinien, die ein genaues therapeutisches Vorgehen dieser Erkrankungen empfehlen [1, 14].

Je nach Verlauf, Erscheinungsbild und Ausdehnung werden beide Erkrankungen entweder lokal oder bei nicht ausreichendem Ansprechen auch systemisch behandelt. Neben Hautschutz- und Hautpflegemitteln werden primär topische Kortikosteroide sowie Calcineurininhibitoren und die UV-Therapie eingesetzt. Bei schweren Verläufen wird der Einsatz eines Systemtherapeutikums empfohlen [1, 14].

Ciclosporin A (CsA) ist seit 1997 für die Therapie der schweren AD (und somit auch für die des atopischen Handekzems) und das Alitretinoin (9-cis Retinsäure) seit Ende 2008 für die Behandlung des chronischen Handekzems zugelassen [1, 14]. Andere klinisch wirksame Systemtherapien sind zur Behandlung dieser Erkrankungen derzeit nicht zugelassen und nur als Off-Label-Use anwendbar.

Als ein Calcineurininhibitor ist das Ciclosporin A in der Lage, über die Hemmung des Transkriptionsfaktors NFAT die Produktion des proinflammatorischen Zytokins IL-2 und damit die T-Zell-Aktivierung zu unterdrücken [15-18].

Interessanterweise sind die regulatorischen T-Zellen (Treg-Zellen) auf die Synthese von IL-2 angewiesen [19, 20]. Die Frequenz der Treg-Zellen beträgt 5 – 10 % der CD4⁺ T-Zellen im peripheren Blut. Sie sind für die Aufrechterhaltung der Immuntoleranz wichtig [21-24]. Ein Fehlen dieser Zellen kann zu Autoimmun- oder allergischen Erkrankungen führen [22]. Tregs regulieren über verschiedene Mechanismen die Funktion von CD4⁺, CD8⁺ T-Zellen, B-Zellen, natürlichen Killerzellen und dendritischen Zellen [19].

Auch Retinoide besitzen antiinflammatorische sowie immunmodulatorische Effekte auf die T-Zell-Aktivierung und Zytokinproduktion [25, 26]. Insbesondere über den RAR-Rezeptor wirken sie der TH1-Differenzierung entgegen [27].

Alitretinoin, ein Vitamin A-Derivat (Retinoid), bindet als ein hochaffiner Ligand sowohl an den Retinsäurerezeptor (RAR) als auch an den Retinoid-X-Rezeptor (RXR) und beeinflusst darüber die Zytokinproduktion, Zellproliferation, Zelldifferenzierung, Keratinisierung sowie die Sebumsekretion verschiedener Zellen [28-30]. Der genaue Wirkmechanismus von Alitretinoin und auch von Ciclosporin A, insbesondere unter Berücksichtigung regulatorischer T-Zellen, ist bislang jedoch nicht belegt.

1.5 Ziel

Ziel dieser Arbeit ist es, die immunmodulatorischen Wirkungen von Ciclosporin A und Alitretinoin bei Patienten mit atopischer Dermatitis bzw. bei Patienten mit chronischem Handekzem auf periphere Lymphozyten und auch der Haut zu untersuchen, um neue Erkenntnisse über die Wirkmechanismen dieser Substanzen zu gewinnen. Diese sind nicht nur für das Verständnis dieser Erkrankungen wichtig, sondern bilden auch die Grundlage für die Entwicklung neuer Therapieansätze.

1.6 Methodik

1.6.1 Patienten

Die Untersuchungen wurden von der zuständigen Ethikkommission (EK) genehmigt (EK der Charité – Universitätsmedizin Berlin; EK: 1/081 07 und EK: 1/207 08). Es wurden Patienten mit atopischer Dermatitis und mit einem chronischen Handekzem in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Die Durchführung erfolgte gemäß der ICH-GCP Leitlinie [31] und der Deklaration von Helsinki [32]. Für die Analyse des Verordnungsprofils in dermatologischen Praxen in Bezug auf die Therapie des chronischen Handekzems wurden die Daten der „Disease-Analyzer“ Datenbank von der IMS Health GmbH für den Zeitraum November 2007 bis Oktober 2010 ausgewertet.

1.6.2 Material und Methoden

Folgende Materialien und Methoden wurden im Rahmen dieser Arbeit eingesetzt:

- Klinische Beurteilung der Haut durch Manuscore (MS) und Physician`s Global Assessment (PGA)
- Hautphysiologie
- Immunglobulin-Bestimmungen (IgE, IgG, IgM, IgA) mittels ELISA¹
- Durchflusszytometrie²
- Immunhistochemie der Hautbiopsien³ (HE, Epidermisdicke, CD4, FoxP3)

1.6.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von GraphPad Prism Version 5 und mit dem Statistikprogramm SAS Version 9.2. Für normalverteilte Daten wurde der Student`s t-Test verwendet und der Wilcoxon-Test für nicht normalverteilte. Um zu überprüfen, ob die Daten einer Normalverteilung folgten, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Bei der Ermittlung von Signifikanzen wurden p-Werte ≤ 0.05 als statistisch signifikant angesehen.

¹ Die Ig-Bestimmungen wurden im Forschungslabor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin durch Dennis Ernst und Dr. rer. nat. Gennadiy Drozdenko durchgeführt.

² Die Ciclosporin A Untersuchungen und Auswertungen erfolgten in Kooperation mit Prof. Ria Baumgrass (DRFZ).

³ Die Hautbiopsien und Probenasservierung wurden selbstständig durchgeführt. Die Immunhistochemie und ihre Auswertung wurden in Kooperation mit Dr. rer. medic. A. Kühl, Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie/(RCIS), Charité – Universitätsmedizin Berlin angefertigt.

1.7. Ergebnisse

1.7.1 Auswertung der „Disease-Analyzer“ Datenbank für das CHE für den Zeitraum 2007 - 2010 in Deutschland – Verordnungsprofil der dermatologischen Praxen

Mit Hilfe der „Disease-Analyzer“ Datenbank wurden die Daten von 102 dermatologischen Praxen, die bundesweit an der anonymen Datenspeicherung teilgenommen haben, ausgewertet. Im Zeitraum November 2007 bis Oktober 2010 wurde in 85 Praxen die Diagnose „Handekzem“ verschlüsselt. In diesen Praxen wurden insgesamt 13.191 Patienten mit einem HE behandelt; im Durchschnitt waren es 127 Patienten pro Praxis. Das mittlere Alter lag bei 44,3 Jahren (weiblich/männlich: 43,6/45,5 Jahre). In allen Altersgruppen waren die weiblichen Patienten häufiger betroffen als die männlichen. 11.440 Patienten (86 %) des Untersuchungskollektivs gehörten einer gesetzlichen Krankenkasse (GKV) an, 1.751 Patienten (13,3 %) einer privaten Krankenkasse (PK). Die Auswertung zeigte, dass das atopische Handekzem in allen Altersgruppen sehr häufig ist; bei Kindern liegt der Anteil sogar bei bis zu 30 %. Nur in der Altersgruppe der 51 – 60-jährigen Patienten (jeweils 14 %) und der 61 – 70-jährigen Patienten (jeweils 12 %) sind die allergische Kontaktdermatitis und das atopische Ekzem gleich häufig vertreten (nicht dargestellt).

Am häufigsten wurden topische Kortikosteroidpräparate als Monotherapie von niedergelassenen Dermatologen eingesetzt und insgesamt 7.106 Patienten (72,6 %) verordnet. An zweiter Stelle kamen topische Kortikosteroidkombinationen (31,3 %) als Lokalthérapeutikum zum Einsatz. Hautpflege- und Hautschutzpräparate wurden insgesamt bei 1.438 Patienten verordnet. Nur 74,2 % der Patienten wurden mit einem der oben Lokalthérapeutika behandelt; bei 3.405 Patienten (25,8 %) wurde keine Therapie verordnet. Mehrfachnennungen waren möglich (nicht dargestellt).

Die Analyse der 10 am häufigsten verschriebenen Wirkstoffe zur Therapie des HE zeigt, dass Betamethason am häufigsten verordnet wurde (3.826 Patienten; 39,1 %), gefolgt von Mometason- (1.991 Patienten; 20,3 %), Prednicarbat- (1.345 Patienten; 13,7 %), Clobetasol- (1.315 Patienten, 13,4 %) und Methylprednisolonaceponathaltigen Präparaten (1.078 Patienten; 11,0 %) (Tabelle 1). Gemäß der Leitlinie zum Management von HE wird die Anwendung von topischen Calcineurininhibitoren, wie zum Beispiel Tacrolimus (Protopic®) beim atopischen HE bereits ab Stufe 1 der Therapie empfohlen [1]. Dies spiegelt sich auch in der Analyse der 10 am häufigsten verordneten Substanzen wider. Tacrolimus wurde für 834 Patienten (6,3 %) rezeptiert. Auch Harnstoff, der in Konzentrationen von 5 - 10 % eine hornschrickerweichende, penetrationsfördernde und wasserbindende Wirkung zeigt, wurde zur Therapie des HE bei 711 Patienten (5,4 %) eingesetzt. Hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den privat und gesetzlich versicherten Patienten in Bezug auf das Tacrolimus (Protopic®) (GKV: 8,1 % vs. PK: 18,2 %) und den ureahaltigen Produkten (GKV: 8,1 % vs. PK:13,9 %).

Tabelle1: Häufigkeit der verordneten lokalen Wirkstoffe. Analyse hinsichtlich des Versicherungsstatus. Mehrfachnennungen waren möglich (modifiziert nach Tabelle 4 in [33])

Wirkstoffe	alle Patienten in Prozent n = 9784	GKV Versicherte in Prozent n = 8351	PK Versicherte in Prozent n = 1433	Therapeutischer Index
Betamethason	39,1	42,7	31,7	1,2
Mometasonfuroat	20,3	18,7	25,6	2
Prednicarbat	13,7	14,9	10,5	2
Clobetasol	13,4	13,6	11,8	1,5
Methylprednisolonaceponat	11,0	10,7	12,9	2
Tacrolimus	8,5	8,1	18,2	entfällt
Urea	7,3	6,4	13,9	entfällt
Hydrocortison	6,3	6,4	5,0	1
Triamcinolonacetonid	5,6	6,3	3,2	1,06
Cresol Sulfonic Acid Phenolsulfonic Acid Urea – Formaldehyd Complex	4,8	4,7	6,8	entfällt

Systemtherapeutika wie Ciclosporin A sind nicht unter den häufigsten verordneten Präparaten zu finden. CsA, das für die Therapie des atopischen Handekzems zugelassen ist, wurde bei nur 26 Patienten und das Alitretinoin (Toctino®) bei 121 Patienten verordnet. Die Leitlinie zum Management von HE wurde 2009 publiziert. Daher wurden die erhobenen Daten im Vergleich zu 2008 (vor der Veröffentlichung der Leitlinie) und 2010 (nach der Veröffentlichung) analysiert. Für die Wirkstoffe Clobetasol (12,1 % in 2008 vs. 14,8 % in 2010) sowie Tacrolimus (6,6 % in 2008 vs. 10,4 % in 2010) fand sich eine signifikante Zunahme der Verordnungszahlen. Auch für das Ende 2008 neu zugelassene alitretinoinhaltige Präparat Toctino® (0,4 % in 2008 vs. 1,4 % in 2010) war eine Zunahme der Verordnung zur Therapie des HE zu verzeichnen.

1.7.2 Niedrig dosierte Ciclosporin A Therapie fördert die Induktion und Expansion von Treg-Zellen

In der klinischen Praxis hat sich gezeigt, dass Patienten mit atopischer Dermatitis gut auf eine niedrige CsA-Dosierung (2 mg/kgKG/Tag) ansprechen. Wie bereits in früheren Untersuchungen gezeigt werden konnte, führt eine niedrig dosierte CsA Therapie zu einem Anstieg der regulatorischen T-Zellen in dieser Patientengruppe [34]. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Hijnen et al, die einen Rückgang der Treg-Zellen bei AD-Patienten unter einer Hochdosistherapie mit CsA von 5mg/kgKG/Tag gemessen haben [35].

Daher war es Ziel der folgenden Untersuchung zu prüfen, ob dieser Rückgang der Treg-Zellen auf eine Abnahme der IL-2-Produktion durch die T-Zellen zurückzuführen ist.

Zur Untersuchung der Fragestellung wurden *ex vivo* stimulierte Vollblutproben von Patienten mit atopischer Dermatitis, die mit niedrig dosiertem (1-2 mg/kgKG/Tag) und dazu im Vergleich mit hoch dosiertem (3-5 mg/kgKG/Tag) CsA behandelt wurden, analysiert. Es wurde die IL-2-Produktion mittels Durchflusszytometrie gemessen und in den Gruppen verglichen. Es zeigte sich, dass in der Gruppe der Patienten mit niedrig dosierter CsA Therapie nur eine partielle Hemmung der IL-2-Produktion (17 – 40 % des Ausgangsniveaus) stattfand, wohingegen die Patienten mit Hochdosistherapie einen viel stärkeren Rückgang der IL-2-Synthese (8 % des Ausgangsniveaus) zeigten (Abbildung 1).

Abbildung 1: Niedrig und hochdosierte Ciclosporin A Therapie im Vergleich (Abbildung modifiziert nach [36])

CsA behandelte Patienten	gering dosiertes CsA ^a	hoch dosiertes CsA ^b	Ref.
CsA Dosis (mg/kgKG/Tag)	1-2	3-5	37,35
CsA Serumkonzentration (µg/l)	50-100	150-300	37
IL2⁺ CD3⁺ T-Zellen zum Zeitpunkt der minimalen CsA Konzentration vs. vor CsA Therapie (%)^a	42	-	
IL2⁺ CD3⁺ T-Zellen zum Zeitpunkt der maximalen CsA Konzentration vs. vor CsA Therapie (%)^b	17	-	
IL2⁺ CD3⁺ T-Zellen zum Zeitpunkt der maximalen CsA vs. IL2⁺ CD3⁺ T-Zellen zum Zeitpunkt der minimalen CsA (%)	38	8	
<i>Ex vivo</i> CsA behandeltes Vollblut	gering dosiertes CsA	hoch dosiertes CsA	
IL2⁺ CD3⁺ T-Zellen bei 100 ng/ml CsA (%)	72	-	
IL2⁺ CD3⁺ T-Zellen bei 300 ng/ml CsA (%)	-	25	38

^a Daten von AD Patienten die mit 1-2 mg/kgKG/Tag CsA behandelt wurden (n = 14)

^b Daten von AD Patienten die mit 3-5 mg/kgKG/Tag CsA behandelt wurden (n = 2)

Dies war unabhängig davon, ob die Blutuntersuchung zum Zeitpunkt der minimalen, d.h. vor der Einnahme oder der maximalen CsA-Konzentration (1-2 Stunden nach der Einnahme) stattfand. Diese Daten stimmen mit früheren Befunden bei gesunden Kontrollgruppen überein, die ebenfalls das CsA in hoher und in niedriger Konzentration (100 µg/ml vs. 300 µg/ml) eingenommen hatten [38]. Auch in Tiermodellen konnte diese Beobachtung gemacht werden. Diese wurden mit hoch dosiertem (20 mg/kgKG/Tag) bzw. niedrig dosiertem (1,5 mg/kgKG/Tag) Ciclosporin A behandelt [39-41].

1.7.3 Die Wirkung von systemischer Alitretinoin Therapie bei Patienten mit chronischem Handekzem im peripheren Blut und in läsionaler Haut

Klinische Wirksamkeit von Alitretinoin

Langzeiteffekte weisen auf immunologische Veränderungen durch die Behandlung mit Alitretinoin hin [42]. Anhand von objektiven klinischen sowie immunologischen Parametern wurden diese Effekte bei Patienten mit einem CHE vor und nach Therapie mit 9-cis Retinsäure untersucht.

Hierfür wurden 20 Patienten mit einem chronischem Handekzem in die Untersuchung eingeschlossen; die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 18 Wochen (± 6). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Charakteristika des Untersuchungskollektivs und zur Therapiedosierung.

Tabelle 2: Charakteristika des Untersuchungskollektivs (modifiziert nach Tabelle 1 in [43])

Charakteristika		
Patientenzahl	n = 20	¹ Die Therapie wurde beendet, wenn das Handekzem komplett oder fast komplett abgeheilt war.
weiblich : männlich	13 : 7	
Durchschnittsalter (Jahre)	53 (33-67)	
Atopisches HE	n = 10	
Hyperkeratotisches HE	n = 6	
Pompholyx Typ	n = 4	
MS vor Therapie	189 \pm 100	
nach Therapie	57 \pm 32	
PGA vor Therapie	20 (schwerer Befund)	
nach Therapie	12 (fast abgeheilt), 8 (komplett abgeheilt) ¹	
Alitretinoin 30 mg/Tag	19	
10 mg/Tag	1	

Alle behandelten Patienten zeigten eine Besserung des klinischen Hautbefundes (Abbildung 2 a, b).

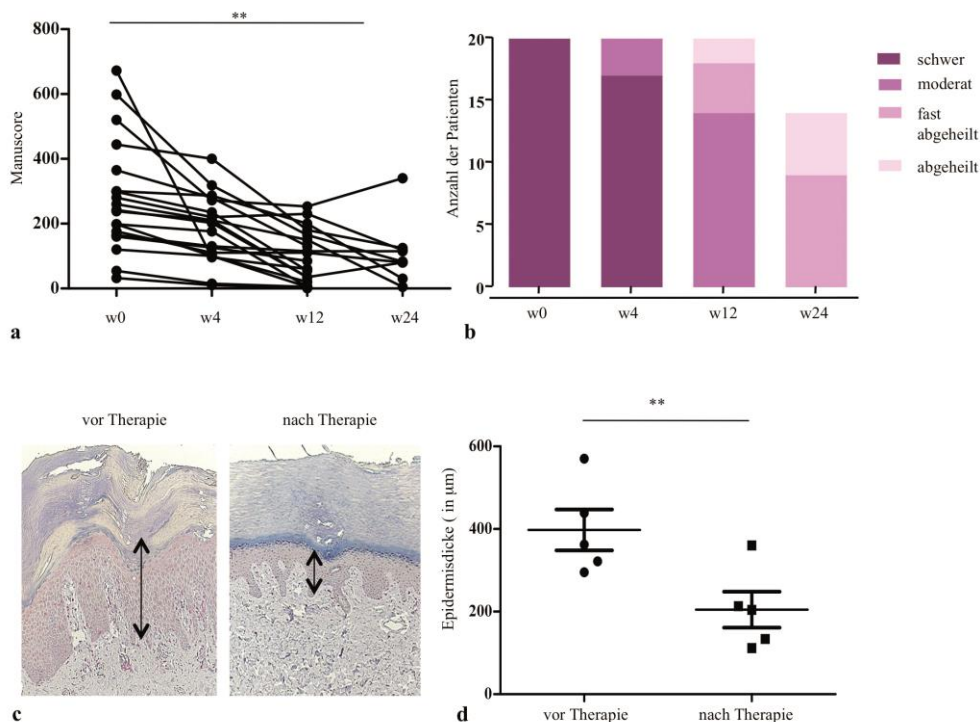


Abbildung 2. Wirksamkeit der oralen Alitretinoin Therapie bei Patienten mit CHE. Klinisches Ansprechen des Handekzems in Bezug auf MS (a) und PGA (b) vor (Woche 0) und 4, 12, und 24 Wochen nach der Therapie mit 9-cis RA (n = 20). c Hautbiopsien von läsionaler Haut wurden vor und nach der Therapie entnommen (n = 5). Lichtmikroskopische Darstellung einer HE-Färbung (100-fache Vergrößerung). Die Pfeile stellen die Dicke der Epidermis dar. d Signifikanter Rückgang der Epidermisdicke vor (398 \pm 111 μ m) und nach (205 \pm 97 μ m) Therapie mit Alitretinoin (n = 5). ** p < 0.01. Modifiziert nach Abbildung 1 in [42].

Bei den fünf Patienten, die vor und nach der Therapie mit Alitretinoin biopsiert wurden, wurde ein Rückgang der Epidermisdicke ($398 \mu\text{m} \pm 111$ vorher; $205 \mu\text{m} \pm 97$ nachher) in der HE-Färbung nachgewiesen (Abbildung 2 c, d).

Rückgang von zirkulierenden IgE-produzierenden Plasmablasten im peripheren Blut unter Alitretinoin Therapie

Frühere *in vitro* Versuche haben gezeigt, dass 9-cis Retinsäure die IgE-Produktion hemmt [44]. Da auch bekannt ist, dass Retinoide eine wichtige Rolle bei der B-Zell-Differenzierung spielen, wurden unterschiedliche B-Zell-Subpopulationen und die Immunglobulin-Synthese unter dem Einfluss von Alitretinoin bei Patienten mit CHE im Verlauf der Therapie untersucht [45]. Wie in Abbildung 3 a und b zu sehen ist, hat sich zwar die absolute Zahl von CD19⁺ B-Zellen im Laufe der Therapie mit Alitretinoin nicht verändert, aber interessanterweise ist der relative Anteil von CD27⁺⁺CD38⁺⁺CD19⁺ Plasmablasten ($p = 0.002$; $n = 20$) und der CD19⁺ B-Zellen, die den niedrigaffinen IgE-Rezeptor CD23 exprimieren, signifikant zurückgegangen ($p = 0.004$; $n = 19$) (Abbildung 3 d).

Gleichzeitig kam es auch zu einer signifikanten Abnahme der Gesamten-IgE Werte im Serum nach Therapie mit Alitretinoin ($p = 0.026$; $n = 17$) (Abbildung 3 c).

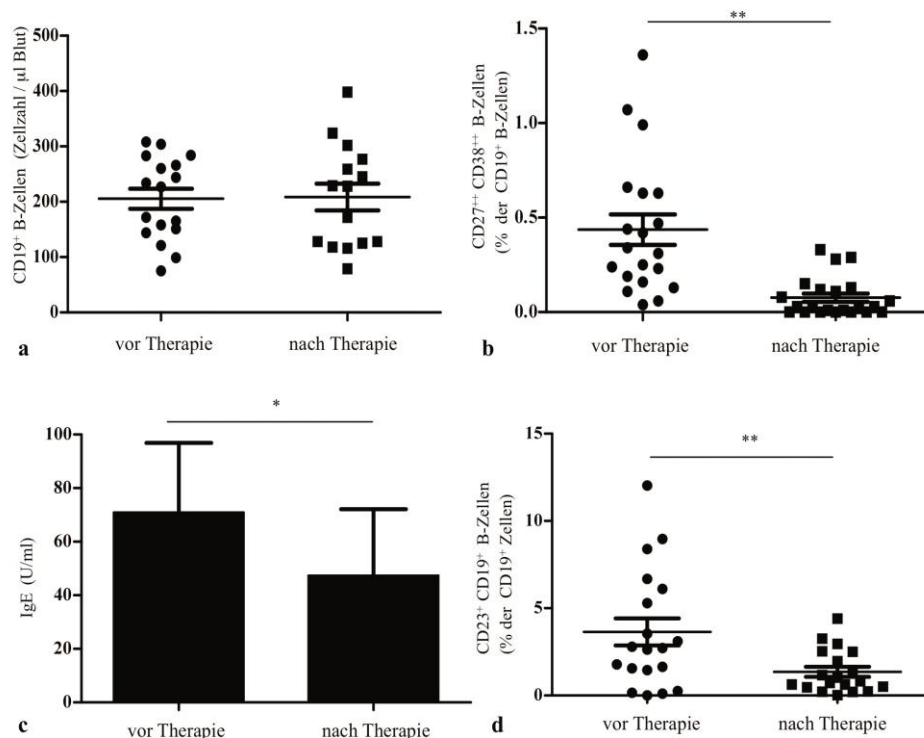


Abbildung 3. Rückgang der Ig-produzierenden Plasmablasten, der CD23⁺ B-Zellen sowie des IgE-Spiegels unter Alitretinoin Therapie. a Absolute Zellzahl der CD19⁺ B-Zellen im Vollblut der Patienten mit CHE (gemessen anhand Truecount-Technologie ($n = 17$)). Frequenz der CD27⁺⁺CD38⁺⁺CD19⁺ (Plasmablasten; $n = 20$) und (b) der CD23⁺CD19⁺ B-Zellen ($n = 19$); ermittelt durch Durchflusszytometrie. c Die Höhe des Gesamt-IgEs vor und nach der Therapie mit Alitretinoin ($n = 17$). Gemessen mittels ELISA. Die Daten sind als Mittelwert \pm SA dargestellt; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. Modifiziert nach Abbildung 2 in [43].

Die Behandlung mit Alitretinoin führt zu einem Rückgang der CD4⁺ T-Zellen und der Treg-Zellen im peripheren Blut

Die absoluten Zellzahlen der CD4⁺ T-Zellen nahmen nach der Therapie mit 9-cis Retinsäure ($p = 0.003$; $n = 20$) im peripheren Blut signifikant ab (Abbildung 4 a). Die CD8⁺ Zellzahlen hingegen veränderten sich nicht (nicht dargestellt).

Regulatorische T-Zellen, die sogenannten Tregs, sind durch die Expression des spezifischen Transkriptionsfaktor FoxP3 charakterisiert [19, 46, 47]. Um diese Zellpopulation im peripheren Blut zu detektieren, wurde eine intrazelluläre Färbung von FoxP3 in Kombination mit den Oberflächenmarkern CD4 und CD25 durchgeführt. Für diese T-Zellpopulation konnten wir einen signifikanten Rückgang der absoluten Zellzahlen unter der Therapie mit Alitretinoin messen ($p = 0.025$; $n = 12$) (Abbildung 4 e).

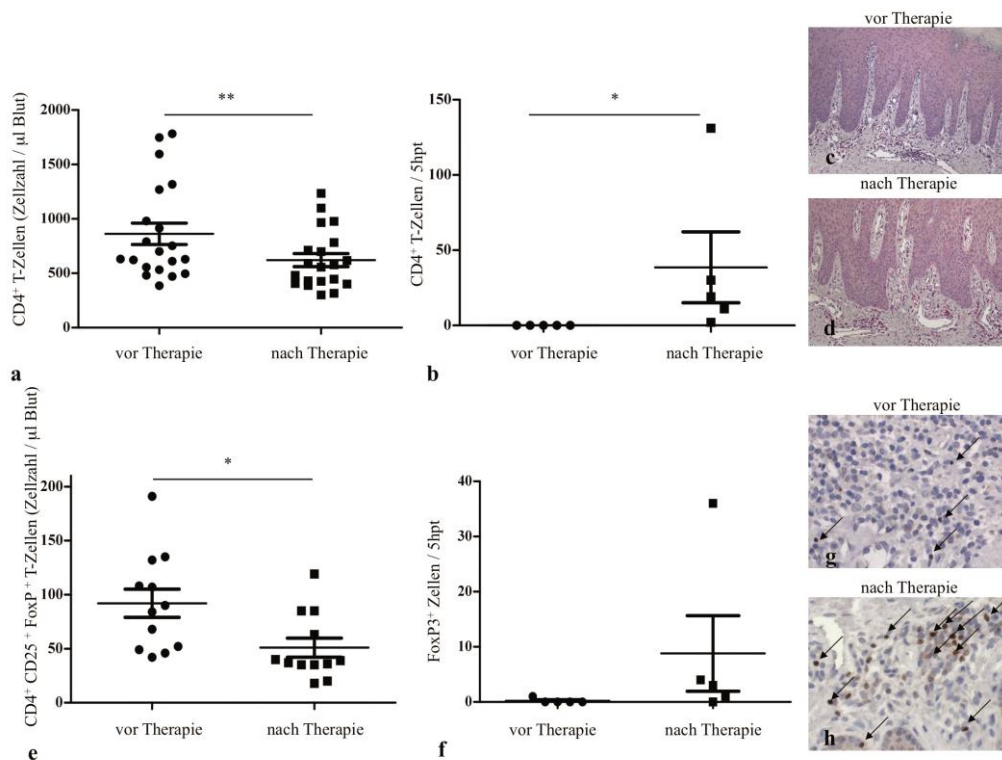


Abbildung 4. Einfluss der Alitretinoin-Behandlung auf die peripheren und lokalen T-Zellfrequenzen. a Rückgang der absoluten Zellzahl der CD4⁺ T-Zellen im Vollblut der Patienten mit CHE ($n = 20$). b Anstieg der CD4⁺ T-Zellen in der Haut von Patienten mit CHE nach der Behandlung mit 9-cis Retinsäure ($n = 5$). Exemplarische Darstellung einer CD4-Färbung vor (c) und nach (d) der Therapie (100-fache Vergrößerung). e Frequenzabnahme von CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Zellen im Vollblut ($n = 12$). f Anstieg der FoxP3⁺ CD4⁺ Zellen in läSIONALER Haut vor (g) und (h) nach der Therapie mit Alitretinoin. Exemplarische Darstellung einer FoxP3-Färbung. Die Pfeile zeigen auf FoxP3⁺ T-Zellen. 400-fache Vergrößerung. Die Daten sind als Mittelwert \pm SA dargestellt; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. Modifiziert nach Abbildung 3 in [43].

Anstieg der regulatorischen T-Zellen in läSIONALER Haut

Um festzustellen, ob der Rückgang der regulatorischen T-Zellen im peripheren Blut durch eine Einwanderung dieser Zellen in die Haut bedingt war, wurden die Hautproben von 5 Patienten mit einem chronischen Handekzem vor und nach der Behandlung mit den Antikörpern CD4 und FoxP3 gefärbt. Hier konnte gezeigt werden, dass es zu einem

signifikanten Anstieg von CD4 Zellen ($p = 0.49$; $n = 5$) in der Haut der Patienten nach der Therapie mit Alitretinoin kam. Auch die Anzahl der FoxP3 exprimierenden Zellen, die kaum vor der Therapie in der Haut vorhanden waren, erhöhte sich unter der Behandlung (Abbildung 4 b-d, f-h).

Alitretinoin reduziert die Anzahl der IL-17⁺ T-Zellen im peripheren Blut

Um zu untersuchen, ob das Zytokinprofil der peripheren T-Zellen durch Alitretinoin beeinflusst wird, wurde das Vollblut der behandelten Patienten mit dem Superantigen SEB und mit dem anti-CD28 Antikörper stimuliert. Die Auswertung der intrazellulären Zytokinexpression der CD154⁺CD4⁺ Effektor-Zellen zeigte eine deutliche Reduktion der IL-17-produzierenden T-Zellen unter der Therapie mit Alitretinoin ($p = 0.029$; $n = 20$) (Abbildung 5 a).

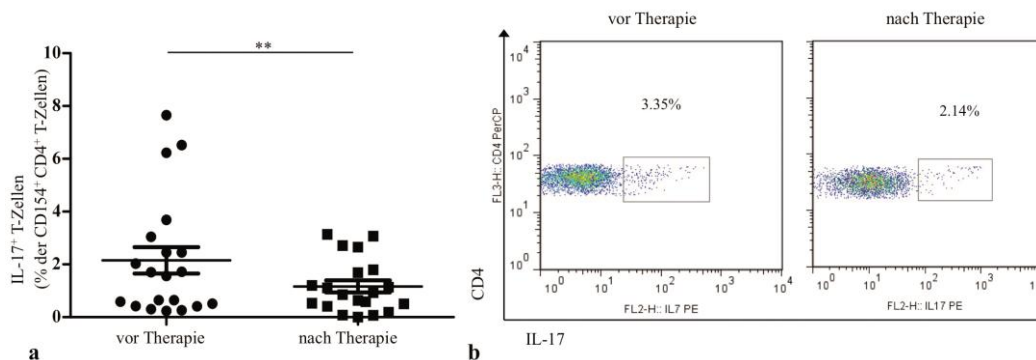


Abbildung 5. Rückgang der IL-17⁺ T-Zellen unter der Therapie mit Alitretinoin. Intrazelluläre Zytokinexpression in *ex vivo* stimulierten peripheren CD4⁺ T-Zellen vor und nach der Therapie mit 9-cis Retinsäure. **a** Gating-Strategie zur Identifikation von IL-17-produzierenden T-Zellen. Die Abbildung zeigt fokussiert (gated) auf CD4⁺ T-Zellen eines repräsentativen Spenders. **b** Die Frequenz von IL-17-produzierenden T-Zellen ($n = 20$). Die Daten sind als Mittelwert \pm SA dargestellt; ** $p < 0.01$. Modifiziert nach Abbildung 4 in [43].

Hinsichtlich der IL-4 (Th2)- produzierenden Effektor-T-Zellen war ein leichter Rückgang der Zytokin-Produktion feststellbar, wohingegen sich die Frequenz der INF- γ (Th1)- produzierenden Effektor-T-Zellen nicht verändert hat. An dieser Stellen muss erwähnt werden, dass der prozentuale Anteil der aktivierten CD154⁺CD4⁺ T-Zellen unverändert blieb (nicht dargestellt).

1.8. Diskussion

Sowohl Ciclosporin A zur Systemtherapie der schweren atopischen Dermatitis (und des atopischen Handekzems) als auch Alitretinoin für die Behandlung des chronischen Handekzems stellen wirksame und gut verträgliche Medikamente dar [42, 48 - 50]. Beide Therapeutika sind gemäß der Leitlinien zur Behandlung dieser Erkrankungen empfohlene Substanzen, wenn schwere Krankheitsverläufe auf Basistherapien mit Hautschutz- und Hautpflegemittel sowie auf lokale Anwendungen mit Kortikosteroiden und/oder Calcineurininhibitoren nicht zufriedenstellend ansprechen [1, 14, 51]. Die Analyse der

„Disease-Analyser“ Datenbank für den Zeitraum 2007 - 2010 zeigte, dass topische Kortikosteroide zur Therapie des CHE in dermatologischen Praxen am häufigsten verordnet wurden. Aber auch topische Calcineurininhibitoren befinden sich unter den am häufigsten verordneten Dermatika. Der Vorteil der topisch angewendeten Calcineurininhibitoren gegenüber Kortikosteroiden liegt darin, dass sie in der Langzeittherapie keine Hautatrophie induzieren [52]. Dieses Lokalthérapeutikum wird jedoch wahrscheinlich primär aus Kostengründen seltener bei den GKV-Patienten (8,1 %) als bei den PK-Patienten (18,2 %) verordnet.

Obwohl in der Datenerhebung das atopische Handekzem am häufigsten als Diagnose verschlüsselt wurde, wurden Systemtherapeutika wie das Ciclosporin A nur bei 26 Patienten verordnet und das seit November 2008 zugelassene Alitretinoin (für jede Form des CHE zugelassen) bei 121 Patienten.

Diese Beobachtung könnte daran liegen, dass bei den meisten Patienten kein schweres Handekzem vorlag, denn in der Datenbank konnte lediglich nur die Diagnose und nicht der Schweregrad der Erkrankung kodiert werden.

Die Anzahl der zugelassenen Systemtherapeutika ist sowohl für die AD als auch für das CHE begrenzt. Deshalb ist es umso wichtiger, die den Systemtherapeutika zugrunde liegenden Wirkmechanismen genauer zu untersuchen, um nicht nur die Pathomechanismen dieser multifaktoriellen Erkrankungen besser zu verstehen, sondern auch neue Therapieansätze entwickeln zu können.

Die akute Phase der atopischen Dermatitis ist durch eine verstärkte Th2-Immunantwort und die chronische Phase durch eine Th1-getragene Entzündungsreaktion gekennzeichnet, bei der es unter anderem zu einer vermehrten Ausschüttung des proinflammatorischen Zytokins IL-2 kommt [12, 26].

IL-2 ist aber auch für die Erhaltung einer funktionell aktiven und stabilen Treg-Zell-Population von großer Bedeutung, einer T-Zell-Subpopulation, die bei der Toleranzerhaltung und bei der Hemmung von Effektor-T-Zellen eine wichtige Rolle spielt [46, 53, 54].

Die Wirkung von Ciclosporin A beruht auf einer Hemmung des calcineurinabhängigen Signalweges und der damit verbundenen IL-2-Ausschüttung und T-Zell-Aktivierung [55].

Im Gegensatz zur Transplantationsmedizin wird das CsA in der Therapie der AD und des atopischen Handekzems in einer geringen Dosierung von 1-3 mg/kgKG/Tag eingesetzt, um die dosisabhängigen Nebenwirkungen, wie z.B. die Entstehung einer Nierenschädigung oder Bluthochdruck so gering wie möglich zu halten. Auch bei geringen CsA-Konzentrationen wird eine klinisch ausreichende und zufriedenstellende Wirkung beobachtet [48, 49].

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es unter einer niedrig dosierten CsA-Therapie zu einer partiellen Hemmung der Produktion des proinflammatorischen Zytokins IL-2 bei Patienten mit atopischer Dermatitis kommt, die jedoch dosisabhängig für die

Aktivierung und Expansion von regulatorischen T-Zellen benötigt wird. Ähnliche dosisabhängige Effekte konnten auch bei gesunden Probanden beobachtet werden. Folglich kann hier von einer dosisabhängigen Reduktion der T-Zell-Aktivierung, die jedoch nicht zu einer Abnahme der regulatorischen T-Zellen führt, gesprochen werden. Bereits geringe CsA Konzentrationsschwankungen können zu einer starken Beeinträchtigung der Treg-Aktivierung und Expansion führen [36].

Eine Therapie mit niedrig dosiertem CsA hat somit nicht einen immunsupprimierenden, sondern vielmehr einen immunmodulierenden Effekt.

Ähnliche immunmodulatorische Effekte konnten wir auch bei einer systemischen Therapie mit Alitretinoin bei Patienten mit einem chronischen Handekzem feststellen.

Wie bereits in den vorangegangenen Studien beobachtet, zeigte die Behandlung mit Alitretinoin auch bei unseren Patienten eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit im Verlauf der Behandlung, unabhängig von der klinischen Form des chronischen Handekzems [42].

Bei allen Patienten kam es zu einem Rückgang des Schweregrades gemessen mit dem Manuscore, der zur klinischen Verlaufskontrolle bei jeder Visite erhoben wurde. Alle Patienten erreichten auch einen PGA-Wert von „abgeheilt“ oder „fast abgeheilt“ bis zum Ende der Therapie, die im Durchschnitt 18 Wochen (± 6) dauerte.

Die T-Zell vermittelte Immunreaktion gegenüber Umweltantigenen und die aufgrund der gestörten Hautbarriere verstärkte Allergenpenetration spielen bei der Pathogenese des chronischen Handekzems eine bedeutende Rolle [5].

Die Akutphase des atopischen Handekzems ist durch eine vermehrte IL-4-Produktion der Th2-Zellen charakterisiert, die zu einer vermehrten Aktivierung von Makrophagen und Eosinophilen sowie zu einer vermehrten IgE-Produktion durch die B-Zellen führt. Folglich kommt es zu einem Anstieg der IL-12-Produktion durch Makrophagen sowie zu einer verstärkten Th1-Zell-Antwort mit einer damit einhergehenden INF- γ -Expression [3].

Vorangegangene *in vitro* Untersuchungen bei Mäusen haben gezeigt, dass Vitamin A-Supplementierung die Produktion des Th1-Zytokins IL-4 fördert [26]. Auch bei Menschen wurde ein Anstieg von IL-4 unter der Einnahme von Retinsäure beobachtet [25]. Wir hingegen beobachten einen leichten Rückgang der IL-4-Produktion peripherer T-Zellen nach Stimulation, wohingegen sich die INF- γ -Produktion im Verlauf der Behandlung mit Alitretinoin nicht veränderte.

Unsere Untersuchungen haben auch zeigen können, dass durch die Behandlung mit Alitretinoin nicht nur die absoluten Zahlen der CD4⁺ T-Zellen im peripheren Blut signifikant zurückgehen, sondern auch die der FoxP3 positiven regulatorischen T-Zellen. Diese Beobachtung führte zu der Annahme, dass diese Zellen in die Haut der Patienten eingewandert sein könnten. Tatsächlich wurde ein Anstieg der FoxP3⁺ Zellen in der Haut

von ca. 9,8 % beobachtet, wie sie auch in der gesunden Haut von gesunden Kontrollen in früheren Arbeiten bestimmt wurde [56].

Von früheren *in vitro* und *in vivo* Versuchen bei Mäusen ist bekannt, dass Retinsäure sowohl die Zahl der regulatorischen T-Zellen erhöht als auch die Differenzierung von Th17-Zellen blockiert [56]. Dieser Beobachtung folgend, wurde bei unseren Patienten eine Reduktion der Th17-Zellen (IL-17⁺ T-Zellen) bestimmt. Die Pathophysiologie chronisch allergischer Erkrankungen beinhaltet neben den Th1- und Th2-Zellen auch Th17-Zellen als wichtige Effektorzellen, die zu einer vermehrten Produktion von Zytokinen, Chemokinen sowie VEGF durch Keratinozyten führen [58, 59]. Neuere Ergebnisse der Arbeitsgruppe zeigen, dass die Zahl der Th17-Zellen bei AD Patienten erhöht ist und dass IL-17 zu einer vermehrten IgE-Produktion *in vitro* führt [60, 61].

In Bezug auf die B-Zell-Population wurde ein signifikanter Rückgang der relativen Zahl der CD27⁺⁺ CD38⁺⁺ CD19⁺⁺ Plasmablasten festgestellt. Aufgrund dieser Beobachtung untersuchten wir die Serumkonzentration der Immunglobuline und fanden heraus, dass unter der Therapie mit 9-cis Retinsäure ein signifikanter Rückgang der IgE-Werte im Serum auftrat. Einen ähnlichen Effekt beobachteten wir auch bei den IgA- und IgM-Konzentrationen, obwohl diese Veränderungen während der Therapie nicht signifikant waren. Die Daten zeigen auch einen relativen Rückgang der Oberflächenexpression von CD23 (niedrigaffiner IgE [Fc-epsilon] Rezeptor II) auf B-Zellen durch Alitretinoin, welcher eine wichtige Rolle bei der IgE-Synthese spielt [62]. Neben dem IgE könnte eine Reduktion der IL-6-Synthese, die u.a. wichtig für die Differenzierung der Plasmablasten ist, für diese Wirkung ursächlich sein [63, 64]. Da IgE durch die Bindung an Mastzellen und dendritische Zellen den Entzündungsprozess in der Haut fördern kann und häufig bei AD-Patienten erhöht ist, könnte die Reduktion des Gesamt-IgEs zu einer Besserung der klinischen Symptome führen [12, 65]. Grahovac et al. konnten in einer klinischen Studie mit AD-Patienten zeigen, dass eine tägliche Dosis von 30 mg Alitretinoin die Symptome einer AD verbessert [66].

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die klinisch gut wirksamen und verträglichen Systemtherapeutika Ciclosporin A und Alitretinoin zu immunmodulatorischen Effekten bei T- und B-Zellen führen. Diese resultieren in einen Rückgang der Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen wie IL-2 bzw. IL-17 und IL-4. Gleichzeitig werden regulatorische T-Zellen induziert und vermehrt. Die systemische Behandlung mit Alitretinoin führt darüber hinaus zu einer verringerten Immunglobulin-Synthese, insbesondere von IgE, was mit der klinischen Verbesserung des Hautbefundes in Zusammenhang gebracht werden kann.

Ob und wie stabil diese Effekte nach dem Absetzen der Therapeutika sind und wie genau der direkte Wirkmechanismus dieser Immunmodulation auf molekularer Ebene aussieht, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

1.9 Literaturverzeichnis

1. Diepgen TL, Elsner P, Schliemann S, Faratsch M, Köllner A, Skudik C, John SM, Worm M. Leitlinie Management von Handekzem. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7(Suppl.3):1-16.
2. Diepgen TL, Coenraads PJ. The epidemiology of occupational contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72:496-506.
3. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113:651-657.
4. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:118-127.
5. Coenraads PJ. Hand eczema is common and multifactorial. *J Invest Dermatol* 2007; 127:1568-1570.
6. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T. The epidemiology of hand eczema in the general population – prevalence and main findings. *Concut Dermatit* 2010; 62(2):75-78.
7. Golden S, Shaw T. Hand dermatitis: review of clinical features and treatment options. *Semin Cutan Med Surg* 2013, 32(3):147-157.
8. Hinz T, Staudacher A, Bieber T. [Advances in the pathogenesis of atopic dermatitis]. *Hautarzt* 2006 57:567-70, 72-5.
9. Plotz SG, Ring J. 2010. What's new in atopic eczema? *Expert Opin Emerg Drugs* 2010; 15:249-67.
10. Hanifin JM. Evolving concepts of pathogenesis in atopic dermatitis and other eczemas. *J Invest Dermatol* 2009; 129:320-2.
11. Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S128-39.
12. Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1878-91.
13. Bohm I, Bauer R. [Th1 cells, Th2 cells and atopic dermatitis]. *Hautarzt* 1997; 48:223-7.
14. Werfel T, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Fölster-Holst R, Friedrichs F, Gieler U, Heratizadeh A, Kapp A, Przybilla B, Rietschel E, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Sitters H, Staab D, Szczepanski R, Vieluf D, Voigtmann I, Worm M. Neurodermitis: S2-guide lines. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7:1–46.
15. Rodriguez A, Roy J, Martinez-Martinez S, Lopez-Maderuelo MD, Nino-Moreno P, Orti L, Pantoja-Uceda D, Pineda-Lucena A, Cyert MS, Redondo JM. A conserved docking surface on calcineurin mediates interaction with substrates and immunosuppressants. *Mol Cell* 2009; 33:616-26.
16. Huai Q, Kim HY, Liu Y, Zhao Y, Mondragon A, Liu JO, Ke H. Crystal structure of calcineurin-cyclophilin-cyclosporin shows common but distinct recognition of immunophilin-drug complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:12037-42.
17. Jin L, Harrison SC. Crystal structure of human calcineurin complexed with cyclosporine A and human cyclophilin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:13522-6.
18. Podtschaske M, Benary U, Zwinger S, Hofer T, Radbruch A, Baumgrass R. Digital NFATc2 activation per cell transforms graded T cell receptor activation into an all-or-none IL-2 expression. *PLoS One* 2007; 2:e935.
19. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, Shimizu J, Takahashi T, Nomura T. Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev* 2006; 212:8-27.
20. Thornton AM, Shevach EM. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *J Exp Med* 1998; 188:287-96.
21. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2004; 22:531-62.
22. Chatila TA. Role of regulatory T cells in human diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:949-59; quiz 60.
23. Bacchetta R, Gambineri E, Roncarolo MG. Role of regulatory T cells and FOXP3 in human diseases. *J Allergy Clin Immunol* 207; 120: 227-35; quiz 36-7.
24. Zheng Y, Rudensky AY. Foxp3 in control of the regulatory T cell lineage. *Nat Immunol* 2007; 8:457-62.

25. Dawson HD, Collins G, Pyle R, Key M, Weeraratna A, Deep-Dixit V, Nadal CN, Taub DD. Direct and indirect effects of retinoic acid on human Th2 cytokine and chemokine expression by human T lymphocytes. *BMC Immunol* 2006;7:27.
26. Iwata M, Eshima Y, Kagechika H. Retinoic acid exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development via retinoic acid receptors. *Int immunol* 2003; 15:1017-1025.
27. O'Garra A, Arai N. The molecular basis of T helper 1 and T helper 2 cell differentiation. *Trends Cell Biol* 2000; 10:542-50.
28. Fachinformation Toctino Stand: Jan.2013. In.
29. Geiger JM, Hommel L, Harms M, Saurat JH. Oral 13-cis retinoic acid is superior to 9-cis retinoic acid in sebosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol* 1996, 34(3):513-515.
30. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008, 8(9):685-698.
31. ICH-GCP Leitlinie, ICH-GCP guideline "Leitlinie zur guten klinischen Praxis" (CPMP/ICH/135/95). 17. Januar 1997.
32. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. World Medical Association. As revised in Somerset West, Republic of South Africa October 1996.
33. Soost S, Abdollahnia M, Kostev K, Worm M. Topische Therapie des Handekzems – Analyse des Verordnungsprofils in dermatologischen Praxen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10:180-185.
34. Brandt C, Pavlovic V, Radbruch A, Worm A, Baumgrass R. Low-dose cyclosporine A therapy increases the regulatory T cell population in patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2009; 64:1588-96.
35. Hijnen D, Haeck I, van Kraats AA, Nijhuis E, de Bruin-Willer MS, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF. Cyclosporine A reduces CD4(+) CD25(+) regulatory T-cell numbers in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:856-8.
36. Baumgrass R, Brandt C, Abdollahnia M, Worm M. Low-dose, but not high-dose, cyclosporine A promotes regulatory T-cell induction, expansion, or both. *Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul; 126(1):183-4; author reply 184. Epub 2010 Jun 12.
37. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyo JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran PF. 2007. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 357:2562-75.
38. Brandt C, Liman P, Bendfeld H, Mueller K, Reinke P, Radbruch A. Whole blood flow cytometric measurement of NFATc1 and IL-2 expression to analyse Cyclosporine A-mediated effects in T cells. *Cytometry A*. 2010 Jul; 77(7):607-13.
39. Coenen JJ, Koenen HJ, van Rijssen E, Kasran A, Boon L, Hilbrands LB, Joosten I. Rapamycin, not cyclosporine, permits thymic generation and peripheral preservation of CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ T cells. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39:537-45.
40. Wang H, Zhao L, Sun Z, Sun L, Zhang B, Zhao Y. A potential side effect of cyclosporine A: inhibition of CD4(+) CD25(+) regulatory T cells in mice. *Transplantation* 2006; 82:1484-92.
41. Filantenkov A, Schmidt H, Reutzel-Selke A, Seifert M, Doebis C, Jurisch A, Pratschke J, Neuhaus P, Volk HD, Tullius SG. Initial organ engraftment with a short-term low-dose CyA treatment induces tolerance for consecutive grafts in a model of strong histoincompatibility. *Transplant Proc* 2002; 34:2895-6.
42. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, Kaszuba A, Bissonnette R, Varjonen E, Holló P. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol* 2008, 158(4):808-817.
43. Schindler M, Drozdenko G, Kühl AA, Worm M. Immunomodulation in patients with chronic hand ekzema treated with oral alitretinoin. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 165:18-26.
44. Worm M, Krah JM, Manz RA, Henz BM. Retinoic acid inhibits CD40+ interleukin-4-mediated IgE production in vitro. *Blood* 1998; 92:713-720.
45. Blomhoff, HK, Smeland EB, Erikstein B, Rasmussen AM, Skrede B, Skjøsberg C, Blomhoff R. Vitamin A is a key regulator for cell growth, cytokine production, and differentiation in normal B cells. *J Biol Chem* 1992; 267:23988-23992.

46. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2004; 6:345-52.
47. Brusko TM, Putnam AL, Bluestone JA. Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. *Immunol Rev* 2008; 223:371-90.
48. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:925-46; quiz 47-8.
49. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. 2007. Cyclosporine in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21:606-19.
50. Berth-Jones J, Graham-Brown RA, Marks R, Camp RD, English JS, Freeman K, Holden CA, Rogers SC, Oliwiecki S, Friedmann PS, Lewis-Jones MS, Archer CB, Adriaans B, Douglas WS, Allen BR. 1997. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 136:76-81.
51. AWMF. 2011. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. In Therapie mit Ciclosporin in der Dermatologie.
52. Schneeberger EE, Lynch RD. The tight junction: a multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004, 286(6):C1213-1228.
53. Hoyer KK, Dooms H, Barron L, Abbas AK. Interleukin-2 in the development and control of inflammatory disease. *Immunol Rev* 2008; 226:19-28.
54. Shevach EM. Regulatory T cells in autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 2000; 18:423-49.
55. Liu J, Farmer JD, Jr., Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporine A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991; 66:807-15.
56. Clark RA, Kupper TS. IL-5 and dermal fibroblasts induce proliferation of natural regulatory T cells isolated from human skin. *Blood* 2007; 109:194-202.
57. Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, Cheroutre H. Reciprocal Th17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317:256-260.
58. Louten J, Boniface K, de Waal Malefyt R. Development and function of Th17 cells in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:1004-1011.
59. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev* 2008; 223:87-113.
60. Milovanovic M, Drozdenko G, Weise C, Babina M, Worm M. Interleukin-17A promotes IgE production in human B cells. *J Invest Dermatol* 2010; 130:2621-2628.
61. Choy DF, Hsu DK, Seshasayee D, Fung MA, Modrusan Z, Martin F, Liu FT, Arron JR. Comparative transcriptomic analyses of atopic dermatitis and psoriasis reveal shared neutrophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:1335-1343.
62. Yukawa K, Kikutani H, Owaki H, Yamasaki K, Kokota A, Nakamura H, Barsumian EL, Hardy RR, Suemura M, Kishimoto T. AB cell-specific differentiation antigen, CD23, is a receptor for IgE (Fc epsilon R) on lymphocytes. *J Immunol* 1987; 138:2576-2580.
63. Scheffel F, Heine G, Henz BM, Worm M. Retinoic acid inhibits CD40 plus IL-4 mediated IgE production through alterations of sCD23, sCD54 and IL-6 production. *Inflamm Res* 2005; 54:113-118.
64. Jourrdan M, Cren M, Robert N, Bolloré K, Fest T, Duperray C, Guilloton F, Hose D, Tarte K, Klein B. IL-6 supports the generation of human long-lived plasma cells in combination with either APRIL or stromal cell-soluble factors. *Leukemia* 2014; DOI. 10.1038/leu.2014.61.
65. Jones HE, Inouye JC, McGerity JL, Lewis CW. Atopic disease and serum Immunoglobulin-E. *Br J Dermatol* 1975; 92:17-25.
66. Grahovac M, Molin S, Prinz JC, Ruzicka T, Wollenberg A. Treatment of atopic eczema with oral alitretinoin. *Br J Dermatol* 2010; 162:217-218.

2 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mandana Schindler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Systemtherapie chronisch entzündlicher Hauterkrankungen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

3 Anteilserklärung der Publikationen

Die Promovendin Mandana Schindler geb. Abdollahnia hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Schindler M, Drozdenko G, Kühl A A, Worm M.

Immunomodulation in patients with chronic hand eczema treated with Oral alitretinoin. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 165:18-26. Impact-Factor: 2.433.

- | | |
|---|------|
| - Erarbeitung des Studienprotokolls und Anmeldung der klinischen Studie | 85% |
| - Patientenrekrutierung und klinische Durchführung der Untersuchung | 100% |
| - Durchführung der Hautbiopsien | 100% |
| - Durchflusszytometrie der Blutproben | 100% |
| - Enzym-Linked Immunosorbent Assay | 0% |
| - Immunhistochemie | 30% |
| - Datenauswertung, graphische Darstellung und Statistik | 95% |
| - Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskriptes | 75% |

Gesamtanteil 73%

Baumgrass R, Brandt C, Wegner F, **Abdollahnia M**, Worm M.

Low-dose but not high-dose Cyclosporine A promotes Treg cell induction and/or expansion. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Jul; 126(1):183-4. Impact-Factor: 11.248.

- | | |
|---|-----|
| - Patientenrekrutierung, Patientenkontakt und Nachbetreuung | 80% |
| - Klinische Durchführung, Blutentnahmen | 90% |
| - Durchflußzytometrie | 0% |
| - Datenauswertung, graphische Darstellung und Statistik | 0% |
| - Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskriptes | 10% |

Gesamtanteil 35%

Soost S, **Abdollahnia M**, Kostev K, Worm M.

Topische Therapie des Handekzems – Analyse des Verordnungsprofils in dermatologischen Praxen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10:180-85. Impact-Factor: 1.815.

- | | |
|---|-----|
| - Datenauswertung, graphische Darstellung und Statistik | 20% |
| - Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskriptes | 30% |

Gesamtanteil 25%

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrer

Prof. Dr. med. Margitta Worm

Unterschrift der Doktorandin

Mandana Schindler

4 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Schindler M, Drozdenko G, Kühl A A, Worm M.

Immunomodulation in patients with chronic hand eczema treated with oral alitretinoin.

Int Arch Allergy Immunol 2014; 165:18-26.

Baumgrass R, Brandt C, Wegner F, **Abdollahnia M**, Worm M.

Low-dose but not high-dose Cyclosporine A promotes Treg cell induction and/or expansion. J Allergy Clin Immunol 2010 Jul; 126(1):183-4.

Soost S, **Abdollahnia M**, Kostev K, Worm M.

Topische Therapie des Handekzems – Analyse des Verordnungsprofils in dermatologischen Praxen. J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10:180-85

Schindler M, Drozdenko G, Kühl A A, Worm M. Immunomodulation in patients with chronic hand eczema treated with oral alitretinoin. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 165:18-26.

<http://dx.doi.org/10.1159/000365659>

challenges and about 9% of positive challenges. It is not known whether the report of Dr Yanishevsky et al¹ includes similarly selected subjects in their referral center.

We agree that there are differences in the challenge protocols that may also contribute to the lower rate of treatment with epinephrine compared to our study. Whereas 90% of the challenges in the report by Dr Yanishevsky et al¹ were performed openly, the majority of our OFCs (598 of 1273 OFCs) were blind. SPT wheal sizes cannot be compared, either, because of different method and reagents. In our practice, the first dose is given orally as opposed to rubbing the food on a lip, which has not been shown to predict reactivity to the ingested food accurately. We agree that our current starting dose of 100 mg dry weight of food was too high for 4 subjects, who required administration of epinephrine with their first challenge dose (with an additional 33 reacting to the first dose without need for epinephrine). Had these patients been challenged with a lower first dose, their anaphylactic reactions might have been avoided, bringing the total rate for epinephrine down to 10.5% of positive challenges, still significantly higher than reported by Dr Yanishevsky et al.¹

Although we acknowledge that many reactions including wheezing may resolve with other medications and observation under competent medical supervision, reactions including wheezing are invariably treated with epinephrine in our practice, in agreement with the current anaphylaxis treatment guidelines.³ As Dr Yanishevsky et al¹ point out, in their population, 9 cases who wheezed and/or had extensive flushing were successfully treated by using other medications and observation. However, such use of secondary therapies may encourage parents/caregivers to delay administering epinephrine and use these secondary medications because they saw their physician do it in the face of similar symptoms. It is unlikely that the authors would want their patients to treat such reactions out of hospital in a similar manner. Treatment of these 9 additional reactions with epinephrine would have resulted in a total rate of 7.9% of positive OFCs to be treated with epinephrine, which is approaching our rate.

We could not agree more that early use of epinephrine in a food challenge is likely to affect the way families behave in the community when treating allergic reactions and serves an important educational purpose. The consistency in treatment of anaphylactic reactions is crucial. Because lack of timely treatment with epinephrine is a universal risk factor for a fatal food-induced anaphylaxis,^{4,7} reinforcing prompt treatment with epinephrine is essential in reducing the anxiety about administration of epinephrine, which may be an obstacle for appropriate use of epinephrine autoinjectors by parents, patients, and lay persons in out-of-hospital first aid situations.

Kirsi M. Järvinen, MD, PhD^a
Sujitha Amalanayagam^a
S. Allan Bock, MD^b
Wayne G. Shreffler, MD, PhD^{a,c}
Sally Noone, RN^d
Scott H. Sicherer, MD^d
Hugh A. Sampson, MD^d
Anna Nowak-Węgrzyn, MD^d

From ^athe Division of Pediatric Allergy and Immunology and the Jaffe Food Allergy Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY; ^bthe Boulder Valley Asthma and Allergy Clinic, Boulder, Colo; ^cand the Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Massachusetts General Hospital, Boston, Mass. E-mail: kirsi.jarvinen-seppo@mssm.edu.

Disclosure of potential conflict of interest: K. M. Järvinen receives research support from the NIH. S. A. Bock is a volunteer research affiliate at National Jewish Health.

W. G. Shreffler receives research support from FAAN. S. H. Sicherer has financial interests with the Food Allergy Initiative and receives research support from the NIH and the Food Allergy Initiative. H. A. Sampson receives research support from the Food Allergy Initiative and the NIAID/NIH, is a consultant/scientific advisor for the Food Allergy Initiative, and is 45% owner of Herbal Springs, LLC. A. Nowak-Węgrzyn is a member of the Performance Safety and Monitoring Board for Schering-Plough. The rest of the authors have declared that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Yanishevsky Y, Daly D, Cullinane C, Hourihane JO'B. Differences in treatment of food challenge-induced reactions reflect physicians' protocols more than reaction severity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:182.
2. Järvinen KM, Amalanayagam S, Shreffler WG, Noone S, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Epinephrine treatment is infrequent and biphasic reactions are rare in food-induced reactions during oral food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1267-72.
3. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:584-91.
4. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
5. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380-4.
6. Pumphrey RS. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp* 2004; 257:116-28; discussion 128-32, 157-60, 276-85.
7. Yunginger JW, Sweeney KG, Sturmer WQ, Giannandrea LA, Teigland JD, Bray M, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988;260:1450-2.

Available online May 31, 2010.
doi:10.1016/j.jaci.2010.03.039

Low-dose, but not high-dose, cyclosporin A promotes regulatory T-cell induction, expansion, or both

To the Editor:

Recently, Hijnen et al¹ published data about a reduction in CD4⁺CD25⁺ regulatory T (Treg)-cell numbers in patients with atopic dermatitis receiving cyclosporin A (CsA) treatment. Because these data are in contrast to our own observations² that Treg cells are induced, expanded, or both with low-dose CsA treatment, we suppose that these differences are related to a dose-dependent effect of CsA on T cells.

Therefore T cells from low-dose and high-dose CsA-treated patients with atopic dermatitis (AD) were analyzed regarding their IL-2 production in stimulated whole blood samples. The data show that low-dose CsA-treated patients with AD keep 17% to 40% of the ability to produce IL-2 compared with levels seen before treatment.² In contrast, blood samples obtained from 2 patients with AD receiving high-dose CsA treatment indicate that the IL-2-producing capability on high-dose treatment was much more reduced (Table I).¹⁻⁴ Recently, we confirmed these results by means of *ex vivo* treatment of whole blood samples from healthy donors with 100 and 300 ng/mL CsA, which retained IL-2 production of 72% and 25%, respectively.³ All these data indicate that in high-dose CsA-treated patients the activation and consequently differentiation and proliferation of T_H and Treg cells are severely impaired. By contrast, with low-dose CsA treatment, a certain IL-2 production is maintained that allows retained-cell activation and consecutive Treg cell induction/expansion. These results are in agreement with data from different animal models treated either with high-dose (20 mg/kg/d)^{5,6} or low-dose CsA (1.5 mg/kg/d).⁷

In summary, these data suggest that low-dose CsA treatment in patients with AD might be beneficial because of the immunomodulating rather than just the immunosuppressive effects of CsA. Further prospective clinical trials should confirm this treatment

TABLE I. Comparison of low- versus high-dose CsA treatment

Data		Low-dose CsA	High-dose CsA	Reference
Pharmacologic data	CsA treatment	1-2 mg/kg/d	3-5 mg/kg/d	1,2,4
	CsA blood level (target trough level)	50-100 ng/mL	150-300 ng/mL	2,4
Own experimental IL-2 data	IL-2-producing cells in whole blood from CsA-treated patients with AD compared with level before therapy	Trough: 42%	No data	2
	Peak level compared with trough level	Peak: 17%		
		34%	8%*	
	IL-2-producing cells in whole blood treated with CsA:			3
	100 ng/mL	72%		
	300 ng/mL		25%	

*Novel data from patients with AD receiving therapy with 5 mg/kg/d CsA (n = 2).

strategy as a better disease management option for severely affected patients.

Ria Baumgrass, PhD^{a*}
Claudia Brandt, MSc^{a*}
Fanny Wegner, BSc^a
Mandana Abdollahnia, MD^b
Margitta Worm, MD^b

From ^aDeutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), a Leibniz Institute, and ^bAllergy-Center-Charité, Department of Dermatology and Allergy, Charité Campus Mitte, Berlin, Germany. E-mail: baumgrass@drfz.de.

*These authors contributed equally to this work.

Disclosure of potential conflict of interest: The authors have declared that they have no conflict of interest.

REFERENCES

- Hijnen D, Haec I, van Kraats AA, Nijhuis E, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CAFM, et al. Cyclosporin A reduces CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cell numbers in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:856-8.
- Brandt C, Pavlovic V, Radbruch A, Worm M, Baumgrass R. Low-dose cyclosporine A therapy increases the regulatory T cell population in patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2009;64:1588-96.
- Brandt C, Liman P, Bendfeldt H, Mueller K, Reinke P, Radbruch A, et al. Whole blood flow cytometric measurement of NFATc1 and IL-2 expression to analyse cyclosporine A-mediated effects in T cells. *Cytometry A* 2010; in press.
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.
- Coenen JJ, Koenen HJ, van Rijssen E, Kasran A, Boon L, Hilbrands LB, et al. Rapamycin, not cyclosporine, permits thymic generation and peripheral preservation of CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ T cells. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:537-45.
- Wang H, Zhao L, Sun Z, Sun L, Zhang B, Zhao Y. A potential side effect of cyclosporin A: inhibition of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in mice. *Transplantation* 2006;82:1484-92.
- Filantenkov A, Schmidt H, Reutzel-Selke A, Seifert M, Doebis C, Jurisch A, et al. Initial organ engraftment with a short-term low-dose CyA treatment induces tolerance for consecutive grafts in a model of strong histoincompatibility. *Transplant Proc* 2002;34:2895-6.

Available online June 14, 2010.
doi:10.1016/j.jaci.2010.04.032

Reply

To the Editor:

We are writing in reply to the comments of Baumgrass et al¹ regarding our publication in the October 2009 issue of the *Journal* in which we describe decreasing percentages of regulatory T cells during cyclosporin A (CsA) treatment.² In a recent report they have shown that low-dose (2 mg/kg/d) CsA treatment increased the percentage of regulatory T cells.³ However, in contrast to a publication by Ou et al,⁴ our article,² and a recent article by Ito et al,⁵ Baumgrass et al found similar percentages of regulatory T cells in patients with atopic dermatitis (AD) and healthy control subjects. Interestingly, in subsequent experiments they now show that in 2 patients with AD treated with a higher dose of CsA

(3-5 mg/kg/d), T cells have decreased IL-2-producing capacities. Although they did not include forkhead box protein 3 (FOXP3) analysis in their additional dataset, this might suggest that there is a differential effect of high versus low CsA dosage on the regulatory T cell population.

However, in our patients, when we decreased the dose of CsA (from 5 to 3 mg/kg/d after 6 weeks of treatment) we found no changes in the percentages of FOXP3⁺ regulatory T cells (manuscript in preparation). In addition, we also found decreasing percentages of FOXP3⁺ regulatory T cells during treatment with enteric coated mycophenolate sodium. The latter immunosuppressive drug has effects on a different pathway from CsA but also results in significant clinical improvement.

Furthermore, Ito et al⁵ have recently shown that the percentage of FOXP3⁺ regulatory T cells in the blood of patients with AD also correlates to disease severity in patients not using systemic immunosuppressive drugs. In addition, Mantel et al⁶ have shown that CsA directly inhibits FOXP3 expression *in vitro*.

In conclusion, the question remains unanswered by which mechanism CsA treatment decreases the percentage of FOXP3⁺ regulatory T cells, and further investigation is needed to unravel the mechanism causing the apparently differential effects of low- versus high-dose CsA treatment.

DirkJan Hijnen, MD, PhD
Carla Bruijnzeel-Koomen, MD, PhD
Edward Knol, PhD

From the Department of Dermatology and Allergology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands. E-mail: dirkjanhijnen@gmail.com.

Disclosure of potential conflict of interest: The authors have declared that they have no conflict of interest.

REFERENCES

- Baumgrass R, Brandt C, Wegner F, Abdollahnia M, Worm M. Low-dose, but not high-dose, cyclosporine A promotes regulatory T-cell induction, expansion, or both. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:183-4.
- Hijnen D, Haec I, van Kraats AA, Nijhuis E, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CAFM, et al. Cyclosporin A reduces CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cell numbers in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:856-8.
- Brandt C, Pavlovic V, Radbruch A, Worm M, Baumgrass R. Low-dose cyclosporine A therapy increases the regulatory T cell population in patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2009;64:1588-96.
- Ou LS, Goleva E, Hall C, Leung DY. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:756-63.
- Ito Y, Adachi Y, Makino T, Higashiyama H, Fuchizawa T, Shimizu T, et al. Expansion of FOXP3-positive CD4⁺CD25⁺ T cells associated with disease activity in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:160-5.
- Mantel PY, Ouaked N, Ruckert B, Karagiannis C, Welz R, Blaser K, et al. Molecular mechanisms underlying FOXP3 induction in human T cells. *J Immunol* 2006;176:3593-602.

Available online June 14, 2010.
doi:10.1016/j.jaci.2010.04.034

Topische Therapie des Handekzems – Analyse des Verordnungsprofils in dermatologischen Praxen

Topical therapy of hand eczema – analysis of the prescription profile from dermatologists in private practice

Stephanie Soost¹, Mandana Abdollahnia¹, Karel Kostev², Margitta Worm¹

(1) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

(2) IMS Health GmbH & Co. OHG, Frankfurt am Main

JDDG; 2012 · 10:180–185

Eingereicht: 11.5.2011 | Angenommen: 12.7.2011

Schlüsselwörter

- Handekzem
- Kortikosteroide
- Verordnungsprofil
- therapeutischer Index

Keywords

- hand eczema
- corticosteroids
- prescription
- therapeutic index

Zusammenfassung

Hintergrund: Das chronische Handekzem gehört zu den häufigsten dermatologischen Erkrankungen und stellt aufgrund verschiedenster Ätiologien und Schweregrade sowie der hohen Verordnungskosten eine Herausforderung dar. Heutzutage wird eine stufengerechte Behandlung des chronischen Handekzems empfohlen, wobei zu Beginn der Behandlung gemäss der Leitlinie zum Management von Handekzemen topische Kortikosteroide primär zum Einsatz kommen.

Patienten und Methodik: In der vorliegenden Untersuchung wurde das Verordnungsprofil von Lokaltherapeutika untersucht. Es wurden Daten von 13 191 Patienten, bei denen zwischen 2007 und 2010 die Diagnose Handekzem kodiert wurde, analysiert.

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigen, dass topische Kortikosteroide zur Behandlung des Handekzems gemäss der Leitlinie am häufigsten verordnet werden. Die isolierte Kortikosteroidbehandlung stellt die häufigste verordnete Therapie (72,6 %) bei den niedergelassenen Dermatologen dar. Betamethason ist der am häufigsten verordnete Wirkstoff, aber auch Mometasonfuroat-, Prednicarbat-, Clobetasol- und Methylprednisolonaceponathaltige Präparate werden häufig eingesetzt.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass das leitliniengerichtete Konzept der verbesserten Nutzen-Risiko-Relation bei der Verordnungshäufigkeit topischer Kortikosteroide (therapeutischer Index) Anwendung findet. Jedoch werden auch Kortikosteroide mit negativem therapeutischem Index nicht selten verordnet, wobei hier wirtschaftliche Aspekte wahrscheinlich bedeutsam sind.

Summary

Background: Chronic hand eczema (CHE) is a common dermatological disease. Due to different etiologies, severity levels, and high therapy costs, it presents a challenge for dermatologists. Nowadays, it is recommended that treatment be adapted to the severity of the disease. According to the guidelines on the management of hand eczema, topical corticosteroids are the first-line therapy for hand eczema.

Patients and methods: The present study investigated the prescription profile of topical treatments. Data sets from 13 191 patients with hand eczema were analyzed.

Results: The results indicate that topical corticosteroids are frequently prescribed for the treatment of hand eczema. Corticosteroid treatment (72.6 %)

Einführung

Handekzeme zählen zu den häufigsten dermatologischen Erkrankungen, wobei sich für die Allgemeinbevölkerung Prävalenzangaben für Handekzeme von 6–11 % finden [1–3]. Die jährliche Neuerkrankungsrate (Inzidenz) wird dabei auf etwa 5 pro 1 000 Personen geschätzt [4]. Aufgrund verschiedenster Entitäten, Schweregrade und teils hoher Versorgungskosten stellt die Therapie des Handekzems eine Herausforderung für Dermatologen dar. Patienten zeigen sich durch zahlreiche Behandlungsversuche frustriert und sind in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt [2, 5–8].

Die Leitlinie zum Management von Handekzemen empfiehlt eine stadiengerechte Behandlung des Handekzems [2]. Dabei kommen neben der Anwendung von Hautschutz-, Hautpflege- und weiterer Präventionsmaßnahmen, topische Maßnahmen wie Kortikosteroide oder Calcineurininhibitoren, systemische Behandlungen wie Alitretinoin oder Ciclosporin, physikalische Maßnahmen (z. B. Leitungswasseriontophorese) und phototherapeutische Maßnahmen (z. B. Creme-PUVA-Therapie) zum Einsatz. Die Verwendung topischer Kortikosteroide als kurzfristige oder intermittierende Therapie wird dabei ab Stufe 1 der Leitlinie empfohlen [2].

In der vorliegenden Untersuchung wurde das aktuelle Verordnungsspektrum von Lokaltherapeutika bei Patienten mit der Diagnose Handekzem untersucht.

Patienten, Material und Methoden

Zur Analyse des Verordnungsprofils topischer antientzündlicher Wirkstoffe der niedergelassenen Dermatologen bei Patienten mit der Diagnose eines Handekzems wurden Daten der „Disease-Analyzer“-Datenbank von IMS Health GmbH ausgewertet.

Es erfolgt eine anonyme, entsprechend der Datenschutzrichtlinien festgelegte, vollständige, fachgruppenspezifische

was most commonly prescribed by private practice physicians. Betamethasone was the most frequently prescribed, but other substances such as mometasone furoate, prednicarbate, clobetasol, and methylprednisolone aceponate were often prescribed as well.

Conclusions: The results show that the concept of the risk-to-benefit ratio is reflected by the prescription profile of topical corticosteroids (therapeutic index). However, even corticosteroids with a less favorable therapeutic index are sometimes prescribed, perhaps due to economic reasons.

Auflistung von Daten zu Therapie- und Krankheitsverläufen der Patienten in niedergelassenen Praxen aus Deutschland. Die über standardisierte Schnittstellen aus Praxiscomputern gewonnenen anonymisierten Daten werden auf ihre Plausibilität geprüft und mit relevanten Zusatzinformationen wie Preis eines Medikamentes, Kodierung nach ATC (anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation) und ICD (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) verknüpft. In der deutschen Datenbank werden derzeit mehr als 3 000 Praxen mit etwa 20 Millionen Patienten erfasst. [9, 10].

Zur Analyse der Daten niedergelassener Ärzte in Deutschland wird als Grundlage die Gesamtheit aller, jährlich von der Bundesärztekammer veröffentlichter Ärzten, herangezogen. Aus dieser Grundgesamtheit werden Praxen nach den Schichtungskriterien: Fachgruppe, Bundesland, Gemeindegrößenklasse und Alter ermittelt [9, 10].

Der nach Schichtung gewonnene Stichprobenumfang gliedert sich in acht Regionen, die wiederum eine Zusammenfassung der 16 Bundesländer darstellen. Neben Daten von Allgemeinmedizinern und Internisten werden auch Daten verschiedener anderer Facharztgruppen erfasst. Um eine regionalspezifische Hochrechnung auf Fachrichtungsebene zu erlauben, müssen Mindestumfänge von 30 Ärzten auf Fachrichtungsebene definiert werden. Innerhalb einer Region sind wenigstens sieben Ärzte für eine Fachrichtung vorgesehen [9, 10].

Um die „Disease-Analyzer“-Datenbank als Basis pharmakoepidemiologischer Studien zu nutzen, wird die Auswahl der Praxen so durchgeführt, dass die erhobenen Patientendaten innerhalb einer Fachrichtung repräsentativ hinsichtlich demographischer Merkmale, Diagnosen und Therapien sind. Das Paneldesign wird an die jährlich aktualisierte Grundgesamtheit der über die Bundesärztek-

kammer erfassten Ärzte angepasst und natürliche Fluktuationen von Praxen werden berücksichtigt. Beendet eine Praxis die Mitarbeit wird sie durch eine neue Praxis ersetzt.

Die Ärzte bekommen für ihre Teilnahme eine Aufwandsentschädigung und eine Auswertung über ihr Ordnungsverhalten im Vergleich zu dem Ordnungsverhalten anderer Ärzte. Im Jahr 2007 wurden insgesamt 3 200 Praxen kontaktiert, von denen 321 einer Teilnahme zustimmten. Die Teilnehmerquote zwischen den Fachgebieten und Regionen ist ausgewogen.

Die vorliegenden Daten beziehen sich auf den Zeitraum von November 2007 bis Oktober 2010. In diesem Zeitraum wurden die Daten von 102 dermatologischen Praxen erhoben, wobei in 85 Praxen die Diagnose Handekzem im analysierten Untersuchungszeitraum verschlüsselt wurde. In den 85 Praxen wurden 13 191 Patienten mit einem Handekzem betreut (weiblich/männlich: 8 182/5 009), wobei pro Praxis durchschnittlich 127 Patienten mit der Diagnose eines Handekzems betreut wurden. Das mittlere Alter des Untersuchungskollektivs lag bei 44,3 Jahren (weiblich/männlich: 43,6/45,5 Jahre) (Tabelle 1).

Alle Auswertungen erfolgten mit dem Statistikprogramm SAS Version 9.2.

Ergebnisse

Aus den bevölkerungsreichsten Bundesländern Nordrhein-Westfalen (22,4 %) und Baden Württemberg (18,3 %) rekrutierten sich die höchsten Patientenzahlen. 62,2 Prozent der 13 191 Patienten lebten in einer Stadt mit weniger als 100 000 Einwohnern, 4 988 Patienten in einer Stadt mit mehr als 100 000 Einwohnern. 11 440 Patienten (86 %) des Untersuchungskollektivs gehörten einer gesetzlichen Krankenkasse als direktes Mitglied an, 13,3 % der Versicherten waren in einer privaten Krankenkasse (Tabelle 2). In allen Altersgruppen waren

Tabelle 1: Altersverteilung in der Untersuchungsgruppe.

Patientenalter	Männlich N= Zahl	Weiblich N=Zahl	Gesamt N=Zahl
<=10	126	164	290
11–20	368	573	941
21–30	715	1465	2180
31–40	734	1476	2210
41–50	942	1488	2430
51–60	844	1216	2060
61–70	711	925	1636
> 70	569	875	1444
Gesamt	5009	8182	13 191
Mittleres Alter	45,5	43,6	44,3

Tabelle 2: Versicherungsstatus der untersuchten Patienten.

privat	1751	13,3 %
gesetzlich	11 440	86,7 %
Kassenmitglied	6850	51,9 %
Familienangehöriger	2049	15,5 %
Rentner	2541	19,3 %

die weiblichen Patienten häufiger betroffen (Tabelle 1).

Die Analyse sämtlicher kodierter Diagnosen zeigt, dass das atopische Ekzem in allen Altersgruppen sehr häufig ist. Besonders häufig ist das atopische Ekzem bei Kindern (bis zu 30 %). Nur in der Altersgruppe der 51–60-jährigen Patienten (jeweils etwa 14 %) und der 61–70-jährigen Patienten (jeweils etwa 12 %) sind die allergische Kontaktdermatitis und das atopische Ekzem gleich häufig vertreten (Tabelle 3).

Als häufigste nicht dermatologische Nebendiagnosen wurden von den Dermatologen Rückenschmerzen (44,3 %),

essenzielle Hypertonie (32,6 %) und Infekte der oberen Atemwege (27,3 %) kodiert. Die häufigsten dermatologischen Begleitdiagnosen waren Melanozytennaevi (26,1 %), Dermatomykose (Tinea) 20,2 % und atopisches Ekzem (17,5 %). Hinsichtlich der ATC-Klassifikation stellen Kortikosteroide als Monopräparate die häufigste Ordnungsgruppe bei niedergelassenen Kollegen dar und wurden 7 106 Patienten (72,6 %) verordnet. Topische Kortikosteroidkombinationen (31,3 %) waren die am zweithäufigsten verordneten Lokaltheraeutika (Abbildung 1). Hautpflege- und Hautschutzpräparate wurden bei 1 438 Patienten rezeptiert.

Insgesamt wurden nur 74,2 % der untersuchten Patienten mit einem Präparat der in Abbildung 1 genannten ATC-Klassen behandelt. Bei 3 405 Patienten (25,8 %) wurde keines dieser Präparate verordnet.

Die Analyse der 10 häufigsten verordneten Wirkstoffe zur Therapie des Handekzems zeigt, dass Betamethason am häufigsten verordnet wird. 3 826 der untersuchten Patienten mit Handekzem erhielten ein Betamethason-haltiges Präparat. Auch Mometason- (1 991 Patienten; 20,3 %), Prednicarbat- (1 345 Patienten; 13,7 %), Clobetasol- (1 315 Patienten; 13,4 %) und Methylprednisolonaceponat-haltige Präparate (1 078 Patienten; 11,0 %) wurden häufig verordnet (Tabelle 4). Hydrokortison- (8 621 Patienten; 6,3 %) und Triamcinolonacetamid-haltige Externa (550 Patienten; 5,6 %) werden dagegen weniger häufig verordnet. Gemäß der Leitlinie zum Management von Handekzemen wird die Anwendung von Calcineurininhibitoren bei atopischen Handekzemen bereits in Stufe 1 der Therapie empfohlen [2]. Dies spiegelt sich auch in der Analyse der 10 am häufigsten von den in der Praxis tätigen Dermatologen verordneten Substanzen wider. Tacrolimus wurde für 834 Patienten (6,3 %) rezeptiert. Auch Harnstoff, der in Konzentrationen von 5 % bis 10 % eine hornschicht-erweichende, penetrationsfördernde und wasserbindende Wirkung zeigt [2], wurde zur Therapie des Handekzems in dem untersuchten Zeitraum bei 711 der 13 191 Patienten verordnet.

Werden die 10 am häufigsten verordneten Präparate betrachtet, so ist das Mometasonfuroat-haltige Präparat Ecural® das am häufigste verordnete Präparat (17,9 %), gefolgt von Betagalen® (Betamethasonvalerat; 11,9 %) und Advantan® (Methylprednisolonaceponat; 11,0 %) (Tabelle 5). Dennoch zeigt sich auch hier, dass Calcineurininhibitoren

Tabelle 3: Kodierte Kodiagnosen in Bezug auf verschiedene pathogenetische Formen des Handekzems und unterschiedliche Altersgruppen.

Co- Diagnosen, ICD-10/ Alter nach Jahren	0–10	10–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	>70
L 20 Ekzem atopisches	29,7 %	22,6 %	20,6 %	18,4 %	15,0 %	14,1 %	11,8 %	10,9 %
L 23 Kontaktdermatitis allergisch	3,1 %	8,5 %	11,3 %	9,5 %	12,1 %	14,2 %	11,9 %	7,3 %
L 24 Kontaktdermatitis toxisch	1,7 %	4,0 %	6,5 %	5,2 %	4,5 %	4,8 %	4,3 %	3,9 %
L 25 Kontaktdermatitis andere	1,0 %	4,7 %	6,8 %	5,0 %	5,8 %	8,0 %	5,2 %	5,1 %

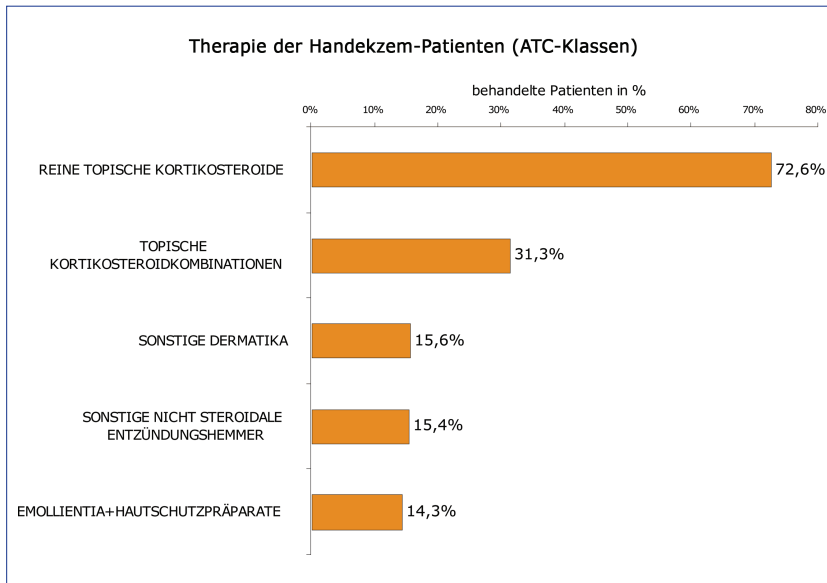


Abbildung 1: Topische Behandlung der Handekzempatienten. Analyse gemäß der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC).

Tabelle 4: Häufigkeit der verordneten lokalen Wirkstoffe. Analyse hinsichtlich des Versicherungsstatus. Mehrfachnennungen waren möglich.

Substanzen	Therapeutischer Index	alle Patienten n= 9784	GKV Versicherte n= 8351	PK Versicherte n= 1433
Betamethason	1,2	39,1 %	41,7 %	31,7 %
Mometasonfuorat	2	20,3 %	18,7 %	25,6 %
Prednicarbat	2	13,7 %	14,9 %	10,5 %
Clobetasol	1,5	13,4 %	13,6 %	11,8 %
Methylprednisonaceponat	2	11,0 %	10,7 %	12,9 %
Tacrolimus	entfällt	8,5 %	8,1 %	18,2 %
Urea	entfällt	7,3 %	6,4 %	13,9 %
Hydrocortison	1	6,3 %	6,4 %	5,0 %
Triamcinolonacetomid	1,06	5,6 %	6,3 %	3,2 %
Cresol Sulfonic Acid Phenolsulfonic Acid Urea-Formaldehyd Complex	entfällt	4,8 %	4,7 %	6,8 %

wie Tacrolimus zur Therapie des Handekzems verordnet werden. Auf Position 4 der 10 am häufigsten Präparate findet sich Protopic®. Systemtherapien finden sich nicht unter den Top 10 der häufigsten verordneten Präparate. Ciclosporin wurde bei 26 Patienten und Alitretinoin

(Toctino®) bei 121 Patienten in dem untersuchten Zeitraum verordnet. Deutliche Unterschiede hinsichtlich des Ordnungsverhaltens zeigen sich zwischen privat (PK) und gesetzlich (GKV) versicherten Patienten, insbesondere bei den Calcineurininhibitoren Tacrolimus

(GKV: 8,1 % vs. PK: 18,2 %) bzw. Protopic® (GKV: 8,1 % vs. PK: 18,2 %) sowie bei der Verordnung von ureahaltigen Produkten (GKV: 8,1 % vs. PK: 13,9 %).

Die Leitlinie zum Management von Handekzemen wurde 2009 publiziert. Daher wurden die erhobenen Daten im Vergleich zu 2008 (vor Leitlinie zum Management von Handekzemen) und 2010 (nach Leitlinie zum Management von Handekzemen) analysiert. Für die Wirkstoffe Clobetasol (12,1 % in 2008 vs. 14,8 % in 2010) sowie Tacrolimus (6,6 % in 2008 vs. 10,4 % in 2010) fand sich eine signifikante Zunahme der Verordnungen. Dementsprechend fand sich auch eine Zunahme auf Produktebene für Protopic® (6,6 % in 2008 vs. 10,4 % in 2010). Auch für das Ende 2008 neu zugelassene Präparat Toctino® (0,4 % in 2008 vs. 1,4 % in 2010) war eine Zunahme zu sehen.

Diskussion

Die Verordnungen von allen Ärzten, die in der „Disease-Analyser“-Datenbank erfasst werden, zeigen, dass Dermatika im Jahre 2010 auf dem achten Platz aller verordneten Substanzen standen und somit einen Anteil von 3,5 % an den Gesamtverordnungen hatten. Bei Dermatologen standen Dermatika entsprechend mit 58,7 % auf dem ersten Platz. Unter den Dermatika waren Kortikosteroide die am häufigsten verordneten Wirkstoffe [11].

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass sich dieses Ordnungsprofil auch bei Patienten mit der Diagnose eines Handekzems widerspiegelt und dass topische Kortikosteroide am häufigsten bei der Diagnose Handekzem verordnet werden. Unter den 10 am häufigsten verordneten Wirkstoffsubstanzen finden sich acht verschiedene Wirkstoffe aus der Gruppe der Kortikosteroide.

Auch die bei der Therapie des atopischen Handekzems empfohlenen Calcineurininhibitoren werden verordnet, sie finden sich allerdings an Position 6 der verordneten Substanzen bei der Diagnose Handekzem. Die Analyse der in Bezug auf das vorliegende Handekzem kodierten Kodiagnosen zeigt, dass das atopische Ekzem am häufigsten verschlüsselt wurde. Somit wäre eine höhere Ordnungsquote von Calcineurininhibitoren zu erwarten. Jedoch sind wirtschaftliche Ordnungsrichtlinien möglicherweise

Tabelle 5: Häufigkeit der verordneten Lokalpräparate. Analyse hinsichtlich des Versicherungsstatus.

Präparatnamen [®]	Gesamt	GKV Versicherte	PK Versicherte
Ecural	17,9 %	16,0 %	21,6 %
Betagalen	11,9 %	12,5 %	8,3 %
Advantan	11,0 %	10,7 %	12,9 %
Protopic	8,5 %	8,1 %	18,2 %
Dermatop	8,4 %	8,3 %	6,9 %
Karison	6,4 %	7,1 %	5,9 %
Soderm	6,0 %	6,8 %	2,8 %
Prednitop	5,5 %	6,8 %	3,6 %
Triamgalen	4,4 %	5,2 %	2,6 %
Fucicort	4,1 %	3,7 %	5,1 %

bedeutsam, die eine Zuwendung zu anderen Therapieoptionen begünstigen, zum Beispiel die Verordnung von kostengünstigeren Kortikosteroiden. Als Hinweis, dass Budgetrichtlinien hier bedeutsam sein könnten, zeigt sich ein Unterschied im Verordnungsprofil zwischen GKV- und PK-Patienten in Bezug auf die Verordnung von ureahaltigen Externa und Calcineurininhibitoren. Auf der Basis des therapeutischen Index, der das Verhältnis von unerwünschten zu erwünschten Wirkungen widerspiegelt, werden Präparate mit hohem therapeutischen Index wie Hydrocortisonbutyrat, Methylprednisolonaceponat, Mometasonfuroat und Prednicarbat bezüglich ihrer Anwendung empfohlen [12] (Tabelle 4). Das Konzept der verbesserten Nutzen-Risiko-Relation spiegelt sich auch bei der Verordnungshäufigkeit topischer Kortikosteroide anhand der erhobenen Daten wider. So stellt das Präparat vom Originalanbieter mit dem Wirkstoff Mometasonfuroat das am häufigsten verordnete Produkt dar. Betamethasonvalerat besitzt einen therapeutischen Index von 1,2, da sich nur ein marginales Überwiegen der erwünschten gegenüber der unerwünschten Wirkung zeigt [12]. Dennoch findet sich in der Liste der verordneten Präparate auf Platz 2 ein Betamethasonvalerat-haltiges Präparat. Ein Grund hierfür könnten wiederum Verordnungsrichtlinien (Wirtschaftlichkeit) sein, die die Zuwendung zu Generika herkömmlicher Kortikosteroide begünstigen.

In der Leitlinie zum Management von Handekzemen [2] wird der Einsatz systemischer Maßnahmen für Handekzeme der Stufe 3 (persistierende oder chronisch rezidivierende Handekzeme) empfohlen. Alitretinoin kann ab Stufe 2 (mittelschweres und schweres Handekzem) eingesetzt werden [2]. Die vorliegende Analyse des Verordnungsverhaltens niedergelassener dermatologischer Ärzte zeigt, dass Ciclosporin bei 26 Patienten und Alitretinoin bei 121 Patienten im untersuchten Zeitraum verordnet wurde. Ein Grund für die geringe Verordnung der Systemtherapeutika könnte sein, dass die behandelten Patienten nicht von einem schweren Handekzem, der den Einsatz einer Systemtherapie rechtfertigt, betroffen waren. Diese Daten lassen sich nicht aus der „Disease Analyzer“-Datenbank ableiten, da hier ausschließlich die kodierte Diagnose und nicht der Schweregrad des Handekzems erfasst wird. Weiterhin stand Alitretinoin nicht im gesamten Untersuchungszeitraum für die Therapie des Handekzems zur Verfügung, da es erst Ende 2008 in Deutschland für die Behandlung des chronischen Handekzems, das nicht auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden anspricht, zugelassen wurde. Hier sind weitere Analysen in den nächsten Jahren zum Verlauf des Verordnungsprofils interessant. Auch Harnstoff, der aufgrund seiner hornschrickerweichenden und penetrationfördernden Wirkung bei der Therapie des Handekzems Anwendung findet

[2], findet sich unter den häufig verordneten Präparaten. Da die Budgetrichtlinien die Verordnung von harnstoffhaltigen Externa begrenzen und Harnstoff bislang nur bei Vorliegen schwerer Ichthyosen oder im Rahmen berufsdermatologischer Fälle verordnet werden darf, lässt sich anhand der vorliegenden Analyse der tatsächliche Einsatz harnstoffhaltiger Präparate zur Therapie des Handekzems nicht darstellen, da Daten zu nicht verordnungsfähigen Basistherapien nicht in der „Disease-Analyzer“-Datenbank erfasst werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass nicht alle Patienten, die mit der Diagnose Handekzem kodiert werden, auch spezifisch behandelt werden. Insgesamt wurde bei 74,2 % der untersuchten Patienten ein zur Therapie des Handekzems empfohlenes ATC-Präparat verordnet. Ein Grund hierfür könnte sein, dass von den Dermatologen kodierte Handekzeme im Untersuchungszeitraum nicht schwer waren, so dass möglicherweise die Anwendung intensiverer Hautschutz- und Hautpflegemaßnahmen ausreichend war. Zur Basistherapie des Handekzems gehört die Anwendung von Hautschutz- und Hautpflegemitteln [2], diese wurden aber nur 1 398 Patienten verordnet. Ursächlich hierfür könnte sein, dass der überwiegende Teil der untersuchten Patienten in einer gesetzlichen Krankenkasse versichert war. Hier können Hautschutz- und Hautpflegemaßnahmen zwar empfohlen, aber im Regelfall nicht verordnet werden. Eine Subgruppenanalyse der Handekzempatienten, die über die Träger der gesetzlichen Unfallversicherungen (Berufsgenossenschaft) versorgt werden, ist mittels „Disease-Analyzer“-Datenbank nicht möglich, da nicht erfasst wird, welche Kosten von den Unfallversicherungen letztendlich übernommen werden.

Epidemiologische Studien, insbesondere in Hinblick auf berufsbedingte Handekzeme, zeigen, dass Frauen häufiger von Handekzemen betroffen sind, da sie häufiger Berufe mit intensiver Feucht- und Nassarbeit ausüben [13]. Auch in der vorliegenden Untersuchung war die Anzahl weiblicher Patienten in allen Regionen höher. Ein weiterer Grund für die höhere Anzahl weiblicher Patienten könnte auch sein, dass Frauen ein höheres Bewusstsein für Erkrankungen allgemein und in Bezug zur eigenen Haut haben [14].

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Auswertung, dass topische Kortikosteroide zur Therapie des Handekzems von Dermatologen überwiegend leitliniengerecht primär verordnet werden. Viele Patienten erhalten Präparate für die Therapie, bei denen die barriereschädigende Wirkung und der therapeutische Index bei der Verordnung der Kortikosteroide berücksichtigt werden. Jedoch werden auch heutzutage weiterhin Kortikosteroide mit ungünstigerem Nutzen-Risiko-Verhältnis, wahrscheinlich aus wirtschaftlichen Gründen, nicht selten eingesetzt. <<<

Interessenkonflikt

Keiner.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Margitta Worm
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin
Tel.: +49-30-450-518-092
Fax: +49-30-450-518-931
E-Mail: margitta.worm@charite.de

Literatur

- 1 Diepgen TL, Coenraads PJ. The epidemiology of occupational contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 496–506.
- 2 Diepgen TL, Elsner P, Schliemann S, Fartasch M, Köllner A, Skudlik C, John SM, Worm M. Leitlinie Management von Handekzemen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7 (Suppl. 3): 1–16.
- 3 Soost S, Worm M. Therapie berufsbedingter Hauterkrankungen. *Hautarzt* 2009; 60: 718–21.
- 4 Meding B, Järholm B. Incidence of hand eczema – a population-based retrospective study. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 873–7.
- 5 Coenraads PJ, Bouma J, Diepgen TL. Quality of life of patients with occupationally-induced hand eczema. *Hautarzt* 2004; 55: 28–30.
- 6 Wallenhammar LM, Nyfjäll M, Lindberg M, Meding B. Health-related quality of life and hand eczema – a comparison of two instruments, including factor analysis. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1381–9.
- 7 Johannisson A, Svensson A. Does long-lasting hand dermatosis have an influence on everyday living among Teenagers? *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 38–41.
- 8 Moberg C, Alderling M, Meding B. Hand eczema and quality of life: a population-based study. *Br J Dermatol* 2009; 161: 397–403.
- 9 Becher H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D. Validity and representativeness of the “Disease Analyzer” patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic studies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47: 617–26.
- 10 Kostev K. Datenbankbasierte epidemiologische Untersuchungen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland. Möglichkeiten der Anwendung von der Patientendatenbank „IMS® Disease Analyzer“ in der medizinischen und epidemiologischen Forschung am Beispiel des Diabetes mellitus. 1. Auflage, Optimus Mostafa Verlag, Göttingen, 2010.
- 11 Finke U. Dermatika in Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungsreport 2009 – Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentar*. Springer, Berlin, 2009: 483–91.
- 12 Lugner TA, Elsner P, Kerscher M, Korting HC, Krutmann J, Nieder R, Röcken M, Ruzicka T, Kapp A, Schwarz T. Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden. *Therapeutischer Index*. AWMF-Leitlinie Nr. 013/034, 2009.
- 13 Meding B. Differences between the sexes with regard to work-related skin disease. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 65–71.
- 14 Telefonischer Gesundheitssurvey 2006, Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle). Deskriptiver Ergebnisbericht. Herausgeber: Robert Koch-Institut 2006. In: <http://www.gbe-bund.de/> (01.07.2011).

5 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6 Publikationsliste

Originalarbeit (peer-reviewed)

Schindler M, Drozdenko G, Kühl A A, Worm M.

Immunomodulation in patients with chronic hand eczema treated with oral alitretinoin. Int Arch Allergy Immunol 2014; 165:18-26.

Soost S, **Abdollahnia M**, Kostev K, Worm M.

Topische Therapie des Handekzems – Analyse des Verordnungsprofils in dermatologischen Praxen. J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10:180-85.

Baumgrass R, Brandt C, Wegner F, **Abdollahnia M**, Worm M.

Low-dose but not high-dose Cyclosporine A promotes Treg cell induction and/or expansion. J Allergy Clin Immunol 2010 Jul; 126(1):183-4.

Meinke M, **Abdollahnia M**, Gähr F, Platzek T, Sterry W, Lademann J.

Migration and penetration of a fluorescent textile dye into the skin-in vivo versus in vitro methods. Exp Dermatol. 2009 Sep; 18(9):789-92.

Abstrakte

Abdollahnia M, Soost S, Appl K.-C, Worm M.

Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit chronischem Handekzem (ABD-Tagung 2009 in Osnabrück). Posterpreis.

Abdollahnia M, Drozdenko G, Soost S, Lungwitz A, Worm M.

Systemische Alitretinointherapie unter Alltagsbedingungen: Klinischer Verlauf und Ansprechraten des chronischen Handekzems (DDG-Tagung 2011 in Dresden).

Abdollahnia M, Drozdenko G, Worm M.

Investigating the epidermal barrier function and the immune response upon systemic treatment of hand eczema with alitretinoin (EADV-Congress 2011 in Helsinki).

Danksagung

Ich möchte ich mit bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Margitta Worm (Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie) für die Bereitstellung des interessanten Themas und für die jederzeit unterstützende und konstruktive wissenschaftliche Betreuung. Besonders bedanken möchte ich mich für das Vertrauen, das sie mir als Ärztin und Wissenschaftlerin entgegen gebracht hat.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Dr. rer. medic. Anja A. Kühl (Charité Berlin, Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie/(RCIS)) und ihren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für die Durchführung der immunhistochemischen Untersuchungen und für die fachliche Hilfe bei der Interpretation bedanken.

Besonders danke ich Prof. Ria Baumgrass (DRFZ, AG Signaltransduktion) und Dr. rer. nat. Claudia Brandt für die gute und stets warmherzige Zusammenarbeit.

Weiterhin möchte ich Prof. Dr. Karel Kostev (IMS Health GmbH & Co. OHG) für die gute und freundliche Zusammenarbeit danken.

Der gesamten Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Margitta Worm und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Allergie-Centrums-Charité möchte ich herzlich für die hilfsbereite und außerordentlich freundliche Arbeitsatmosphäre danken.

Ganz besonders Dank geht an Dr. med. Stephanie Soost und Ariane Lungwitz für ihr Engagement und die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Studien, Patientenbetreuung und Datenerfassung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

An dieser Stelle geht mein besonderer Dank an Dr. rer. nat. Gennadiy Drozdenko für die unermüdliche und kompetente Einführung in sämtliche immunzytochemische Arbeiten und für die Hilfe bei der Interpretation der Daten.

Besonders danke ich Dennis Ernst, Dr. rer. medic. Sabine Dölle, Dr. med. Elsbeth Oestmann, Dr. med. Hae-Hyuk. Lee, PD Dr. Guido Heine, Dipl. Biol. Juliane Lindner, Dr. rer. nat. Maria Nassiri und Dr. rer. nat. Christin Weise, die mir nicht nur fachlich, sondern auch freundschaftlich stets zur Seite standen und stehen.

Ebenso möchte ich den Probanden, die sich zur Verfügung gestellt und an diesen Untersuchungen teilgenommen haben, für ihre Kooperation danken.

Nicht zuletzt danke ich vor allem meinem Ehemann, meinen Eltern und Geschwistern, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Durch ihre Unterstützung haben sie entschieden dazu beitragen, mich auch in schweren Situationen immer wieder zu motivieren, indem sie mir stets Mut machten und immer bedingungslos an mich glaubten.