

Vortragssitzung „Dermatotherapie und Dermokosmetik“

Vorsitz: Prof. Dr. Christiane Bayerl, Wiesbaden, und Prof. Dr. Hans F. Merk, Aachen

Dermatotherapie mit Biologika in Zeiten der Corona-Pandemie

Prof. Dr. med. Randolph Brehler

Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

Nach Angaben der Johns Hopkins Universität am 1.11.2020 wurden global 46.168.459 SARS-CoV-2-Infektionen und 1.196.891 Todesfälle durch COVID-19 verzeichnet. Bei aktuell weiter steigenden Infektionszahlen wird auch im Bereich der Dermatologie über neue Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere chronischer Erkrankungen, diskutiert. Abgeschätzt werden muss

- die Suszeptibilität für eine SARS-CoV-2-Infektion
- das Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung

durch die Erkrankung selbst und die Veränderung der Risiken durch moderne zielgerichtete Therapien im Vergleich zur konventionellen Behandlung.

Prinzipiell weisen Patienten mit Erkrankungen, die das Immunsystem kompromittieren, im Vergleich zu Kontrollgruppen eine erhöhte Suszeptibilität für Mykosen, virale und bakterielle Erkrankungen auf. In den aktuellen Statistiken gelten als Risiko für Letalität durch COVID-19 insbesondere hohes Alter, Übergewicht, Diabetes, Leber- und Nierenerkrankungen, maligne Erkrankungen, Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen, neurologische Erkrankungen und Demenz, Zustände nach Organtransplantationen und Immunsuppression; ein Risiko stellen danach auch Lupus erythematodes und Psoriasis da.

Psoriasis vulgaris

Exazerbationen einer Psoriasis sind durch virale und bakterielle Infektionen beschrieben, Psoriatiker haben nach Literaturangaben ein ca. 1,5-fach erhöhtes Risiko für schwere Infektionen.

Zur Behandlung stehen verschiedene Biologika (TNF-, IL-12/23-, IL-17- und IL-23-Blockade) zur Verfügung. Aufgrund theoretischer Erwägungen wurde angenommen, dass diese Therapien ungünstige Effekte auf das Infektionsrisiko und die Schwere einer COVID-19-Erkrankung haben könnten. Publiziert wurden Daten aus dem PSO Protect Register (Internationales Register); 71% von 374 Patienten mit belegter bzw. suspekter COVID-19-Infektion waren mit Biologika therapiert worden. Eine stationäre Behandlung war aufgrund der COVID-19-Erkrankung bei 21% der Patienten notwendig geworden, 9



Patienten (2%) verstarben. Für Patienten, die mit Biologika wegen ihrer Psoriasis therapiert wurden, war das Risiko für die Notwendigkeit einer stationären Behandlung wegen COVID-19 geringer als für Patienten unter einer sonstigen systemischen Therapie (17% versus 34%). Aus den Daten wird geschlossen, dass die Biologikatherapie möglicherweise das Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung reduziert.

Die Wahrscheinlichkeit für eine SARS-CoV-2-Serumkonversion war im Vergleich zu Kontrollkollektiven für Patienten mit immunologischen Erkrankungen unter Zytokininhibitoren vermindert. Zytokine, die mit der Virusclearance korrelieren sind keine Zielstrukturen bei diesen Erkrankungen, Zielstrukturen sind vielmehr Zytokine die mit Hyperinflammation assoziiert sind.

Empfehlungen der Deutschen Fachgesellschaften halten bei Psoriasis eine zielgerichtete Therapie vermutlich für vorteilhaft im Vergleich zu einer systemischen Therapie im Sinne einer konventionellen Immunsuppression.

Neurodermitis

Neurodermitiker sind prinzipiell suszeptibel für Infekte; nach bisher vorliegenden Daten besteht aber vermutlich kein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit SARS-CoV-2. Daten aus Korea haben gezeigt, dass positive Testergebnisse auf SARS-CoV-2 bei Neurodermitikern eher unterdurchschnittlich häufig waren. Im Vergleich zu anderen Erkrankungen besteht ein eher vermindertes Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung.

Zur Behandlung der moderaten bis schweren Neurodermitis ist in Deutschland als einziges Biologikum bislang Dupilumab (IL-4/13-Blockade) zugelassen. Schwere Infektionen waren in Zulassungsstudien unter Dupilumab weniger häufig beobachtet worden als unter Placebo. In Italien war bei keinem von 200 Neurodermitikern unter Therapie mit Dupilumab eine SARS-CoV-2-Infektion bestätigt worden; berichtet wurde über zwei Patienten, die trotz Kontakt mit SARS-CoV-2-infizierten Patienten keine Infektion zeigten.

In Deutschland ist für die schwere Neurodermitis ansonsten Ciclosporin A zugelassen; aufgrund der generellen immunsuppressiven Wirkung könnte unter dieser Behandlung ein erhöhtes Infektionsrisiko bestehen, wobei auf der anderen Seite in tierexperimentellen Studien eine Anti-Corona-Virusaktivität durch Verhinderung der Virusreplikation durch Ciclosporin A konstatiert wurde. Untersuchungen im humanen System existieren dazu bislang nicht.

Bei unzureichender Kontrolle der Neurodermitis durch Therapieunterbrechung besteht insbesondere das Risiko für die Notwendigkeit einer systemischen Kortikosteroid-Therapie, die während der COVID-19-Pandemie als ungünstig angesehen wird.

Empfehlungen der Deutschen Fachgesellschaften beurteilen bei Neurodermitis die zielgerichtete Therapie als vermutlich vorteilhaft im Vergleich zu einer konventionellen



Systemtherapie.

Urtikaria

Urtikaria ist gelegentlich Infekt-getriggert, eine erhöhte Suszeptibilität für Infekte ist nicht anzunehmen. Urtikaria gilt nach Literatur nicht als Risikofaktor für eine Infektion mit SARS-CoV-2, ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung wurde bei Patienten mit Urtikaria ebenfalls nicht berichtet. Bekannt ist, dass eine COVID-19-Erkrankung neben anderen Hautreaktionen auch eine Urtikaria auslösen kann, die in der Regel nur relativ kurz besteht und meist auf Antihistaminika ausreichend anspricht.

Zur Therapie der Urtikaria steht nach Leitlinie in der Stufe 3 Omalizumab (Add-on zu Antihistaminika) zur Verfügung, ansonsten in der Stufe 4 Ciclosporin (ebenfalls als Add-on zu Antihistaminika).

Omalizumab ist zur Behandlung des schweren allergischen Asthmas schon lange zugelassen. Für Asthmatiker wurde belegt, dass die Inzidenz von Viruserkrankungen, die mit einem Risiko für eine Asthma-Exazerbation einhergehen, durch Omalizumab reduziert wird. Bzgl. der alternativen Therapie mit Ciclosporin A kann auf die Beurteilung bei Neurodermitis verwiesen werden. Die unzureichende Kontrolle einer Urtikaria birgt eine hohe Gefährdung für die Notwendigkeit systemischer Kortikosteroide und für Krankenhausaufenthalte.

Die Deutschen Fachgesellschaften empfehlen bei Urtikaria die Behandlung mit Omalizumab fortzuführen, auch während der Pandemie kann die Therapie eingeleitet werden. Das Präparat ist für die Selbstapplikation zugelassen, Patienten sollen in die Selbstapplikation eingewiesen werden.

Hereditäres Angioödem (HAE)

In Abgrenzung Histamin-bedingter Angioödeme bei Urtikaria ist das komplementbedingte HAE mit einer Inzidenz von etwa 1:50.000 eine seltene Erkrankung. Zugrunde liegt ein genetisch determinierter Mangel oder eine Dysfunktion des C1-Esterase-Inhibitors. Die Erkrankung manifestiert sich mit Schwellungen der Haut und Schleimhäute und kann bei Beteiligung der Glottis zur Erstickung führen. Häufig sind neben Schwellungen der Haut auch Bauchattacken durch Ödem der Darmwand. Schwere Infekte und mechanische Manipulation (insbesondere auch Intubation) können HAE-Attacken auslösen. Patienten mit HAE sind daher während der COVID-Pandemie durch eine COVID-19-Erkrankung vital gefährdet.

Schwer betroffene Patienten können im Rahmen einer prophylaktischen Behandlung mit C1-Esterase-Inhibitor subkutan (Injektionen 2 x/Woche) oder dem Plasma-Kallikrein-Antikörper Lanadelumab behandelt werden.

Spekuliert wird über positive Effekte von Lanadelumab auf eine COVID-19-Erkrankung



(nach Clinicaltrial Register). Aufgelegt wurde eine kontrollierte offene Studie zur Behandlung von COVID-19 mit Lanadelumab.

Patienten mit HAE sind bei SARS-CoV-2-Infektion gefährdet, HAE-Attacken zu erleiden, Intubation kann ebenfalls schwerwiegende Schwellungen im Rachenbereich auslösen. Die Dauerbehandlung mit Lanadelumab ist vermutlich unproblematisch, die Wirkung des Antikörpers bei einer Infektion wird im Rahmen einer offenen Studie untersucht.

Blasenbildende Autoimmunerkrankungen

Blasenbildende Autoimmunerkrankungen (Pemphigusgruppe, bullöses Pemphigoid) sind schwerwiegende Erkrankungen, die in der Regel eine langfristige Behandlung, oft Immunsuppression, notwendig machen. Eingesetzt werden können auch intravenös applizierte Immunglobuline (die keine generelle Immunsuppression verursachen), als Antikörper ist Rituximab zugelassen. Rituximab führt zur B-Zell-Depletion und erhöht die Infektanfälligkeit. Angenommen werden kann, dass Rituximab ungünstige Effekte auf die Suszeptibilität für SARS-CoV-2 hat und möglicherweise auch zu einem schwereren Erkrankungsverlauf führen kann.

Nach Empfehlungen der Deutschen Fachgesellschaften sollten eher intravenöse Immunglobulin-Therapien vor Rituximab bei Neubehandlungen zur Anwendung kommen, immunsuppressive Therapien, die bereits begonnen wurden, sollen beibehalten werden.

Hautkrebs

Krebserkrankungen allgemein stellen einen Risikofaktor für Letalität durch COVID-19 dar, Hautkrebs ist zumindest im Anfangsstadium vermutlich kein prädisponierender Faktor für eine SARS-CoV-2-Infektion.

Empfehlungen der Deutschen Fachgesellschaften ziehen nicht in Zweifel, dass auch während der COVID-19-Pandemie Behandlungen wie notwendig eingeleitet werden und Therapien fortgesetzt werden sollen.

Fazit

Bei Psoriasis, Neurodermitis und Urtikaria können während der Corona-19-Pandemie Behandlungen mit Biologika bei gegebener Indikation eingeleitet und fortgeführt werden. Im Fall einer akuten Erkrankung können Therapieintervalle verlängert werden. Daten belegen keine häufigeren SARS-CoV-2-Infektionen unter den hier verwendeten Biologika-Therapien, möglicherweise haben die Therapien protektive Effekte.

Patienten mit hereditärem Angioödem sind bei Infektion und insbesondere bei Intubation vital gefährdet; eine adäquate Therapie ist strikt zu empfehlen, bei gegebener Indikation auch die prophylaktische Behandlung.



Bei Patienten mit blasenbildenden Autoimmunerkrankungen sollte bei Neueinleitung einer notwendigen Therapie gegebenenfalls der Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen der Vorzug vor Rituximab gegeben werden. Behandlungen sollen auch während der Corona-Pandemie fortgeführt werden.

Patienten mit Hautkrebs sollen Therapien wie benötigt erhalten, notwendige Therapien sind fortzusetzen.

Literatur

- Buhl T, et al. J Dtsch Dermatol Ges. 2020 Aug;18(8):815-825
- Mahil SK, et al. J Allergy Clin Immunol. 2020 Oct 16; Online ahead of print
- Yang JM, et al. J Allergy Clin Immunol. 2020 Aug 15;S0091-6749(20)31136-2
- Napolitano M, et al. J Dermatolog Treat. 2020 May 18:1-5. Online ahead of print
- Galimberti F, et al. Clin Dermatol. 2020 May 14. Online ahead of print
- Esquivel A, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Oct 15;196(8):985-992
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002472-12/NL#summary> – 14.5.2020

