

Hautarzt 2019 · 70:15–20
<https://doi.org/10.1007/s00105-018-4310-7>
 Online publiziert: 19. November 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018



N. Garzorz-Stark · K. Eyerich

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, TU München, München, Deutschland

Personalisierte Medizin im Bereich entzündlicher Hauterkrankungen

Obwohl zunehmend wirksame zielgerichtete Systemtherapien für die Behandlung chronisch entzündlicher Hauterkrankungen zur Verfügung stehen, sind diese nur unzureichend diagnostiziert und therapiert. Dies liegt daran, dass – basierend auf einer überholten Ontologie – die Komplexität und Heterogenität der Erkrankungen nicht ausreichend berücksichtigt wird. So stehen jenseits konventioneller Verfahren keine Biomarker in der Routineversorgung zur Verfügung. Diese sind jedoch dringend vonnöten, um personalisierte Medizin auch für den Formenkreis entzündlicher Hauterkrankungen zu implementieren.

Kurzer historischer Abriss

Die Erfolge der personalisierten Medizin basieren im Wesentlichen auf den Errungenschaften der molekularen Diagnostik. Mit der Entschlüsselung der Doppelhelixstruktur der DNA (Desoxyribonukleinsäure) durch Watson und Crick im Jahr 1953 [26] wurde der Grundstein für eine Reihe bahnbrechender Entdeckungen gemacht wie die DNA-Sequenzierung durch Sanger, die Entwicklung der Polymerasekettenreaktion (PCR) zur Vervielfältigung von Genen in vitro durch Mullis und nicht zuletzt der erfolgreiche Abschluss des „Human Genome Project“ im Jahr 2003, durch welches das menschliche Genom mit seinen rund 25.000 Genen entschlüsselt und für die gesamte Forscherwelt zugänglich gemacht wurde. Im Zuge der raschen Weiterentwicklung molekular

basierter Methoden wurden molekulare Verfahren für diagnostische Zwecke eingesetzt („diagnostics“), aber auch um Erkrankungen zu prognostizieren („prognostics“) sowie das Therapieansprechen auf bestimmte Medikamente vorherzusagen („theranostics“). Im Gegensatz zu anderen Disziplinen, wie z. B. die Hämatookologie, wurden im Bereich der Dermatologie nur zögerlich molekulare Verfahren in den klinischen Alltag integriert. Das lag nicht zuletzt daran, dass die Dermatologie lange als rein visuelles Fach galt, bei dem die Beschreibung der Morphologie („klinischer Blick“) im Vordergrund stand und Therapien nach dem Trial-and-error-Prinzip angewandt wurden, anstatt die zugrunde liegenden pathologischen Mechanismen zu ergründen. So werden beispielsweise Psoriasis (Schuppenflechte) und Pityriasis rosea (Röschenflechte) noch immer aufgrund des sich ähnelnden klinischen Bildes in der Kategorie der erythrosquamösen Erkrankungen gelistet, obwohl sich beide grundlegend hinsichtlich der Pathogenese und des klinischen Verlaufs unterscheiden. Ein erster Vorschlag zur Einteilung entzündlicher Hauterkrankungen anhand ihres Immunprofils mit unmittelbarer therapeutischer Konsequenz wurde jedoch erst kürzlich gemacht [9].

Als Paradebeispiel, dass auch die Dermatologie einen grundlegenden Wandel hin zur molekularen Diagnostik und personalisierten Medizin erfährt, gilt die höchst erfolgreiche Erforschung der Pathogenese des schwarzen Hautkrebesses. So wird in Deutschland vor Verabreichung eines BRAF- oder MEK-Inhibitors

bei metastasiertem Melanom bei jedem Patienten der positive Nachweis einer BRAF-V600-Mutation gefordert. Die in Deutschland gültige Arzneimittelliste für die personalisierte Medizin umfasst inzwischen 57 Wirkstoffe, für die eine molekulare Diagnostik vor Beginn der Behandlung verlangt oder empfohlen wird. Vier der Wirkstoffe auf der Liste sind zur Therapie des malignen Melanoms zugelassen und verdeutlichen die Bedeutung der personalisierten Medizin im Bereich der Dermatoonkologie. Während sich hier Diagnostik und Therapie erfreulicherweise in vergleichbarer Geschwindigkeit weiterentwickeln und basierend auf den Ergebnissen molekularer Tests maßgeschneiderte Therapien verordnet werden können, steckt die personalisierte Medizin im Bereich entzündlicher Hauterkrankungen noch in den Kinderschuhen. Obwohl in den letzten Jahren gerade für Psoriasis zahlreiche wirksame Biologika entwickelt wurden, gibt es bis dato weder zugelassene diagnostische Marker noch Marker, die eine Aussage über die Prognose der Erkrankung oder über das Therapieansprechen auf eines der vielen auf dem Markt verfügbaren Substanzen geben. Bei Therapieversagerquoten von bis zu 30 % und Jahrestherapiekosten von bis zu 30.000 € sind hier neue Entwicklungen jedoch dringend vonnöten.

Biomarker zur Erfassung der entzündlichen Aktivität

Entzündliche Hauterkrankungen stehen zunehmend im Fokus der Forschungsaktivitäten. So wurden in den letzten Jah-

Tab. 1 Vielversprechende Biomarker im Bereich entzündlicher Hauterkrankungen

Marker	Zweck	Performance (Korrelationskoeffizient)	Validiert?	Referenz
<i>Biomarker entzündlicher Aktivität</i>				
TARC (CCL17)	Schweregrad AE	0,6	Ja	Thijs et al. (2015) [23]; Hulshof et al. (2018) [13]
IL-22, sIL-2R, CCL17	Schweregrad AE	–	Nein	Thijs et al. (2015) [24]
IL-13, IL-22, CCL17	Schweregrad AE	r = 0,6–0,8	Nein	Ungar et al. (2017) [25]
10 Marker, u. a. CCL17 und IL-22	Schweregrad AE	r = 0,76	Nein	Krause et al. (2016) [18]
HBD-2	Schweregrad Psoriasis	r = 0,82	Ja	Jansen et al. (2009) [16]
IL-36g	Schweregrad Psoriasis	r = 0,91	Nein	D’Erme et al. (2015) [8]
LCN2	Acne inversa	r = 0,65	Nein	Wolk et al. (2017) [29]
<i>Prädiktive Biomarker (Therapieansprechen)</i>				
HLA-DQA1*5	Sekundärer Wirkverlust von Anti-TNF-Therapie	1284 Morbus-Crohn-Patienten, 3 Jahre prospektiv untersucht	Nein	Sazonovs et al. (2018) [21]
CDKAL1	Wirksamkeit von TNF-Inhibitoren	–	Nein	Coto-Segura et al. (2015) [7]
TPMT-Aktivität	Nebenwirkungsprofil von Azathioprin bei AE	Keine Knochenmarktoxizität bei TPMT-Wildtyp	Nein	Meggitt et al. (2006) [19]
IL-22 (Hautläsion)	Wirksamkeit von Anti-IL-22 bei AE	Besseres Ansprechen bei hohen Basalwerten von IL-22	Nein	Brunner et al. (2018) [4]
<i>Molekulare Diagnostik</i>				
NOS2, CCL27 (Hautläsion)	Unterscheidet Psoriasis inklusive Subtypen von Ekzemen inklusive Subtypen	Sensitivität und Spezifität >97 %	Ja	Garzorz-Stark et al. (2016) [10]
IL-36g	Diskriminiert Psoriasis von anderen entzündlichen Hauterkrankungen	Kollektiv mit 150 Patienten	Nein	D’Erme et al. (2015) [8]
CCL26	Diskriminiert Psoriasis von AE in Han-Chinesen	Kollektiv von 33 Patienten	Nein	Chan et al. (2018) [5]
CXCL9 (Hautläsion)	Diskriminiert Lichen planus von Psoriasis und AE	19/20 Lichen-Patienten richtig klassifiziert	Nein	Wenzel et al. (2008) [27]

TARC „serum thymus and activation-regulated chemokine“, AE atopisches Ekzem, CCL „Chemokine (C-C motif) ligand“, IL Interleukin, sIL-2R „soluble interleukin 2 receptor alpha“, HBD-2 „human beta-defensin 2“, LCN2 Lipocalin-2, HLA-DQA1*5 „human leukocyte antigen DQA1*5“, CDKAL1 „CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like 1“, TPMT „Thiopurin-Methyltransferase“, TNF Tumor-Nekrose-Faktor, CXCL9 „Chemokine (C-X-C motif) ligand 9

ren zahlreiche neue therapeutische Targets identifiziert, die in eine große Anzahl klinischer Studien mündeten und letztlich – am Beispiel der Psoriasis – zu einer Bandbreite an zugelassenen spezifischen Therapeutika führten. Jedoch können die gewonnenen Daten in klinischen Studien zur Wirksamkeit dieser Therapeutika oft nur unzureichend miteinander verglichen werden. Dies liegt zum einen daran, dass unterschiedliche klinische Scores zur Messung der Krankheitsaktivität verwendet werden, zum anderen aber auch daran, dass die Inter- und Intraobserverunterschiede bei der Bestimmung der recht zeitaufwendigen Scores ziemlich hoch sind [1, 6].

Daher wird zunehmend angestrebt, serologische Marker zu identifizieren, die verlässlich als Biomarker der Krankheitsaktivität eingesetzt werden können (Tab. 1). Für das atopische Ekzem beispielsweise untersuchten Thijs et al. in einer umfangreichen Metaanalyse die bis dato publizierten Serummarker des atopischen Ekzems und identifizierten TARC („serum thymus and activation-regulated chemokine“) als derzeit verlässlichsten Biomarker mit Korrelationskoeffizienten von 0,6. Weitere Marker wie CTAK („serum cutaneous T-cell attracting chemokine“), sE-selectin, MDC („macrophage-derived chemokine“) und LDH (Laktatdehydrogenase) sowie IL(Interleukin)-18 wurden als weitere interessante Marker identifiziert, die jedoch noch in weiteren Studien validiert werden sollten [23].

Für die Psoriasis mittlerweile mehrfach als Biomarker validiert wurde HBD-2 („human beta-defensin 2“). Serumlevel von HBD-2 korrelieren stark und signifikant mit dem Schweregrad der Psoriasis [16] und eignen sich auch als Biomarker, um das Therapieansprechen – wie z. B. gezeigt am Therapieansprechen auf Tofacitinib – zu evaluieren [17]. Darüber hinaus wurden für die Psoriasis neben Zytokinen auch metabolische Biomarker wie Resistin und Adiponektin beschrieben [2]. Ob Letztere auch dazu geeignet sind, eine Vorhersage über das individuelle Risiko von Psoriasis-Kranken für die Entwicklung von Komorbiditäten aus dem metabolischen Formenkreis, wie z. B. Atherosklerose etc., zu treffen, wird

noch erforscht werden müssen. Für die Serumlevel von Psoriasin (S100A7) und Kõbnerisin (S100A15) wurden schon erste Daten prãsentiert, die eine Korrelation mit der Intima-media-Dicke der Karotiden zeigten. Darõber hinaus scheint Kõbnerisin ein hilfreicher Marker zu sein, um subklinische Atherosklerose bei Psoriasispatienten aufzudecken.

» Serumlevel von HBD-2 korrelieren stark und signifikant mit dem Schweregrad der Psoriasis

Doch auch seltenere entzõndliche Hauterkrankungen stehen zunehmend im Fokus der Identifikation von Biomarkern. Wolk et al. konnten in Acne-inversa-Lãsionen zeigen, dass Lipocalin-2 (LCN2)verstãrkt von aktivierten Keratinozyten und Granulozyten freigesetzt wird und Serumlevel von LCN2 signifikant mit der Krankheitsschwere korrelieren [29]. Interessanterweise konnten die Autoren auch erhõhte Serumlevel von LCN2 bei Patienten mit pustulõser palmoplantarer Psoriasis (PPP) nachweisen. Dabei konnte gezeigt werden, dass LCN2 nicht nur mit dem Schweregrad der PPP korreliert, sondern dass die LCN2-Produktion in vitro durch IL-1 β hochreguliert wird. Inhibition von IL-1 kõnnte daher insbesondere bei jenen Patienten vielversprechend sein, bei denen auch LCN2-Level erhõht sind [28].

Biomarker zur Vorhersage des Therapieansprechens

In den letzten rund 10 Jahren wurden zahlreiche spezifisch wirkende Systemtherapeutika zur Behandlung der Psoriasis zugelassen. Durch sie wurde die Behandlung der schweren Psoriasis im Vergleich zu den herkömmlichen, unspezifisch wirkenden Immunsuppressiva deutlich verbessert. So erreichen mit den neuesten Biologika bereits 80 % der Patienten eine PASI (Psoriasis Area and Severity Index)-Verbesserung um 90 %. Da jedoch nicht alle Patienten gleichermaõen auf die Therapie ansprechen und Biologika enorme Jahrestherapiekosten

Hautarzt 2019 · 70:15–20 <https://doi.org/10.1007/s00105-018-4310-7>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

N. Garzorz-Stark · K. Eyerich

Personalisierte Medizin im Bereich entzõndlicher Hauterkrankungen

Zusammenfassung

Hintergrund. Fõr eine ausreichende Versorgung von Patienten mit chronisch entzõndlichen Hauterkrankungen mõssen neue Konzepte entwickelt und Biomarker identifiziert werden.

Fragestellung. Dargestellt werden neue Marker sowie deren Qualitãt und Implikation fõr den klinischen Alltag.

Material und Methode. Es erfolgen die Diskussion von Grundlagenarbeiten und die Zusammenfassung neuer Entwicklungen der personalisierten Medizin im Bereich chronisch entzõndlicher Hauterkrankungen.

Ergebnisse. Vielversprechende Biomarker fõr unterschiedliche Entitãten des chronisch

entzõndlichen Formenkreises wurden bereits vorgeschlagen, bedõrfen jedoch einer prospektiven Validierung und Umsetzung in kostengõnstige, praktikable Tests.

Schlussfolgerungen. Der Weg zur personalisierten Medizin im Gebiet der chronisch entzõndlicher Hauterkrankungen ist noch weit und bedarf nicht zuletzt einer multizentrischen Kollaboration zur Validierung und Implementierung von Biomarkern.

Schlõsselwõrter

Biomarker · Psoriasis · Ekzem · Validierung · Implementierung

Personalized medicine in the field of inflammatory skin diseases

Abstract

Background. For sufficient treatment of patients with chronic inflammatory skin diseases, new concepts need to be established and biomarkers must be identified.

Objective. Presentation of new markers, their quality and implications for the clinical daily routine.

Material and methods. This article presents a discussion of basic research and a review of current achievements of personalized medicine in the area of chronic inflammatory skin diseases.

Results. Promising biomarker for the various entities of chronic inflammatory skin diseases

have been proposed; however, they need to be prospectively validated and translated into affordable and feasible tests.

Conclusion. There is still a long way to go to establish personalized medicine in the field of chronic inflammatory skin diseases and its success is dependent on multicenter collaboration to validate and implement novel biomarkers.

Keywords

Biomarkers · Psoriasis · Eczema · Validation · Implementation

verursachen, liegt der Fokus der aktuellen Forschung darin, Biomarker zu identifizieren, mithilfe derer die Vorhersage des Therapieansprechens ermõglicht werden kann. Sazonovs et al. konnten kõrzlich zeigen, dass die Immunogenitãt von TNF (Tumor-Nekrose-Faktor)-inhibierenden Therapien – klinisch in erster Linie erkennbar durch deren Wirkverlust – vom HLA („human leukocyte antigen“)-Typ des Patienten abhãngt [21]. So ist der HLA-DQA1 („human leukocyte antigen DQA1“)-Subtyp signifikant mit der Entwicklung von Antikõpern gegen die TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Infliximab bei der Behandlung des Morbus Crohn assoziiert. In Zukunft kõnn-

ten vor Festlegung des Therapieregimes diejenigen Patienten herausgefiltert werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf die beiden genannten Therapeutika dauerhaft ansprechen werden, und sie einer Alternativbehandlung zugefõhrt werden. Da das Phãnomen der Entwicklung von Anti-Drug-Antibodies unter TNF- α -Therapie auch bei Patienten mit Psoriasis und der Psoriasisarthritis nicht selten auftritt, werden in naher Zukunft auch sicherlich hierzu Daten folgen. Auf Ebene von Einzelnukleotidpolymorphismen konnten Coto-Segura et al. bereits in einer kleineren Kohorte zeigen, dass *CDKAL1*-Genvarianten einen signifikanten Einfluss auf den Therapie-

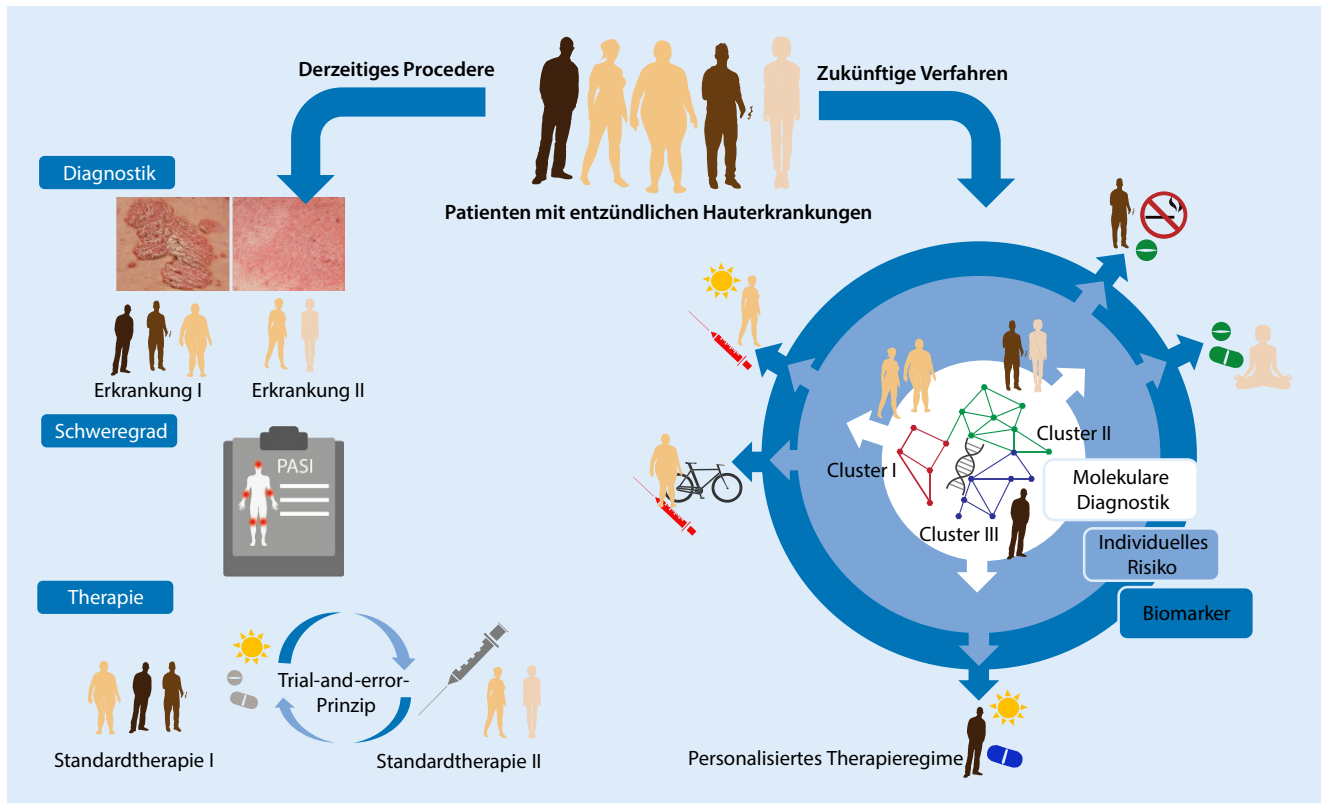


Abb. 1 ▲ Derzeitige und zukünftige Verfahren zur Stratifizierung und Therapie von Patienten mit entzündlichen Hauterkrankungen

erfolg mit TNF-Inhibitoren haben, wobei auch diese Daten in größeren Kohorten validiert werden sollten [7].

Ein anderer Ansatz wird mit der Identifikation prädiktiver, gewebespezifischer Marker unabhängig vom Genotyp verfolgt. Erst vor Kurzem gelang es Guttman-Yassky et al., durch die Stratifizierung der Basisexpression von IL-22 in läsionaler Haut eine Vorhersage zu treffen, ob Patienten mit atopischem Ekzem auf Fezakinumab (Anti-IL-22) ansprechen [4].

Diagnostische Marker

Je mehr spezifische Therapien zur Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen zur Verfügung stehen und auch zunehmend Unterschiede zwischen den Behandlungsregimes einzelner Entitäten jenseits der breit wirkenden Immunsuppressiva zutage treten, umso mehr Raum wird auch die Diagnostik, insbesondere die Molekulardiagnostik, dieser Erkrankungen einnehmen. Nachdem der Nachweis gelungen war, dass das Gen *B-Raf^{V600E}* bei einem Teil der Melanom-

patienten mutiert ist, wurde 2011 mit Vemurafenib nicht nur der erste BRAF-Inhibitor, sondern auch der erste BRAF-Assay zur molekularen Detektion von BRAF-Mutationen von der FDA (Food and Drug Administration) zugelassen. Diese Form der Companion Diagnostic wird auch bei entzündlichen Hauterkrankungen zunehmend eine Rolle spielen, nicht zuletzt aufgrund der enormen Kosten für Biologika, die durch ein Therapieregime nach dem Trial-and-error-Prinzip auf Dauer verursacht werden.

Im Fokus der Bemühungen, neue diagnostische Tools zu entwickeln, stehen v. a. die beiden Erkrankungen Psoriasis und Ekzem. Sie gehören nicht nur zu den häufigsten entzündlichen Hauterkrankungen, sondern sind auch klinisch und histologisch nicht immer klar voneinander zu unterscheiden, v. a. im Bereich der Kopfhaut und palmoplantar. Eine genaue Differenzierung von Psoriasis und Ekzem ist jedoch von grundlegender Bedeutung, da zugelassene Therapien zwar bei korrekter Diagnose effizient wirken, bei Fehldiagnose aber schaden kön-

nen [15]. Versuche, die beiden Erkrankungen Psoriasis und Ekzem auf molekularer Ebene voneinander zu differenzieren, wurden bereits mehrfach unternommen [12, 14]. Da diese Klassifikatoren jedoch auf einer größeren Zahl zu untersuchender Gene beruhen und nicht prospektiv validiert wurden, sind sie noch nicht in eine klinische Anwendung überführt worden, sondern lediglich Gegenstand experimenteller Forschung.

» Klassifikatoren sollen helfen, Psoriasis und Ekzem auf molekularer Ebene voneinander zu differenzieren

Im Gegensatz zu den großen Kohortenstudien, bei denen es aufgrund zahlreicher Confounder wie Geschlecht, Herkunft, Umwelteinflüsse etc. nicht gelungen ist, verlässliche Marker zur Unterscheidung beider Erkrankungen zu definieren, wurden von uns Patienten, die gleichzeitig sowohl an Psoriasis als

auch an Ekzem erkrankt sind, untersucht. Durch den intraindividuellen Vergleich läsionaler Psoriasis- und Ekzemherde bei diesen Patienten konnten erstmals Gene, die unabhängig von genetischer Prädisposition und Umwelteinflüssen exprimiert werden, identifiziert werden [20]. Dabei zeigte sich, dass durch die Expression der beiden Gene *NOS2* und *CCL27* beide Erkrankungen am effektivsten voneinander differenziert werden konnten. Beruhend auf der Expression dieser beiden Gene wurde ein molekularer Test entwickelt, der sich gegenüber den derzeit zur Verfügung stehenden Verfahren überlegen zeigte [10]. So wurde ein Patient aufgrund klinischer und histologischer Diagnostik als Psoriasispatient eingeordnet. Jedoch verschlechterte sich dessen Hautbild nach Einleitung einer psoriasispezifischen Therapie deutlich, und der Patient konnte dann – unter der Alternativdiagnose Ekzem – durch eine Ekzemtherapie in Remission gebracht werden. Retrospektiv konnte gezeigt werden, dass die mittels des molekularen Tests ermittelte Wahrscheinlichkeit des Patienten, an einem Ekzem zu leiden, bereits zum Zeitpunkt der Einleitung der Psoriasisstherapie 100% betrug.

Ein weiterer Klassifikator zur Unterscheidung von Psoriasis und Ekzem wurde erst vor Kurzem von Berekméri et al. vorgestellt. Allein durch die Bestimmung der Proteinlevel von IL-36Y aus nichtinvasiven Tapestripping-Proben konnten Psoriasis und Ekzem auch in unklaren Fällen voneinander unterschieden werden [3]. Interessanterweise schlugen auch bereits Wenzel et al. einen Klassifikator zur Unterscheidung von Psoriasis und Ekzem vor, der ebenfalls auf der Expression von IL-36y in der Immunhistochemie beruht. Jedoch konnten hier nur 15 von 21 Proben richtig zugeordnet werden, sodass IL-36 als Marker weiterer Validation hinsichtlich Sensitivität und Spezifität bedarf. Attraktiv scheint es jedoch zweifelsohne, mit nichtinvasiven Methoden eine diagnostische Einordnung zu ermöglichen.

Ausblick

Dass im Bereich entzündlicher Hauterkrankungen die Entwicklung robuster

Biomarker und valider diagnostischer Tests der Entwicklung neuer Therapeutika deutlich hinterherhinkt, liegt im Wesentlichen an der Heterogenität und Komplexität entzündlicher Hauterkrankungen. Im Gegensatz zu Tumorerkrankungen mit Mutationen als klaren Endpunkten und einem stetigen Progress der Erkrankung sind Endpunkte entzündlicher Hauterkrankungen kaum definiert, die Krankheitsverläufe häufig schubweise rezidivierend und die molekularen Signaturen im Kontext einer komplexen Zusammenwirkung von Umwelt und Genetik unzureichend entschlüsselt. Der Erfolg der personalisierten Medizin im Bereich entzündlicher Hauterkrankungen basiert hier im Wesentlichen darauf, neue Ansätze der Stratifizierung von Patienten nach molekularen und klinischen Kriterien zu verfolgen (■ **Abb. 1**). Guttman-Yassky et al. stratifizierten beispielsweise Patienten mit atopischem Ekzem nach intrinsischer und extrinsischer Variante. Obwohl beide klinisch und histologisch nicht voneinander unterscheidbar sind, fanden die Forscher eine deutlich höhere Th2- und Th1-Aktivierung im extrinsischen atopischen Ekzem, während das intrinsische Ekzem – ähnlich wie Psoriasis – von Th22 und Th17 dominiert war [22]. Aufgrund dieser molekularen Ähnlichkeit mit Psoriasis könnte es daher durchaus Erfolg versprechend sein, intrinsische Ekzemvarianten wie die Psoriasis mit IL-17-Antagonisten zu behandeln, statt sie standardmäßig einer Ekzemtherapie zuzuführen. Auch für Psoriasis wurden Stratifizierungsversuche vorgenommen. Guinot et al. zeigten beispielsweise mit einem hypothesenfreien Clustering-Ansatz, dass Psoriasis keine einheitliche Entität ist, sondern aus mindestens 6 durch unterschiedliche klinische Attribute charakterisierte Subtypen besteht. Mithilfe der Einordnung in Subtypen, folgern die Autoren, könnte mehr Homogenität und damit eine höhere Qualität bei der Datenerhebung im Zuge genetischer und pharmazeutischer Studien erzielt werden [11].

Die Realisierung der personalisierten Medizin im Bereich entzündlicher Hauterkrankungen ist also direkt an die Identifizierung von Biomarkern zur

präzisen Unterscheidung gebunden. Bis zur Implementierung ist es für die meisten der beschriebenen Biomarker aber noch ein weiter Weg. Zunächst müssen diese prospektiv validiert werden, anschließend Systeme gefunden werden, mit denen ein kostengünstiger, möglichst wenig invasiver und weitgehend automatisierter Test zuverlässig gelingt. Solche Diagnostika müssen dann nach dem Medizinproduktegesetz zugelassen werden. Schließlich muss politisch die Voraussetzung geschaffen werden, dass diese Tests in der Klinik anwendbar sind; bisher sind nur Mutationsanalysen abrechenbar – und das nur durch Pathologen. Vorreiter auf dem Gebiet der molekularen Diagnostik entzündlicher Hauterkrankungen wird der durch unsere Arbeitsgruppe entwickelte Test zur Differenzialdiagnose von Psoriasis und Ekzem sein, der künftig als „Lab-on-a-chip“-System vollautomatisiert in Form einer Disk erhältlich sein wird. In Zeiten hochspezifischer effektiver Therapien ist die Realisierung der personalisierten Medizin wichtiger denn je. Es wird Zeit, die diagnostische Lücke zwischen Pathogenese und Therapie zu schließen.

Fazit für die Praxis

- Für einen Durchbruch der Versorgung von Patienten mit chronisch entzündlichen Hauterkrankungen im Sinne der personalisierten Medizin sind neue Konzepte der Ontologie sowie Biomarker dringend nötig.
- Ergänzend oder anstelle aufwendiger klinischer Scores werden in Zukunft Biomarker zur Beurteilung der Krankheitsaktivität herangezogen werden.
- Inwieweit die Vorhersage des Therapieansprechens sowie des individuellen Risikoprofils möglich sein wird, ist davon abhängig, wie gut die Stratifizierung – basierend auf klinischen und molekularen Attributen – gelingen wird.

Korrespondenzadresse

Dr. N. Garzorz-Stark

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, TU München
Biedersteiner Str. 29, 80802 München,
Deutschland
natalie.garzorz@tum.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Garzorz-Stark und K. Eyerich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Fadzil AMH, Ihtatho D, Mohd Affandi A et al (2009) Objective assessment of psoriasis erythema for PASI scoring. *J Med Eng Technol* 33:516–524
2. Bai F, Zheng W, Dong Y et al (2018) Serum levels of adipokines and cytokines in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 9:1266–1278
3. Berekmeri A, Latzko A, Alase A et al (2018) Detection of IL-36gamma through noninvasive tape stripping reliably discriminates psoriasis from atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 142:988–91e4
4. Brunner PM, Pavel AB, Khattri S et al (2018) Baseline IL22 expression in atopic dermatitis patients stratifies tissue responses to fezakinumab. *J Allergy Clin Immunol*. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.07.028>
5. Chan TC, Sanyal RD, Pavel AB et al (2018) Atopic dermatitis in Chinese patients shows TH2/TH17 skewing with psoriasisform features. *J Allergy Clin Immunol* 142:1013–1017
6. Charman CR, Venn AJ, Williams HC (1999) Measurement of body surface area involvement in atopic eczema: an impossible task? *Br J Dermatol* 140:109–111
7. Coto-Segura P, Batalla A, Gonzalez-Fernandez D et al (2015) CDK1 gene variants affect the anti-TNF response among Psoriasis patients. *Int Immunopharmacol* 29:947–949
8. D'Erme AM, Wilschmann-Theis D, Wagenpfeil J et al (2015) IL-36gamma (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *J Invest Dermatol* 135:1025–1032
9. Eyerich K, Eyerich S (2018) Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32:692–703
10. Garzorz-Stark N, Krause L, Lauffer F et al (2016) A novel molecular disease classifier for psoriasis and eczema. *Exp Dermatol* 25:767–774
11. Guinot C, Latreille J, Perrussel M et al (2009) Psoriasis: characterization of six different clinical phenotypes. *Exp Dermatol* 18:712–719
12. Guttman-Yassky E, Suarez-Farinas M, Chiricozzi A et al (2009) Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 124:1235–1244.e58
13. Hulshof L, Hack DP, Hasnoe QCJ et al (2018) Stratum corneum analysis provide a minimal invasive tool

to study immune response and skin barrier in atopic dermatitis children. *Br J Dermatol* <https://doi.org/10.1111/bjd.16994>. [Epub ahead of print]

14. Inkeles MS, Scumpia PO, Swindell WR et al (2014) Comparison of molecular signatures from multiple skin diseases identifies mechanisms of immunopathogenesis. *J Invest Dermatol*. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.352>
15. Jacobi A, Antoni C, Manger B et al (2005) Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 52:522–526
16. Jansen PA, Rodijk-Olthuis D, Hollox EJ et al (2009) Beta-defensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin. *PLoS ONE* 4:e4725
17. Jin T, Sun Z, Chen X et al (2017) Serum human beta-defensin-2 is a possible biomarker for monitoring response to JAK inhibitor in psoriasis patients. *Dermatology* 233:164–169
18. Krause L, Mourantchanian V, Brockow K et al (2016) A computational model to predict severity of atopic eczema from 30 serum proteins. *J Allergy Clin Immunol* 138:1207–1210.e2
19. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ (2006) Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 367:839–846
20. Quaranta M, Knapp B, Garzorz N et al (2014) Intraindividual genome expression analysis reveals a specific molecular signature of psoriasis and eczema. *Sci Transl Med* 6(244):244ra90. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008946>
21. Sazanovs et al (2018) HLA-DQA1 contributes to the development of antibodies to anti-TNF therapy in Crohn's disease. ECCO 2018 conference OP013.
22. Suarez-Farinas M, Dhingra N, Gittler J et al (2013) Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 132:361–370
23. Thijs J, Krastev T, Weidinger S et al (2015) Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 15:453–460
24. Thijs JL, Nierkens S, Herath A et al (2015) A panel of biomarkers for disease severity in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 45:698–701
25. Ungar B, Garcet S, Gonzalez J et al (2017) An integrated model of atopic dermatitis biomarkers highlights the systemic nature of the disease. *J Invest Dermatol* 137:603–613
26. Watson JD, Crick FH (1953) Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171:737–738
27. Wenzel J, Peters B, Zahn S et al (2008) Gene expression profiling of lichen planus reflects CX-CL9+-mediated inflammation and distinguishes this disease from atopic dermatitis and psoriasis. *J Invest Dermatol* 128:67–78
28. Wolk K, Frambach Y, Jacobi A et al (2018) Increased levels of lipocalin 2 in palmoplantar pustular psoriasis. *J Dermatol Sci* 90:68–74
29. Wolk K, Wenzel J, Tsaousi A et al (2017) Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 177:1385–1393

Lesetipp

Band 03 · Sonderheft · November 2018

Der Hautarzt

Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie und verwandte Gebiete



Mein Facharzttraining

Fallbasiertes Lernen für die und nach der Facharztprüfung

Mitte November 2018 ist das erste Sonderheft *Mein Facharzttraining* zur Zeitschrift *Der Hautarzt* erschienen!

Stehen Sie am Anfang Ihrer Assistenzarztzeit, bereiten Sie sich auf die Facharztprüfung vor oder möchten Sie Ihr fachspezifisches Wissen zu typischen Diagnosen fallbezogen auffrischen? Dann ist das Sonderheft *Mein Facharzttraining* das Richtige für Sie.

Sie finden in diesem Heft:

- 26 typische, alltagsnahe Fälle aus der gesamten Dermatologie
- In Quizform dargestellt und anhand von prüfungsrelevanten Fragen systematisch aufbereitet
- Die Fälle wurden neu und nur für dieses Heft verfasst und von einem Team erfahrener Experten begutachtet.
- Für Assistenz- und Fachärzte gleichermaßen geeignet!

Ein zweites Sonderheft mit weiteren um die 25 Fällen, das im April 2019 erscheint, wird die Fallsammlung vervollständigen.

Bestellen Sie das Sonderheft zum Preis von 42 Euro zzgl. Versandkosten bei:
Springer Nature Customer Service Center GmbH, Kundenservice Zeitschriften
Tel.: +49 6221-345-4303
E-Mail: leserservice@springernature.com