





DOI: 10.1111/ddq.13340

English online version on Wiley Online Library

S1-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Ichthyosen – Aktualisierung S1 guidelines for the diagnosis and treatment of ichthyoses - update

Vinzenz Oji¹, Marie-Luise Preil², Barbara Kleinow³, Geske Wehr⁴, Judith Fischer⁵, Hans Christian Hennies⁶, Ingrid Hausser⁷, Dirk Breitkreutz⁸, Karin Aufenvenne⁹, Karola Stieler¹⁰, Illiana Tantcheva-Poór¹¹, Stefan Weidinger¹², Steffen Emmert¹³, Henning Hamm¹⁴, Ana Maria Perusquia-Ortiz¹⁵, Irina Zaraeva¹, Anja Diem¹⁶, Kathrin Giehl¹⁷, Regina Fölster-Holst¹², Kirstin Kiekbusch¹⁸, Peter Höger¹⁹, Hagen Ott20, Heiko Traupe1

⁽¹⁾ Klinik für Hautkrankheiten – Allgemeine Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Münster, Von-Esmarch-Str. 58, D-48149, Münster

⁽²⁾ Hautärzte am Färberturm, Weißenburger Str. 19, D-91710, Gunzenhausen

⁽³⁾ Raiffeisenstr. 15, D-57482, Wenden OT Dörnscheid

⁽⁴⁾ In den Dellen 21, D-51515, Kürten-Hufe

⁽⁵⁾ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Freiburg, Breisacher Str. 33, D-

⁽⁶⁾ Universität zu Köln, Abteilung für Dermatogenetik, Weyertal 115b, 50931, Köln

⁽⁷⁾ Pathologie IPH, EM-Labor, Universitätsklinikum Heidelberg, INF 224, D-69120, Heidelberg

⁽⁸⁾ DGZ/DKFZ Heidelberg & HS-Mannheim, Im Fuchsloch 18, D-69221, Dossenheim/ bei Heidelberg

⁽⁹⁾ IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung gGmbH, Auf'm Hennekamp 50, D-40225, Düsseldorf

⁽¹⁰⁾ Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Kinderdermatologische Ambulanz am Campus Mitte, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Schumannstr. 20-21, D-10117, Berlin

⁽¹¹⁾ Universitäts-Hautklinik Köln, Kerpener Str. 62, D-50937, Köln

⁽¹²⁾ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Schittenhelmstr. 7, D-24105, Kiel

⁽¹³⁾ Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Strempelstr. 13, D-18057, Rostock

⁽¹⁴⁾ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, D-97080, Würzburg

⁽¹⁵⁾ Praxis Dr. Tentrup/Köster-Tentrup, Weberstr. 40, D-49477, Ibbenbüren

⁽¹⁶⁾ EB-Haus Austria, Universitätsklinik für Dermatologie, Salzburger Landeskliniken, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Müllner Hauptstr. 48, A-5020, Salzburg

- (17) Zentrum für seltene und genetische Hautkrankheiten, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie Ludwig-Maximilians-Universität München, Frauenlobstr. 9–11, D-80337, München
- (18) Kirstin Kiekbusch, Straße der Einheit 5d, D-15749, Mittenwalde/Brusendorf
- (19) Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Liliencronstr. 130, D-22149, Hamburg (20) Pädiatrische Dermatologie und Allergologie, Auf der Bult, Zentrum für Kinder und Jugendliche, Kinder- und Jugendkrankenhaus, Janusz-Korczak-Allee 12, D-30173,

Zusammenfassung

Hannover

Ichthyosen sind seltene genetische Hautkrankheiten, die den Kliniker vor mannigfache Herausforderungen stellen, insbesondere in Bezug auf das Stellen einer zutreffenden Diagnose und einer angemessenen therapeutischen Betreuung. Mit dieser Aktualisierung der deutschen Ichthyosis-Leitlinie berücksichtigen wir jüngste diagnostische Fortschritte, die in die Konsensus-Klassifikation von Sorèze mündeten und erarbeiten einen aktuellen Diagnose-Algorithmus, der sowohl das klinische Bild als auch die Molekulargenetik dieser Erkrankungen berücksichtigt. Darüber hinaus wird der heutige Wissensstand bezüglich therapeutischer Ansätze wie psychosozialer Unterstützung, Balneotherapie, mechanischer Schuppenlösung, topischer Salbentherapie und Systemtherapie mit Retinoiden erläutert und es werden allgemeine Aspekte wie die Indikation für Physiotherapie, Ergotherapie oder die Notwendigkeit einer umfassenden genetischen Beratung diskutiert. Diese Aktualisierung der deutschen Ichthyosis-Leitlinie wurde durch eine interdisziplinär besetzte Leitlinienkonferenz verabschiedet, an der Dermatologen, Kinderärzte, Humangenetiker und Naturwissenschaftler teilnahmen und in die die deutsche Patientenorganisation Selbsthilfe Ichthyose e. V. eingebunden war.

Summary

Ichthyoses are a group of rare genetic skin disorders that pose numerous clinical challenges, in particular with respect to the correct diagnosis and appropriate management. The present update of the German ichthyosis guidelines addresses recent diagnostic advances that have resulted in the Sorèze consensus classification. In this context, we provide an updated diagnostic algorithm, taking into account clinical features as well as the molecular genetic basis of these disorders. Moreover, we highlight current therapeutic approaches such as psychosocial support, balneotherapy, mechanical keratolysis, topical therapy, and systemic retinoid therapy. General aspects such as the indication for physical therapy, ergotherapy, or genetic counseling are also discussed. The present update was consented by an interdisciplinary consensus conference that included dermatologists, pediatricians, human geneticists, and natural scientists as well as representatives of the German patient support organization Selbsthilfe Ichthyose e. V.

Definition, Klassifikation und Zielsetzung

Ichthyosen bilden eine heterogene Erkrankungsgruppe genetisch bedingter, generalisierter Verhornungsstörungen der Haut [1, 2]. Primäre klinische Symptome sind die Verdickung der Hornhaut, die Trockenheit der Haut und die sichtbare

Schuppenbildung. Zudem liegt häufig eine stark verminderte Fähigkeit zu schwitzen vor, die zu Hitzestau und Kollapsneigung führen kann. Es werden zwei Hauptgruppen unterschieden [2]:

nur die Haut betreffende (nicht-syndromale) Ichthyosen (Ichthyosis vulgaris, autosomal rezessive kongenitale Ichthyose, epidermolytische Ichthyose u. a.)

Ichthyose-Syndrome, welche zusätzlich zur Hautmanifestation eine Beteiligung anderer Organsysteme aufweisen (Chanarin-Dorfman-Syndrom, Comèl-Netherton-Syndrom, KID-Syndrom, Refsum-Syndrom, Sjögren-Larsson-Syndrom [SLS], Trichothiodystrophie u. a.)

Für das diagnostische Management relevant ist die Abgrenzung der häufigen Ichthyosen (Ichthyosis vulgaris, X-chromosomal rezessive Ichthyose) von den seltenen Ichthyosen, die in vielen Fällen bereits bei der Geburt vorliegen. Diese kongenitalen Ichthyosen manifestieren sich als Kollodiumbaby oder kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie (CIE). Erythrokeratodermien werden heute zu den Ichthyosen gezählt [2]. Überschneidungen gibt es zu den Palmoplantarkeratosen, beispielsweise bei der Loricrin-Keratodermie.

Da es sich bei den hereditären Ichthyosen um genetische Erkrankungen handelt, ist eine Heilung bislang nicht möglich. Es existieren Möglichkeiten, die Symptome der Erkrankungen zu lindern. Die Diagnostik beeinflusst den Umgang mit den Ichthyosen positiv und wird von den Betroffenen und ihren Familienangehörigen als konkrete Hilfe empfunden. Die Leitlinien haben die folgenden Ziele:

- Hilfestellung bei der Diagnostik der Ichthyosen,
- Zusammenfassung der symptomatischen Therapiemöglichkeiten unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur und des Konsenses der Expertengruppe,
- Angaben zu klinisch-diagnostischen Zentren in Deutschland.
- aufgrund der Seltenheit und Komplexität der Ichthyose-Erkrankungen und -Syndrome fokussiert sich die Leitlinie auf die Grundzüge der allgemeinen Ichthyose-Diagnostik und -therapie und geht auf Besonderheiten einzelner relevanter Ichthyoseformen ein.

1.1 Nicht-syndromale Ichthyosen

In Tabelle 1 werden wichtige nicht-syndromale Ichthyosen aufgeführt, deren Vererbungsmodus und die mit der Erkrankung assoziierten Gene, soweit diese bisher bekannt sind.

1.2 Syndromale Ichthyosen

Eine Liste mit Ichthyose-Syndromen findet sich in Tabelle 2. Die Hautveränderungen bei den syndromalen Ichthyosen stehen nicht immer im Vordergrund. Zur klinischen Orientierung sind markante Begleitsymptome angegeben.

1.3 Apparative Unterscheidungskriterien

Neben den klinischen Unterscheidungskriterien lassen sich die Ichthyosen mit folgenden apparativen Untersuchungsmethoden klassifizieren [2–4]:

- histologisch und immunhistochemisch [5],
- ultrastrukturell/elektronenmikroskopisch [6, 7],
- molekulargenetisch [2, 4, 8].

2 Ätiologie

Gemeinsam ist den Ichthyosen das Vorliegen von genetisch bedingten epidermalen Veränderungen, die eine geringe Wasserbindungskapazität und Störung der Barrierefunktion der Haut zur Folge haben [9].

Bei den meisten histologisch als nicht-epidermolytisch klassifizierten Formen liegen Störungen der terminalen epidermalen Differenzierung vor, die vornehmlich das Stratum granulosum und das Stratum corneum betreffen. Die primäre pathogenetische Veränderung der klassischen epidermolytischen Ichthyosen ist bereits im Stratum spinosum angesiedelt (Störung des Zytoskeletts durch Mutationen in den differenzierungsabhängig exprimierten Keratinen 1, 2 oder 10) und erklärt deren Neigung zu Hautfragilität, insbesondere bei Neugeborenen. Einige ausgeprägt entzündliche Ichthyosen weisen Defekte von Zelladhäsionsproteinen (Connexinopathien, Corneodesmosin-Mangel u. a.) oder des Protease-Gleichgewichtes der Epidermis (z. B. LEKTI-Defizienz bei Netherton Syndrom) auf. Bei einigen Entitäten ist der Pathomechanismus der Hautveränderungen bislang nicht aufgeklärt (DNA-Reparatur-Gendefekte) [10, 11].

₃ Epidemiologie

Die häufigsten Ichthyoseformen sind die Ichthyosis vulgaris (Prävalenz 1: 100–1: 250), die X-chromosomal rezessive Ichthyose (Prävalenz 1: 4000) [8], die autosomal rezessive kongenitale Ichthyose (Prävalenz 1: 60 000–1: 200 000) [12] und die epidermolytischen Ichthyosen (Prävalenz 1: 200.000–1: 500 000) [3]. Obwohl die X-chromosomal rezessive Ichthyose gemäß EU-Klassifikation (Prävalenz kleiner als 1: 2000) somit eine seltene Erkrankung ist, wird sie im Spektrum der Ichthyosen zu den "häufigen" Ichthyosen gerechnet. Die anderen Formen müssen letztlich als ausgesprochen selten betrachtet werden.

4 Diagnostik

4.1 Anamnese und Befund

Ein standardisierter Anamnese- und Befundbogen wird vom Ichthyose-Netzwerk NIRK/Zentrum für seltene Erkrankungen Münster bereitgestellt (http://www.netzwerk-ichthyose. de/index.php?id = 23). Es ergeben sich die folgenden Fragen:

Erstmanifestation der Ichthyose: Bild bei Geburt, Schwangerschaftsverlauf und -dauer, Polyhydramnion, Geburtskomplikationen, klinischer Befund bei Geburt,

Tabelle 1 Nicht-syndromale Ichthyosen.

Erkrankung	Vererbung	Gen(e)
Häufige Ichthyosen		
Ichthyosis vulgaris (IV) [146700]	Autosomal semidominant	FLG
X-chromosomal rezessive Ichthyose (XRI)	XR	STS
Nicht-syndromales Auftreten [308100]		
Autosomal rezessive kongenitale Ichthyosis (ARCI)		
Harlekin-Ichthyose		
ARCI4B [242500]	AR	ABCA12
Lamelläre Ichthyose (LI)/kongenitale ichthyosiforme Erythrodermi	e (CIE)	
ARCI1 [242300]	AR	TGM1
ARCI2 [242100]		ALOX12B
ARCI3 [606545]		ALOXE3
ARCI4A [601277]		ABCA12
ARCI5 [604777]		CYP4F22
ARCI6 [612281]		NIPAL4
ARCI8 [613943]		LIPN
ARCI9 [615023]		CERS3
ARCI10 [615024]		PNPLA1
ARCI11 [602400]		ST14
ARCl12 [617320]		CASP14
Self-improving congenital ichtyosis (SICI)		
ARCI1 [242300]	AR	TGM1
ARCI2 [242100]		ALOX12B
ARCI3 [606545]		ALOXE3
Bathing suit ichthyosis (BSI)		
ARCI1 [242300]	AR	TGM1
Keratinopathische Ichthyose (KPI)		
Epidermolytische Ichthyose (EI) [113800]	AD	KRT1 / KRT10
Superfizielle epidermolytische Ichthyose (SEI) [146800]	AD	KRT2
KPI-Varianten		
Anuläre epidermolytische Ichthyose (AEI) [607602]	AD	KRT1 / KRT10
Ichthyosis Curth-Macklin (ICM) [146590]	AD	KRT1
Autosomal rezessive epidermolytische Ichthyose (AREI) [113800]	AR	KRT10
Kongenitale retikuläre ichthyosiforme Erythrodermie (CRIE) [609165]	AD	KRT10 / KRT1
Epidermolytische Nävi [113800]	Postzygotischer Mosaizismus	KRT1 / KRT10
Weitere nicht-syndromale Ichthyosen		
Loricrin-Keratodermie (LK) [604117]	AD	LOR
Erythrokeratodermia variabilis (EKV) [133200]	AD	GJB3 / GJB4
Peeling skin disease (PSD) [270300]	AR	CDSN
Keratosis linearis-Ichthyosis congenita Keratodermie (KLICK) [601952]	AR	POMP
Adaptiert nach Oji et al. 2010 [2]. OMIM-Nummer in [] (siehe http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).		

Tabelle 2 Syndromale Ichthyosen.

Erkrankung	Vererbung	Gen(e)
X-chromosomale Ichthyose-Syndrome		
X-chromosomal rezessive Ichthyose (XRI) Syndromale Formen [308700, 300500, 300533]	XR	STS (und andere)
Ichthyosis follicularis-Alopecia-Photophobia (IFAP) Syndrom [308205]	XR	MBTPS2
Conradi-Hünermann-Happle-Syndrom [302960] (CDPX2)	XD	EBP
Autosomal rezessive Ichthyose-Syndrome mit auffälligen Haarveränderung	jen	
Netherton Syndrom (NTS) [256500]	AR	SPINK5
Ichthyosis-Hypotrichosis-Syndrom (IHS) [610765] (s. ARCI11 in Tab. 1)	AR	ST14
Trichothiodystrophie (TTD) [601675]	AR	ERCC2 / XPD ERCC3 / XPB GTF2H5 / TTDA
Trichothiodystrophie (nicht-kongenitale Formen) [275550, 211390, 601675]	AR	C7Orf11 / TTDN1
Autosomal rezessive Ichthyose-Syndrome mit auffälligen neurologischen S	ymptomen	
Sjögren-Larsson-Syndrom (SLS) [270200]	AR	ALDH3A2
Refsum Syndrom (HMSN4) [266500]	AR	PHYH / PEX7
Mentale Retardierung-Enteropathie-Deafness-Neuropathie-Ichthyosis- Keratoderma (MEDNIK)-Syndrom [609313]	AR	AP1S1
Autosomale rezessive Ichthyose-Syndrome mit fatalem Krankheitsverlauf		
Gaucher Syndrom Typ 2 [230900]	AR	GBA
Multipler Sulfatase-Mangel (MSD) [272200]	AR	SUMF1
Zerebrale Dysgenese-Neuropathie-Ichthyosis-Keratoderma palmoplantaris (CEDNIK) Syndrom [609528]	AR	SNAP29
Arthrogryposis-renale Dysfunktion-Cholestase (ARC)-Syndrom [208085]	AR	VPS33B
Weitere syndromale Ichthyosen		
Keratitis ichthyosis deafness (KID) syndrome [602450, 148210]	AD	GJB2 (GJB6)
Neutral lipid storage disease mit Ichthyosis [275630]	AR	ABHD5
Ichthyosis prematurity Syndrom (IPS) [608649]	AR	SLC27A4
Adaptiert nach Oji et al. 2010 [2]. OMIM-Nummer in [] (siehe http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).		

Kollodiummembran, Blasenbildung, Exfoliation, Ektropium, Eklabium, Erythrodermie, Ohrdeformationen, Gelenkkontrakturen, Infektionen, sonstige nichtkutane Symptome (s. u.),

- Familienanamnese, Stammbaum, Frage nach Konsanguinität,
- klinischer Verlauf nach der Geburt, im Kindes-/Erwachsenenalter, jahreszeitliche Schwankungen,
- aktueller klinischer Befund: helle/dunkelbraune/schwarze, fein-, grob-lamelläre/plattenartige Schuppung, leichtes/ mittleres/schweres Erythem, Befallsmuster (generalisiert/
- lokalisiert), Befall der Ellenbeugen/Kniekehlen, palmoplantare Hyperlinearität und/oder Keratose, Blasenbildung, Exfoliation, keratotische Lichenifikation, Hinweise auf reduzierte Schwitzfähigkeit/Thermodysregulation mit Hyperthermieneigung, Lichtempfindlichkeit,
- Hautanhangsgebilde: Alopezie, Hypotrichose, Haarschaftanomalien, Nagelanomalien,
- nichtkutane Symptome: Seh-/Augen-/Hörstörungen, Gelenkkontrakturen, Skelettanomalien, Zahnanomalien, viszerale, neurologische, motorische Störungen, geistige Retardierung, Hepatomegalie (Transaminase),

Kryptorchismus, Vitamin-D-Mangel, Stoffwechselstörungen (Jordan-Anomalie), Typ-1-Allergien (Diff.-BB, IgE)

4.2 Klinisch differenzialdiagnostische Hilfestellung

Zur klinischen Einordnung der Ichthyosen ist die Beantwortung der folgenden Fragen notwendig:

- Besteht die Ichthyosis seit der Geburt? Unterscheidung von seltenen kongenitalen Ichthyosen, die meist bei Geburt oder kurz danach auffallen, von häufigen Ichthyosen, die eher später zu Tage treten (Ichthyosis vulgaris).
- 2. Ist eine ausgeprägte Erythrodermie vorhanden? Erythrodermie als Symptom ist unspezifisch, weist aber ebenfalls in die Richtung einer seltenen kongenitalen Ichthyose (Leitbild: kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie).
- Geht/Ging die Ichthyosis mit Blasenbildung einher? Wesentlicher Hinweis auf das Vorliegen einer keratinopathischen Ichthyose.
- 4. Bestehen assoziierte Symptome? Symptomorientierte weitere Abklärung zum Ausschluss einer syndromalen Ichthyose.

Abbildungen 1 und 2 zeigen Organigramme der differenzialdiagnostischen Überlegungen.

4.3 Labordiagnostische Verfahren

Prinzipiell ist im Einvernehmen mit den Eltern eine frühzeitige Diagnosestellung anzustreben. Da die hierfür erforderlichen Untersuchungen mit mehr oder weniger invasiven Eingriffen einhergehen (Hautprobe und/oder Blutabnahme), muss der Zeitpunkt der Diagnostik vom klinischen Zustand des Patienten abhängig gemacht werden.

Wir empfehlen, die Diagnostik gebündelt durchzuführen, um wiederholte Biopsien zu vermeiden. Hierfür ist eine vorherige Rücksprache mit Ichthyose-Zentren sinnvoll. (Beispiele sind in Tabelle S1 [online Supporting Information] aufgeführt) Auch weitere technische Hinweise können über Therapiezentren abgefragt werden. Die folgenden labordiagnostischen Verfahren stehen zur Verfügung:

Histologie und Haaranalysen: Morphologische Charakteristika für Ichthyosis vulgaris, epidermolytische Ichthyose, Loricrin-Keratodermie, Ichthyosis follicularis

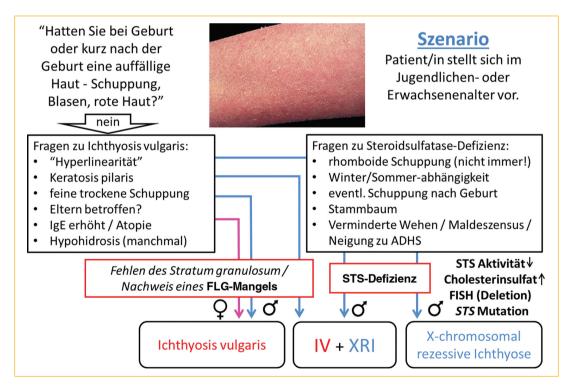


Abbildung 1 Abklärung häufiger Ichthyosen: Zur Abklärung der Ichthyosis vulgaris (IV) oder X-chromosomal rezessive Ichthyose (XRI) werden Patienten in früher Kindheit oder erst im Erwachsenenalter vorgestellt, da die Hautveränderungen meist nach der Geburt im ersten Lebensjahr auftreten. Wichtige Differenzialdiagnosen einer Late-Onset-Ichthyose sind neben der erworbenen Ichthyose das Refsum-Syndrom oder eine milde autosomal rezessive kongenitale Ichthyose. Die Abbildung zeigt einen Patienten mit Ichthyosis vulgaris. Abk.: STS, Steroidsulfatase; FISH, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FLG, Filaggrin.

Herausforderungen: **Szenario** • Temperaturhaushalt Ichthyose bei Neigung zu Dehydrierung • Neigung zu Infektionen Neugeborenen Gedeihstörungen 1.) Gibt es Hinweise auf eine 2.) Besondere Aspekte des Syndromerkrankung? Hautbefundes? IPS, NTS (HI) KRT1, KRT10, KRT2 Frühgeburtlichkeit? · Blasenbildung? · Gedeihstörung? NTS, TTD (HI) • Erythrodermie? ARCI, NTS, PSD, SLS LI, CIE (XRI) • Neurologische Defizite? SLS, TTD · Kollodium? - Taubheit? KID, MEDNIK ARCI und andere · Ektropium? · Sono-Abdomen? **NISCH** - Ohrdeformationen? • Skelett CDPX2 - Hände/Füße? Fotos für Experten-**Beurteilung** Familienanamnese! - Haare?

Abbildung 2 Differenzialdiagnostik der kongenitalen Ichthyosen: Bei Vorliegen eines Kollodiumbabys oder einer kongenitalen ichthyosiformen Erythrodermie stellen sich sämtliche Differenzialdiagnosen der kongenitalen Ichthyose, inklusive einer frühen Präsentation einer X-chromosomal rezessiven Ichthyose. Klinische Teilaspekte können Hinweise auf spezifische nicht-syndromale oder syndromale Ichthyoseformen geben. Entscheidende Hinweise können bereits über Fotodokumentation und Beurteilung durch Experten erlangt werden. Das Foto zeigt ein Kollodiumbaby. Rot umrahmt erscheinen denkbare Verdachtsdiagnosen. Abk.: ARCI, autosomal rezessive kongenitale Ichthyose; CDPX2, Chondrodysplasia punctata X-chromosomal Typ 2; CIE, kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie; HI, Harlekin-Ichthyose; IPS, Ichthyosis prematurity syndrome; IV, Ichthyosis vulgaris; KID, Keratitis-Ichthyosis-Deafness; KRT, Keratin; LI, lamelläre Ichthyose; MEDNIK, mentale Retardierung-Enteropathie-Deafness-Neuropathie-Ichthyosis-Keratoderma; NISCH, neonatale Ichthyose sklerosierende Cholangitis; NTS, Comèl-Netherton-Syndrom; PSD, Peeling skin disease; SLS, Sjögren-Larsson-Syndrom; TTD, Trichothiodystrophie; XRI, X-chromosomal rezessive Ichthyose.

mit Atrichie und Photophobie (IFAP-Syndrom), Chondrodysplasia punctata X-chromosomal Typ 2 (CDPX2), Keratosis-linearis-Ichthyosis-congenita-Keratodermie (KLICK), peeling skin disease. In Verbindung mit Immunhistologie spezifisches Antigen-Mapping bei Ichthyosis vulgaris (Filaggrin), Comèl-Netherton-Syndrom (LEKTI), peeling skin disease (CDSN). Die Haaranalyse ergibt bei Comèl-Netherton-Syndrom (Trichorrhexis invaginata) und Trichothiodystrophie (Tiger-Muster im Polarisationsfilter bzw. niedriger Anteil von Cystein) entscheidende Hinweise auf die Erkrankung.

Elektronenmikroskopie (Kriterien nach [[6]]): Sehr spezifisch zur Beurteilung der Ichthyosis vulgaris, der epidermolytischen Ichthyose, Harlekin-Ichthyose (HI), KLICK, Loricrin-Keratodermie und des Ichthyosis-prematurity-Syndrom. Eingrenzung spezifischer autosomal rezessiver kongenitaler Ichthyosis (ARCI)-Formen: TGM1, PNPLA1, NIPAL4.

- Funktionelle Aktivitätsmessungen: Schockgefrorene Hautbiopsie: In-situ-Verfahren zur Enzymaktivitätsmessung bei Kollodiumbaby und/oder ARCI (Screening auf Transglutaminase-1-Mangel)
- Blut: Steroidsulfatase-Aktivitätsmessung (EDTA) bei Verdacht auf X-chromosomal rezessive Ichthyose (XRI) oder Metaboliten-Screening (Serum)
- Molekulargenetische Untersuchungen: Sehr hoher Stellenwert bei seltenen und schweren Ichthyoseformen.

4.4 Involvierung unterschiedlicher Fachdisziplinen

Diagnostik und Management der Ichthyosen erfordert ein interdisziplinäres Vorgehen [13, 14]. Bei den Ichthyosen der Neugeborenen ist eine enge Zusammenarbeit von Neonatologie/Kinderheilkunde und Dermatologie notwendig. Zeitnahe sind zudem Beurteilungen durch die Ophthalmologie und

Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde angezeigt [15]. Je Erkrankung ist eine orthopädische und/oder gastroenterologische Abklärung durchzuführen. Einige Kinder mit Ichthyose benötigen eine regelmäßige Ergo- und/oder Physiotherapie und profitieren von Kuraufenthalten. Bezüglich der humangenetischen Beratung sollte eine genetische Beratungsstelle aufgesucht werden. Zur Vorbereitung oder Beauftragung einer molekulargenetischen Diagnostik kann alternativ eine Vorstellung bei ausgewiesenen Experten für Ichthyose erfolgen (fachgebundene genetische Beratung).

5 Therapie

5.1 Anmerkung zur Datenlage

Zur Therapie von Ichthyosen liegen nur wenige methodisch hochwertige Studien vor [12], so dass der Evidenzlevel hauptsächlich dem Expertenwissen aus Behandlungszentren mit langjähriger Erfahrung entspricht [3, 13, 16–22]. Erschwerend für die Entwicklung neuer Therapien ist der Umstand, dass sich die Durchführung kontrollierter Studien in Anbetracht der Seltenheit gerade schwerer Ichthyosen ausgesprochen schwierig gestaltet, beispielsweise durch lange Anfahrtswege zu den Studienzentren. In Deutschland besteht seit 2004 ein Zentrum für Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen (NIRK) mit einem zentralen Patientenregister (www.netzwerk-ichthyose.de).

5.2 Allgemeine Ziele der symptomatischen Therapiemöglichkeiten

Obwohl zum aktuellen Zeitpunkt keine Heilung der genetischen Verhornungsstörungen möglich ist, lässt sich durch optimierte Therapien in der Regel eine deutliche Verbesserung des Hautzustands und der Lebensqualität erreichen. Zur Therapie der Ichthyosen steht somit eine große Bandbreite von Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Allgemeine Therapieziele bestehen darin, die Verhornungen und Schuppen zu lösen, die Haut geschmeidiger werden zu lassen, Rhagaden zur Abheilung zu bringen und deren Entstehung zu vermeiden [17]. Diese Ziele können erreicht werden, indem das Stratum corneum hydratisiert und die Keratosen minimiert werden. Die folgenden Therapien sind etabliert und können einzeln oder kombiniert angewendet werden: Balneotherapie, lokale Salbenbehandlung, systemische Therapie. Zu berücksichtigen ist, dass einige Betroffene, zum Beispiel mit epidermolytischer Ichthyose oder Netherton-Syndrom, zudem adäquates Verbandsmaterial benötigen.

Spezielle Hinweise zu bestimmten Ichthyose-Formen finden sich in Kapitel 7 der Langversion der Leitlinie (online Supporting Information).

5.3 Psychosoziale und emotionale Unterstützung

Die Diagnose Ichthyose bedeutet für die Eltern den Verlust der Idee eines gesunden Kindes und ist eine extreme emotionale Belastung, die durch das Angebot entsprechender Ansprechpartner, sowohl in der Klinik als auch später durch Sozialpädagogen, Psychologen, Psychotherapeuten und Familienhebammen, aufgefangen werden muss [18, 23].

Trauer und Schuldgefühle der Eltern müssen aufgearbeitet werden, damit eine emotionale Stabilität erreicht wird, die den Alltag mit einem unheilbar chronisch kranken Kind erleichtert, sowohl in Bezug auf die zeitintensive Pflege als auch auf den Umgang mit dem sozialen Umfeld.

Der Kontakt zur Selbsthilfe Ichthyose e. V. kann die betroffenen Familien bezüglich der psychosozialen und praktischen Probleme entscheidend entlasten. In der Patientenvereinigung finden sie geschulte Ansprechpartner – teilweise unterschiedlich spezialisiert – sowohl für die Pflege als auch für das tägliche Leben mit all seinen speziellen Facetten bei Ichthyose.

5.4 Physiotherapie, Ergotherapie und Rehabilitationsmaßnahmen

Entsprechend dem Lebensalter der Betroffenen und insbesondere bei Kindern stellt sich bei Ichthyose häufig die Indikation zu einer regelmäßigen Physiotherapie, ggf. zusätzlichen oder einzelnen Ergotherapie. Verengungen der Hautpartien über den Gelenken beeinflussen deren freie Funktion. Bei ausgeprägten nicht-syndromalen Ichthyosen (Harlekin-Ichthyose, lamelläre Ichthyose, epidermolytische Ichthyose u. a.) muss Kontrakturen vorgebeugt werden; bei syndromalen Ichthyosen wie dem Sjögren-Larsson-Syndrom können physiotherapeutische Interventionen den Befund verbessern.

In diesem Zusammenhang und vom allgemeingesundheitlichen Aspekt her empfehlen wir bei Ichthyose Rehabilitationsmaßnahmen an spezialisierten Rehabilitationskliniken, die auch die Möglichkeit zu einer Balneotherapie anbieten. Den Betroffenen sollten Reha-Zentren bewilligt werden, an denen entsprechende Erfahrung mit der Ichthyose existiert und wo sich eher die Möglichkeit ergibt, auch andere Betroffene mit der seltenen Erkrankung anzutreffen (psychosoziale und emotionale Unterstützung).

5.5 Balneotherapie

Es liegen seitens der Betroffenen (Selbsthilfe Ichthyose e. V.) und der betreuenden Ärzte (z. B. aus Reha-Zentren) große Erfahrungen vor, die die Effektivität der Balneotherapie im Alltag belegen. Leider fehlt es zur Balneotherapie bei Ichthyose an methodisch hochwertigen Studien [21, 24].

Die Befürchtung, dass der Säureschutz- und Fettmantel der Haut durch häufiges Baden "überstrapaziert" werden könnte, ist in der Ichthyose-Therapie nicht relevant. Ganz im Gegenteil ist eine intensive Badetherapie bei schwerer Ichthyose sehr hilfreich. Regelmäßiges, bis zu mehrfach tägliches Baden reinigt die Haut, entfernt Salbenreste und lockert Schuppen. Gleichzeitig wird die Haut hydratisiert. Parallel hierzu werden die Verhornungen aufgeweicht, um sie im nächsten Schritt leichter mechanisch entfernen zu können. Beim Baden in purem Wasser (ggf. mit handelsüblichem Schaumbad) werden die Funktionen Reinigung, Hydratisierung und Aufweichen der Keratosen zumeist ausreichend erfüllt. Bei lamellärer Ichthyose haben pH-neutrale Badezusätze allerdings kaum Effekt (s. Kapitel 5.5.3; keratolytische Badezusätze). Als ergänzende direkte Vorbehandlung zum Wannenbad ist ein kurzzeitiger Aufenthalt (5-15 Minuten) in einem temperaturregulierten Dampfbad oder einer Dampfdusche zur intensiven Hydratisierung und Aufweichung der Verhornung zu empfehlen [17, 18]. Zu berücksichtigen ist die Überhitzungsneigung durch die meist verminderte Fähigkeit zu schwitzen (daher Vorteil einer kühleren Dampfsauna) [17, 21].

5.5.1 Blande Badezusätze

Beispiele pflegender Badezusätze sind Öle (die allerdings eines zusätzlichen Emulgators bedürfen), spreitende Öle und eine Vielzahl weniger geläufiger "Geheimtipps" wie Kleiecreme, Zuckerrübensirup/Rübenkraut, Molke etc. Die Indikation der unterschiedlichen Badezusätze orientiert sich am jeweilig im Vordergrund stehenden Bedürfnis nach Rückfettung oder Keratolyse [17]. Öle besitzen selbst keinen keratolytischen Effekt, bringen dagegen einen vermehrten Reinigungsaufwand der Badewanne und Sturzgefahr mit sich. Sie können nach dem Baden auch direkt auf dem Integument appliziert werden, wobei der Effekt nicht länger anhält, wenn anschließend mit dem Handtuch abgetrocknet wird.

5.5.2 Salz

Das Baden in mit Kochsalz oder mit Salz aus dem Toten Meer angereichertem Badewasser fördert die Hydratisierung und Keratolyse. Bei erythrodermischen Ichthyosen, Comèl-Netherton-Syndrom und Ichthyosen mit erosiven Arealen können allerdings brennende Missempfindungen hervorgerufen werden, die dieser Therapieoption entgegenstehen. Bei den meisten anderen Ichthyoseformen sistiert das Brennen nach kurzer Eingewöhnung, und ein langsames Steigern der Salzkonzentration von 1 % auf bis zu 8 % ist problemlos möglich. Aufgrund der Korrosion der sanitären Leitungen bei Verwendung höherer Salzkonzentrationen ist diese Therapie zumeist stationären Einrichtungen oder dermatologischen Arztpraxen vorbehalten [17]. Bei Kindern sollte die Salzkonzentration 3–4 % nicht übersteigen.

5.5.3 Keratolytische Badezusätze

Zur Unterstützung der Abschuppung haben sich folgende Badezusätze als hilfreich erwiesen: Natriumhydrogencarbonat (Natriumbicarbonicum pulvis, in Apothekenqualität oder in Form von Backpulver vom Bäckereigroßhandel erhältlich), Weizenstärke (Amylum Tritici), Reisstärke (Amylum Oryzae) und Maisstärke (Amylum Maydis).

Die alkalische Eigenschaft von Natriumhydrogencarbonat bewirkt wegen der pH-Erhöhung eine Aufweichung und Lösung der Keratose – vermutlich durch die verstärkte Aktivität der Serinproteasen. Bei Erwachsenen sind ca. 6 g Natriumbikarbonat pro Liter Badewasser, d. h. ca. 3–4 Handvoll (~ 400 g) Natriumbikarbonat pro Badewanne notwendig, um die Keratolyse ausreichend zu unterstützen. Wir empfehlen diese Therapie in der Regel frühestens ab dem ersten Lebensjahr, bei Kleinkindern empfehlen wir eine Halbierung der Konzentration auf ca. 3 g pro Liter. Vereinfachend kann statt Natriumhydrogencarbonat auch handelsübliches Backpulver verwendet werden [17, 18, 25].

5.6 Mechanische Keratolyse

Nach ausreichender Aufweichung der Keratosen in der Badewanne (meist nach 10–20 Minuten) oder direkt nach Vorbehandlung im Dampfbad kann die mechanische Entfernung der Verhornung mit diversen Hilfsmitteln mit sanftem Druck erfolgen – unter wiederholter Nachfeuchtung der Haut im Badewasser. Mechanische Hilfsmittel sind auf dem allgemeinen Markt verfügbar. Bewährte Produkte sind Bimssteine oder künstliche Steine, spezielle "Seidenlappen aus China, marokkanische bzw. türkische Waschhandschuhe" in unterschiedlichen Rauhigkeitsstufen. Für empfindliche Areale sind Mikrofasertücher in unterschiedlichen Qualitäten (erhältlich in Drogeriemärkten oder Supermärkten) hilfreich [18].

Die ergänzende mechanische Keratolyse ist der alleinigen Behandlung mit keratolytischen Externa überlegen und bedarf ausreichender Übung. Die Häufigkeit der Anwendung richtet sich nach dem Befund (1 x täglich bis 1 x wöchentlich). Der mittlere Zeitaufwand für eine Ganzkörpertherapie bei einem schwer betroffenen, bereits gut eingestellten Ichthyose-Patienten liegt bei 60–90 Minuten [17].

5.7 Externa

Nach Wasserkontakt und insbesondere direkt nach der Balneotherapie muss eine rückfettende Lokaltherapie erfolgen, um die durch das Bad erfolgte Hydratisierung zu erhalten. Zusätzliche keratolytische Inhaltsstoffe der Salben wirken ergänzend zur mechanischen Keratolyse und können einer weiteren Rhagadenbildung entgegenwirken. Externa sollten nicht nur nach jedem (Dusch-)Bad angewendet werden. Bei ausgeprägten Ichthyosen empfiehlt sich grundsätzlich mindestens ein- bis zweimal täglich ein Eincremen des gesamten Integuments. Bei Bedarf müssen mehrfach täglich einzelne Stellen nachbehandelt werden. Bezüglich handelsüblicher Fertigpräparate kann auf Erfahrungen bei Kindern mit Neurodermitis zurückgegriffen werden, wobei Kinder mit Ichthyose in der Regel eher eine fettigere Grundlage/Komposition benötigen.

Bei Säuglingen und Kleinkindern sollte aufgrund der erhöhten Resorption und stärkeren Irritabilität [26] auf wirkstofffreie Externa zurückgegriffen werden. Bei ihnen liegt die Frequenz des Eincremens bei 6- bis 8-mal täglich [17, 21].

5.7.1 Harnstoff/Urea

Harnstoff wurde 1968 von dem schwedischen Arzt Swanbeck in die Therapie der Ichthyose eingeführt [27]. Es gibt zu Harnstoff bei Ichthyose eine erhebliche klinische Erfahrung sowohl in Behandlungszentren als auch bei europäischen und amerikanischen Selbsthilfegruppen. Allerdings gibt es nur eine einzige randomisierte kontrollierte Studie, in der die Überlegenheit einer 10%igen Urea-Lotion im Vergleich zum Vehikel bei Ichthyose gezeigt wurde [28].

Harnstoff reduziert die Epidermisproliferation, wirkt Barriere-regenerierend, antimikrobiell und entschuppend, glättet die Haut und fördert die Penetration anderer Wirkstoffe grundlagenabhängig. Harnstoffhaltige (5–10%ig) Magistralrezepturen und Spezialitäten verbessern die Wasserbindungskapazität der Haut und wirken keratolytisch mit geringem irritativen Potenzial. Harnstoff kann mit anderen Wirkstoffen kombiniert werden wie beispielsweise Natriumchlorid, Milchsäure oder Vitamin-A-Säure. Gut keratolytisch wirksam bei gleichzeitiger Reduktion des irritativen Potenzials ist die Kombination von 5 % Harnstoff mit 5 % Glycerin. Die hydratisierende und protektive Wirkung ist durch eine Erhöhung der Harnstoffkonzentration über 5 % nicht zu verbessern. Hingegen bedarf eine stärkere Keratolyse höherer Konzentrationen [29].

Bei Kindern sollte Harnstoff frühestens zu Beginn des 2. Lebensjahrs verwendet werden. Bei entzündlichen, erythematösen, exfoliativen Ichthyosen führen häufig auch geringe Konzentrationen von Harnstoff zu brennenden Missempfindungen. Da in diesen Fällen die Keratolyse weniger im Vordergrund steht, kann auf weniger irritative, hydratisierende Wirkstoffe wie Glycerin oder Dexpanthenol zurückgegriffen werden.

Häufig kann vom klinischen Bild der Ichthyose nicht auf eine sichere Verträglichkeit von Harnstoff geschlossen werden, so dass auch in dieser Hinsicht eine individuell verträgliche Therapie gestaltet werden muss.

5.7.2 Glycerin

Glycerin fördert die Korneozytenabschilferung und beschleunigt den Desmosomenabbau durch Verminderung von Desmoglein 1 [30]. Es ist rezeptierbar in allen O/W-und amphiphilen Grundlagen und sinnvoll in 5–10%igen Zubereitungen (s. Kapitel 5.7.1). Folgende offizinellen bzw. Neue-Rezeptur-Formularium (NRF)-Grundlagen enthalten bereits 4,25 % Glycerin und können als Rezepturgrundlagen dienen: nichtionische hydrophile Creme SR (NRF S.26) und lipophile Cremegrundlage (NRF 11.204) [29].

Als alleiniger Wirkstoff ist Glycerin besonders bei Ichthyosis vulgaris hilfreich, wie sich in einer doppelblinden, randomisierten Studie gezeigt hat, mit einem Ansprechen von fast 70 % aller Patienten [31], in geringerem Maße auch bei XRI (44 %) und kongenitalen Ichthyosen (43 %) [32].

5.7.3 Natriumchlorid

Natriumchlorid (NaCl) ist ein Moisturizer, da es hygroskopisch ist. NaCl wirkt in Konzentrationen von 5–10 % keratolytisch, ideal in hydrophilen Grundlagen. In Magistralrezepturen liegt NaCl oftmals in kristallinen Strukturen von nicht optimaler Qualität vor, weswegen sie nicht gerne verwendet werden [1, 2].

5.7.4 Milchsäure

Milchsäure (Acidum lacticum) ist ein Moisturizer und stärker hygroskopisch als Glycerin und Harnstoff. Sie reduziert Keratosen gut verträglich in Konzentrationen von 5 % in amphiphilen Cremegrundlagen. Höhere Konzentrationen wirken stärker irritativ und sind weniger empfehlenswert [1, 2]. Die Verträglichkeit hängt in Magistralrezepturen in hohem Maße von der Natrium-Laktat-Pufferung der Milchsäure ab [21]. Theoretisch besteht bei extremer Barrierestörung die Gefahr einer metabolischen Azidose, deshalb sollte Milchsäure nicht bei Neugeborenen eingesetzt werden.

5.7.5 Polyethylenglykol (Macrogol 400)

Polyethylenglykol (PEG), speziell Macrogol 400, ist ein O/W-Emulgator, wirkt hygroskopisch und kann die Hornschicht nach erfolgter Penetration hydratisieren. PEG (Charge 400) wirkt hydratisierend ohne irritatives Potenzial und imitiert damit eine milde keratolytische Wirksamkeit. Es kann in 20–30%iger Konzentration in amphiphilen Grundlagen verwendet werden [1, 29]. Diskutiert wird eine mögliche Änderung der Osmolarität des Blutes aufgrund perkutaner PEG-Resorption. Bislang ist unklar, ob deswegen im 1. und 2. Lebensjahr auf PEG verzichtet werden sollte [33, 34].

5.7.6 Lokale Retinoide

Lokale Retinoide (Tazaroten, Vitamin-A-Säure und Tretinoin) sind in 0,05–0,1% igen Spezialitäten und in Kombinations-Spezialitäten mit Harnstoff (zumeist Tretinoin 0,03 % mit Urea 12 %) verfügbar und in Magistralrezepturen frei rezeptierfähig. Lokale Retinoide sind sehr gut antikeratotisch wirksam, jedoch meist aufgrund des irritativen Potenzials nur für lokalisierte Verhornungsstörungen oder hartnäckige Areale wie Hände, Füße, Unterschenkel und über Gelenken geeignet. Bei großflächiger Langzeitbehandlung muss das teratogene Potenzial beachtet werden. Sicherheitshalber sollen nicht nur Schwangere, sondern alle Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere Kontrazeption nicht mit lokalen Retinoiden behandelt werden [1, 29].

5.7.7 Salizylsäure (Warnhinweis)

Salizylsäure vermindert die interzelluläre Kohäsion und damit die Dicke des Stratum corneum und wirkt proteolytisch. Salizylsäure penetriert die bei Ichthyose gestörte Hautbarriere (vor allem bei saurem pH-Wert), wird absorbiert und kann systemische Wirkungen entfalten. Salizylsäure hinterlässt ein bis zu 13 Tage nach der letzten Applikation bestehendes Depot in der Hornschicht. Bei gestörter Hautbarriere kommt es weniger zur Depotbildung, jedoch zu starker Resorption, so dass bei repetitiver Anwendung toxische Wirkspiegel messbar sind. Akute toxische Wirkungen bei Kindern wurden beobachtet. Bei Neugeborenen und Säuglingen, aber auch bei älteren Kindern, sind bereits bei Konzentrationen von "nur" 3 % Salizylsäure-Zusatz Todesfälle aufgrund einer metabolischen Azidose innerhalb von 72 Stunden bekannt geworden. Salizylsäure sollte daher als Wirkstoff bei der Ganzkörperbehandlung trotz seiner guten keratolytischen Eigenschaften auch bei Ichthyose nicht angewendet werden. Eine begrenzte lokalisierte Behandlung von Problemzonen bei älteren Patienten ist grundsätzlich möglich, wird aber von uns nicht empfohlen [1, 13, 17, 18, 29].

5.7.8 α-Hydroxycarbonsäuren (Fruchtsäuren)

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Anwendung α -Hydroxy-Säuren kann seitens unserer Gruppe aktuell (noch) nicht beurteilt werden. (Es bestehen bislang zu wenig eigene Erfahrungen.) Inzwischen liegen mehrere Erfahrungsberichte vor, die nahelegen, dass der Zusatz von α -Hydroxy-Säure bei Ichthyose einen erkennbaren additiven Effekt auf Cremes mit Urea pura ausübt (Effekt im Sinne eines milden Fruchtsäure-Peelings). Betroffene berichten, dass die Frequenz dieser Lokaltherapie nach anfangs häufigerer Anwendung gegenüber vorherigen Salben im Verlauf deutlich reduziert werden könne. Fruchtsäuren sind aufgrund ihrer chemischen

Eigenschaften (Oxidation bei Luftkontakt) als Zusatz für Magistralrezepturen schlecht geeignet. Betroffene können α -Hydroxy-Säuren-Cremes oder -Lotionen als Fertigprodukt erwerben, sie benützen hierfür zum Beispiel Präparate, die im Internet angeboten werden.

Der vermutete Benefit von α -Hydroxy-Säuren insbesondere bei lamellärer Ichthyose sollte im Rahmen methodisch hochwertiger klinischer Studien belegt werden. Bei entzündlichen Ichthyosen muss das hohe irritative Potenzial (aufgrund stark keratolytischer Effekte) bedacht werden, so dass nach jetzigem Erfahrungsstand hier vom Einsatz der α -Hydroxy Säuren abgeraten wird. Von einer Verwendung in den ersten Lebensjahren wird aufgrund fehlender Sicherheitsdaten abgeraten.

5.7.9 Vitamin E

Vitamin E 5 % ist als Zusatz in Cremes nur geeignet, wenn folgende Hinweise beachtet werden: Vitamin E ist insbesondere in wässriger Lösung photoinstabil, weswegen immer ein Antioxidans wie Butylhydroxytoluol 0,05 % oder α -Tocopherol 0,1 %, hinzugegeben werden sollte. Das pH-Optimum von Vitamin E liegt bei 4,5–5.

5.8 Externa an besonderen Lokalisationen

Bei der externen Therapie sind einige lokalisationsspezifische Besonderheiten zu berücksichtigen [17]: Am Kapillitium sind wasserlösliche Grundlagen wie Basiscreme DAC mit keratolytischen Zusätzen von 5–10 % Urea pura und/oder 5 % Acidum lacticum (Milchsäure) zu bevorzugen. Sehr hilfreich sind therapeutische Shampoos, zum Beispiel mit 5 % Urea pura. Diese sollten mindestens 5–10 Minuten auf der Kopfhaut verbleiben und sind in milden Fällen zur Keratolyse ausreichend.

Die Pflege der Gesichtshaut ist entscheidend für die Linderung eines bestehenden Ektropiums. Bei der Behandlung der empfindlichen Gesichtshaut/Augenlider sollte auf Glycerin-haltige, allenfalls niedrig dosierte Keratolytika (Urea pura bis maximal 3 %) in O/W-Grundlage zurückgegriffen werde, um Reizungen und Follikulitiden zu vermeiden. Sehr häufig ist eine rein rückfettende Pflege ohne Keratolytika möglich. Zusätze wie Panthenolum 5 % oder Vitamin E 5 % sind gut geeignet.

Jegliche Externatherapie kann durch okklusive Techniken (Folienverbände) intensiviert werden. An hartnäckigen Arealen, beispielweise bei dunklen, fest haftenden Keratosen am Hals und im Nacken bei XRI, bei lokalisierten Keratosen von Erythrokeratodermien oder über Gelenken bei ARCI/EI, sind Okklusivverbände sehr effektiv [17].

5.9 Systemische Therapie

Acitretin ist der einzige zugelassene Wirkstoff zur systemischen Behandlung von Ichthyosen. Es hemmt die Verhornung

und reguliert die zelluläre Differenzierung. Die Indikationsstellung erfordert die Beachtung der Fachinformationen und eine Abwägung von Nutzen und Nebenwirkung unter dem Aspekt, dass die genetische Grunderkrankung einer lebenslangen Therapie bedarf. Zu beachten sind neben den Kontraindikationen (*Teratogenität der Substanz bei Frauen*) die Compliance bezüglich der notwendigen Kontrollen (Laborkontrollen und bei Langzeitanwendung ggf. Röntgenkontrollen). Auch unter einer systemischen Therapie ist bei den meisten Ichthyosen meist weiterhin eine intensive, wenn auch vereinfachte Lokaltherapie notwendig [22].

Die Steigerung der Fähigkeit zu Schwitzen kann ein entscheidendes Argument für den Einsatz von Acitretin sein [35]. Im Allgemeinen sind systemische Retinoide eher für nichtentzündliche Ichthyoseformen geeignet. Gut einsetzbar sind sie demnach bei lamellärer Ichthyose und XRI, allerdings auch bei superfizieller epidermolytischer Ichthyose oder bei *KRT10*-assoziierter epidermolytischer Ichthyose (Vorsicht in Bezug auf vermehrte Blaseninduktion). Mit Einschränkungen eignet sich eine Acitretin-Therapie bei Netherton-Syndrom (erhöhte Neigung zur Dermatitis).

Die Dosis des Medikamentes kann zu Beginn schrittweise gesteigert werden. Langfristig wird eine niedrige Erhaltungsdosis angestrebt [22]. Zur Acitretin-Therapie der lamellären Ichthyose eignet sich bei Erwachsenen eine Dosierung bis maximal 1 mg/kg Körpergewicht (KG), bei superfizieller epidermolytischer Ichthyose oder bei KRT10-assoziierter epidermolytischer Ichthyose maximal 0,5 mg/kg KG. In der Regel wird aber für die Dauertherapie niedriger dosiert (lamelläre Ichthyose 0,5 mg/kg KG, epidermolytische Ichthyose mit Keratin-10-Mutation 0,2 mg/kg KG. Zu beachten ist, dass es bei epidermolytischer Ichthyose mit KRT1-Mutation unter Retinoiden zu einer erheblichen Exazerbation kommen kann. Bei Säuglingen mit Harlekin-Ichthyose empfiehlt sich die Gabe von Acitretin in einer Dosierung von 0,5 mg/kg KG (max. 1 mg/kg KG) (s. Kapitel 7.5). Eine Acitretin-Langzeittherapie bei Kindern sollte vermieden werden.

6 Humangenetische Beratung

Nach Diagnosestellung sollte dem Ichthyose-Patienten und seinen Verwandten eine humangenetische Beratung empfohlen werden, um Fragen zur Vererbung und zum Wiederholungsrisiko ausführlich zu erklären [2, 17].

Bei nachgewiesenen Mutationen kann im Rahmen der Beratung bei schwerwiegenden Ichthyose-Formen die Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik, zum Beispiel durch Chorionzottenbiopsie (10.–12. Schwangerschaftswoche [SSW]) oder Amniozentese (ab 14. SSW) angesprochen werden. Grundsätzlich besteht zukünftig in ausgewählten Fällen auch die Möglichkeit einer Präimplantationsdiagnostik. Dies

muss aber mit dem diagnostischen Labor und weiteren involvierten Zentren abgesprochen werden.

Wohnortnahe Beratungsstellen können über den Berufsverband für Humangenetik in Erfahrung gebracht werden: http://www.bvdh.de/index.php.

Anmerkung zum Verfahren der Leitlinie

Methodik, Interessenkonflikte und Gültigkeit siehe Langfassung der Leitlinie online oder unter AWMF. Es handelt sich um eine Aktualisierung der Leitlinie von 17.04.2008. Textpassagen der vorherigen Fassung wurden teilweise unverändert übernommen.

Literatur

- Traupe H. The Ichthyoses. A Guide to Clinical Diagnosis, Genetic Counseling, and Therapy, Springer, Berlin, 1989.
- 2 Oji V, Tadini G, Akiyama M et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. J Am Acad Dermatol 2010; 63: 607–41.
- Oji V, Metze D, Traupe H. Mendelian Disorders of Cornifcation (MeDOC) In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T et al. (ed): Rook's Textbook of Dermatology. 9th edition. Blackwell Publishing Ltd. 2016: 65.1–65.75.
- 4 Fischer J. Autosomal recessive congenital ichthyosis. J Invest Dermatol 2009; 129: 1319–21.
- 5 Oji V, Traupe H. Ichthyoses: Differential diagnosis and molecular genetics. Eur | Dermatol 2006; 16: 349–59.
- 6 Anton-Lamprecht I. Diagnostic ultrastructural of non-neoplastic diseases. In: Schmuth M, Martinz V, Janecke AR et al.: Inherited ichthyoses/generalized Mendelian disorders of cornification. Eur J Hum Genet 2013; 21: 123–33.
- 7 Haußer I. Ultrastructural characterization of lamellar Ichthyosis: a tool for diagnostic standardization. (Lecture) First World Conference on Ichthyosis, Münster 2007.
- 8 Traupe H, Fischer J, Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses an update. J Dtsch Dermatol Ges 2014; 12: 109–21.
- 9 Schmuth M, Martinz V, Janecke AR et al. Inherited ichthyoses/ generalized Mendelian disorders of cornification. Eur J Hum Genet 2013; 21: 123–33.
- 10 Elias PM, Williams ML, Crumrine D, Schmuth M. Inherited disorders of corneocyte proteins. Curr Probl Dermatol 2010; 39: 98–131.
- 11 Elias PM, Williams ML, Feingold KR. Abnormal barrier function in the pathogenesis of ichthyosis: therapeutic implications for lipid metabolic disorders. Clin Dermatol 2012; 30(3): 311–22.
- Hernández-Martin A, Aranegui B, Martin-Santiago A, Garcia-Doval I. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. J Am Acad Dermatol 2013; 69: 544–9.
- Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. Am J Clin Dermatol 2009; 10: 351–64.

- 14 Ott H, Hütten M, Baron JM et al. Neonatal and infantile erythrodermas. J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6: 1070–85.
- Huang JT, Mallon K, Hamill S et al. Frequency of ear symptoms and hearing loss in ichthyosis: a pilot survey study. Pediatr Dermatol 2014; 31: 276–80.
- 16 Digiovanna JJ, Mauro T, Milstone LM et al. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. Dermatol Ther 2013; 26: 26–38.
- 17 Küster W. Ichthyosen: Vorschläge für eine verbesserte Therapie. Dt Ärztebl 2006; 103: A 1684–9.
- 18 Küster W (Überarbeitung Traupe H und Oji V). Handbuch für Eltern und Betreuer von Kindern mit Ichthyose. Hrsg.: Selbsthilfe Ichthyose e. V., 4. Auflage, Mittenwalde: Selbsthilfe Ichthyose e. V. 2015.
- 19 Oji V. Ichthyosen. In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC et al. (eds).: Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012.
- 20 Prado R, Ellis LZ, Gamble R et al. Collodion baby: an update with a focus on practical management. J Am Acad Dermatol 2012; 67: 1362–74.
- 21 Traupe H, Burgdorf WHC. Treatment of ichthyosis there is always something you can do! In memoriam: Wolfgang Küster. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 542–7.
- 22 Vahlquist A, Gånemo A, Virtanen M. Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies. Acta Derm Venereol 2008; 88: 4–14.
- 23 Eilers E, Stieler K, Thies C et al. [Harlequin ichthyosis medical and psychosocial challenges). Klin Padiatr 2010; 222: 86–9.
- 24 Traupe H. Ichthyosis keeps surprising us. Actas Dermosifiliogr 2013; 104: 267–9.
- 25 Milstone LM, Scaly skin and bath pH: rediscovering baking soda. I Am Acad Dermatol 2010: 62: 885–6.
- 26 Wolf G, Hoeger PH. Dermatologische Basistherapie mit hypoallergenen und noxenfreien Externa im Kindesalter. J Dtsch Dermatol Ges 2009; 7: 50–61.

- 27 Swanbeck G. A new treatment of ichthyosis and other hyperkeratotic conditions. Acta Derm Venereol 1968; 48: 123–7.
- 28 Küster W, Bohnsack K, Rippke F et al. Efficacy of urea therapy in children with Ichthyosis. A multicenter randomized, place-bo-controlled, double-blind, semilateral study. Dermatology 1998; 196: 217–22.
- 29 Gloor M. Moisturizer und andere die Hornschicht beeinflussende Wirkstoffe. Keratolytische bzw. proteolytische Wirkstoffe und Grundlagenbestandteile. In: Gloor M, Thoma K, Fluhr J: Dermatologische Externatherapie unter besonderer Berücksichtigung der Magistralrezeptur. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000: 105–32, 153–74.
- 30 Rawlings A, Harding C, Watkinson A et al. The effect of glycerol and humidity on desmosome degradation in stratum corneum. Arch Dermatol Res 1995; 287(5): 457–64.
- 31 Blanchet-Bardon C, Parmentier L, Pibourdin JM, Dupuy P.
 Etude comparative randomisée, en simple insu, évaluant
 l'efficacité et la tolérance de Dexeryl* crème dans le traitement
 symptomatique des ichthyoses. Nouvel Dermatol 19; 2000:
 664–8.
- 32 Blanchet-Bardon C, Tadini G, Machado Matos M, Delarue A. Association of glycerol and paraffin in the treatment of ichthyosis in children: an international, multicentric, randomized, controlled, double-blind study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 1014–9.
- Jakasa I, Verberk MM, Esposito M et al. Altered penetration of polyethylene glycols into uninvolved skin of atopic dermatitis patients. J Invest Dermatol 2007; 127: 129–34.
- 34 Fligner CL, Jack R, Twiggs GA, Raisys VA. Hyperosmolality induced by propylene glycol. A complication of silver sulfadiazine therapy. JAMA 1985; 253: 1606–9.
- 35 Haenssle HA, Finkenrath A, Hausser I et al. Effective treatment of severe thermodysregulation by oral retinoids in a patient with recessive congenital lamellar ichthyosis. Clin Exp Dermatol 2008; 33: 578–81.