

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

■ Direktor: Prof. Dr. Alexander Kapp

Tel.: 0511/532-7654 • E-Mail: derma@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/dermatologie.html

■ Keywords: Dermatologie, Allergologie, Dermatoonkologie, Immundermatologie, Hautkrankheiten, Hauttumore, Histamin

Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie liegt in der Untersuchung von entzündlichen Hautkrankheiten, von allergischen Erkrankungen und von Tumorerkrankungen der Haut. Dieses spiegelt sich wider sowohl in der Bearbeitung von grundlagenorientierten Forschungsprojekten, die zum größeren Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert werden, als auch in einer Reihe von klinischen Projekten mit unterschiedlicher Förderung. Insbesondere Ekzemkrankheiten wie die atopische Dermatitis oder das allergische Kontaktekzem, aber auch die Urtikaria, Psoriasis, bullöse Autoimmundermatosen sowie zum Vergleich auch respiratorische allergische Erkrankungen werden in diesen Untersuchungen angesprochen. Im April 2008 wurde in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie die Forschungsabteilung „Immundermatologie und experimentelle Allergologie“ gegründet, in der weitere Forschungsprojekte schwerpunktmäßig bearbeitet werden. Der Schwerpunkt Hauttumoren wird durch die Gründung des Hauttumorzentrums Hannover (HTZH) im Jahr 2005 dokumentiert. Im Rahmen des HTZH werden sowohl klinische als auch grundlagenwissenschaftliche Studien bei Hauttumoren durchgeführt mit Focus auf das maligne Melanom und auf Hauttumoren bei Organtransplantation.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Prospektive, randomisierte Multizenter-Studie zu Effekten einer ambulanten Schulung bei Erwachsenen mit Neurodermitis

Bei der Neurodermitis handelt es sich um eine auch im Erwachsenenalter häufige, chronische, auf erbliche Veranlagung und verschiedene Auslösefaktoren zurückzuführende Krankheit. Bei einer Prävalenz von 10 bis 15% an Neurodermitis erkrankten Kindern und 1,5 bis 3% erkrankten Erwachsenen in Deutschland muss mit insgesamt ca. 3 Millionen Betroffenen gerechnet werden. Ein breites Spektrum medizinischer Maßnahmen bietet zwar keine nachhaltige Heilung, kann aber deutlich zur Linderung der Symptome beitragen. Dennoch ist die ambulante Versorgungssituation dieser Patienten aktuell noch unzureichend. Tatsächlich zeigt sich eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Erkrankung.

Ziel des in Hannover koordinierten Forschungsvorhabens war die Evaluation und Prüfung der Evidenz einer ambulanten Schulung von erwachsenen Patienten mit Neurodermitis nach manualisiertem Konzept. Im Rahmen einer nationalen, prospektiven, multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie (Wartekontrollgruppen-Design) wurden die Effekte einer Schulung für diese Patientengruppe standardisiert erhoben. Das Schulungsprogramm und dessen Inhalte wurden in zwei interdisziplinär besetzten Konsensuskonferenzen durch die Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung für Erwachsene (ARNE), orientiert an dem etablierten Konzept der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung (AGNES) e. V. für Eltern an Neurodermitis erkrankter Kinder (0-7 Jahre), Kinder (8-12) und Jugendliche (13-18) und dem Schulungskonzept der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP), erarbeitet und manualisiert. Die ARNE setzt sich aus Experten auf folgenden Gebieten zusammen: Dermatologie, Psychotherapeutische Medizin, Psychologie, Pädagogik, Medizinische Soziologie, Ernährung, Versorgungsforschung und Medizinökonomie. Das im Rahmen dieses Forschungsprojektes entwickelte und evaluierte Schulungsprogramm umfasst die Themenschwerpunkte „Dermatologie“, „Psychologie“ und „Ernährung“.

Als Einschlusskriterium für die Studie war eine mittelschwere bis schwere Neurodermitis definiert. Patienten mit einer schweren Persönlichkeitsstörung sowie Psychose wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenso waren Ausschlusskriterien dieser Studie die Teilnahme an vorherigen Neurodermitis-Schulungsprogrammen, die ausschließliche Manifestation eines atopischen Handekzems und eine schwere Begleiterkrankung, wenn sie für die Betroffene / den Betroffenen aufgrund ihrer / seiner eigenen Einschätzung hinsichtlich der Beeinträchtigung der Lebensqualität im Vordergrund stand. Nach erfolgter Einwilligung und Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten durch ein unabhängiges Zentrum entweder in die Schulungsgruppe oder in eine Wartekontrollgruppe randomisiert. Den Patienten der Wartekontrollgruppe wurde nach Abschluss sämtlicher Erhebungen im Rahmen der Studie (d. h., nach Abschluss der 1-Jahreskatamnese, s. u.) eine Schulungsteilnahme angeboten.

In bundesweit 15 Studienzentren wurden die in die Schulungsgruppe randomisierten Patienten ambulant in Kleingruppen durch ein interdisziplinäres Schulungsteam (Dermatologen/innen, Ernährungsfachkräfte, Psychologen/innen bzw. Pädagogen/innen oder Ärzte/innen für psychotherapeutische Medizin) zu krankheitsrelevanten Themen geschult. Lerntheoretische Überlegungen bevorzugten das Modell des verteilten Lernens. Die Schulung umfasste daher 12x60 Minuten.

Neben der Wissensvermittlung zu Krankheitsthemen wie Ätiologie der Neurodermitis, Pathophysiologie und Triggerfaktoren umfasste das Schulungsprogramm zu mehr als 40% psychologische Inhalte mit verhaltenstherapeutischen Elementen. Thema und Inhalt der entsprechenden Schulungseinheiten waren u. a. Übungen zur Reduktion von Juckreiz, Strategien zur Stressbewältigung, praktisches strukturiertes Problemlösen und Verhaltenstrainings zur Selbstsicherheit und Kommunikation. Weiterhin wurde interaktiv handlungsrelevantes Wissen zur Ernährung und Diagnostik, zur Vielfalt an leitliniengerechten Behandlungsoptionen und schließlich auch zu sozialmedizinischen Aspekten erarbeitet und vermittelt.

Durch die Teilnahme an der Schulung sollten einerseits eine Verringerung der mit der Erkrankung verbundenen negativen Kognitionen, eine Förderung der adäquaten Bewältigung somatischer und psychosozialer Aspekte der Neurodermitis durch den Aufbau von Selbstmanagementfertigkeiten ("Patient Empowerment") und die frühzeitigere Betonung positiver eigener und sozialer Ressourcen erreicht werden. Außerdem sollte eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Steigerung der Therapiemotivation - im Sinne der Umsetzung von Behandlungserfordernissen - erreicht werden. Andererseits hatte die Schulungsmaßnahme auch eine langfristige Besserung der Hauterkrankung zum Ziel und damit eine Reduktion von stationären Maßnahmen und der Inanspruchnahme ineffektiver und ungesicherter Therapiemaßnahmen sowie eine Verminderung von (psychosozialen) Folgekosten, wie z. B. Folgekosten von falscher Berufswahl.

Vor und ein Jahr nach der Schulung (gleiche Messzeitpunkte für die Schulungs- und Wartekontrollgruppe) wurden Erhebungsinstrumente (u. a. zu Juckreizkognitionen, Krankheitsbewältigung, zur Krankheitssschwere, Lebensqualität) in Form von Frage- und Untersuchungsbögen eingesetzt. Hierbei wurden möglichst international und national bereits validierte Verfahren eingesetzt.

Im Folgenden werden die primären Studienziele sowie die hierfür gewählten, relevanten Erhebungsinstrumente im Detail erläutert.

1. „Die Schulungsmaßnahme führt zu einer stärkeren, statistisch signifikanten Verbesserung der katastrophisierenden Juckreiz-Kognitionen (Coping) bei der Schulungsgruppe gegenüber der Wartekontrollgruppe.“
Die Dokumentation der Juckreiz-Kognitionen vor im Verlauf und nach der Schulung erfolgte anhand des „Juckreiz-Kognitions-Fragebogens“ („JKF“), welcher juckreiztypische Kognitionen erfasst.
2. „Die Schulungsmaßnahme führt zu einer stärkeren, statistisch signifikanten Verringerung der sozialen Ängste bei der Schulungsgruppe gegenüber der Wartekontrollgruppe.“
Zur Erfassung sozialer Ängste wurde das hautspezifische und validierte Copinginstrument „Marburger Hautfragebogen“ eingesetzt.

3. „Die Schulungsmaßnahme führt zu einer stärkeren, statistisch signifikanten Verbesserung der subjektiv wahrgenommenen Symptome bei der Schulungsgruppe gegenüber der Wartekontrollgruppe.“

Zur Erhebung des Effekts der Schulung auf die Lebensqualität wird allen voran der Fragebogen „Skinindex-29“ (u. a. Skala „Burden by symptoms“) eingesetzt, welcher auch in der deutschen Fassung für Patienten mit Neurodermitis validiert wurde und insbesondere auf die subjektiven Krankheitssymptome fokussiert.

4. „Die Schulungsmaßnahme führt zu einer stärkeren, statistisch signifikanten Verbesserung des ärztlicherseits erfassten Schweregrades bei der Schulungsgruppe gegenüber der Wartekontrollgruppe.“

Das Studienziel der Verbesserung des Hautzustandes wurde anhand des Messinstruments „Scoring of atopic dermatitis“ („SCORAD index“) gemessen.

Neben einer Reihe an sekundären Zielparametern war u. a. die subjektive Krankheitsschwere als sekundärer Endpunkt definiert. Anhand des „Patient-oriented SCORAD“ („PO-SCORAD“) erfolgte die subjektive Beurteilung der Krankheitsschwere durch die Patienten.

Die statistische Datenauswertung erfolgte mittels „Intention-to-treat“-Analyse.

Insgesamt wurden bundesweit 315 Patienten randomisiert. Ein Jahr nach der Schulung ließ sich hinsichtlich der primären Endpunkte in der Schulungsgruppe (n=168) im Vergleich zur Wartekontrollgruppe (n=147) eine signifikant stärkere Verbesserung sowohl des Coping hinsichtlich Juckreiz (P<0.001) (Abbildung 1A) als auch eine (nicht-signifikante) Verminderung sozialer Ängste beobachten (Abbildung 1B).

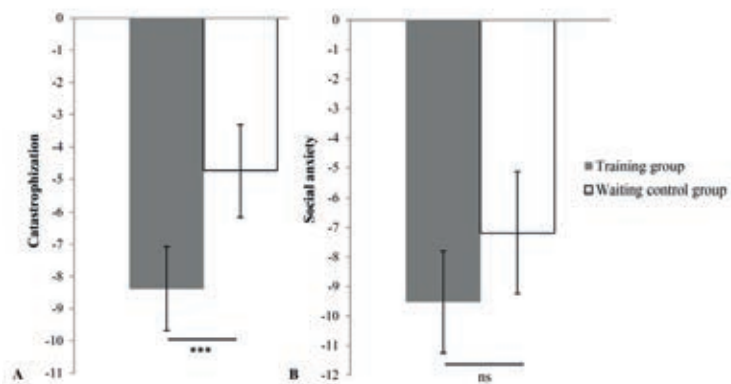


Abb. 1: A. Verminderung der katastrophisierenden Juckreiz-Kognitionen [Juckreiz-Kognitions-Fragebogen]. ***P>.001 (95% CI)
B. Reduktion „sozialer Ängste“ [Marburger Hautfragebogen], ns (95% CI).

Darüber hinaus konnte durch die Schulungsmaßnahme ein Jahr nach der Schulung eine signifikant stärkere Verbesserung der Lebensqualität in der Schulungsgruppe erreicht werden (P<0.001) (Abbildung 2).

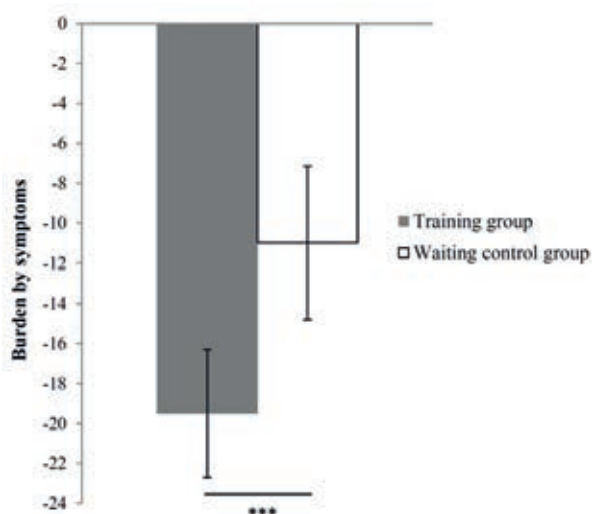


Abb. 2: Verminderung der subjektiven Krankheitsbelastung [Skindex-29 Fragebogen]. *** $P < .001$ (95% CI)

Trotz der Chronizität der Erkrankung war in der Schulungsgruppe sowohl ärztlicherseits ($P < 0.001$) (Abbildung 3 A, B) als auch durch die Patienten selbst (Abbildung 3C) eine signifikant stärkere Verbesserung des Hautzustandes festzustellen als in der Wartekontrollgruppe.

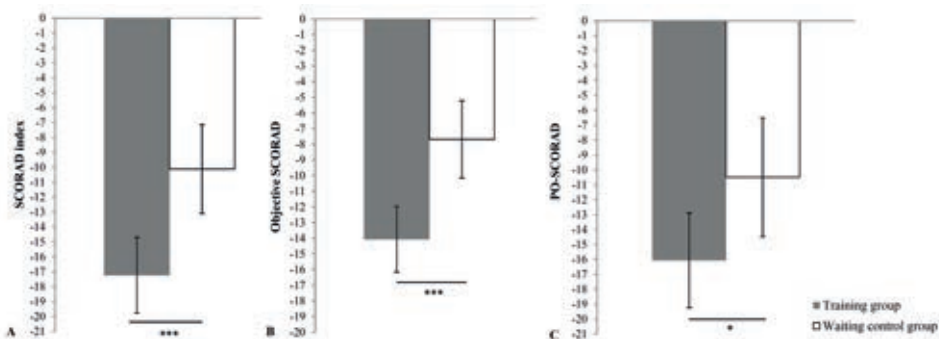


Abb. 3: Reduktion der Krankheitsschwere: A, B. Ergebnisse des ärztlicherseits erfassten Schweregrades [SCORAD Index und objektiver SCORAD]. C. Beurteilung der Krankheitsschwere durch die Patienten [Patient-oriented SCORAD]. * $P < .05$ und *** $P < .001$

In dieser ersten randomisierten, kontrollierten Multizenterstudie zur Schulung erwachsener Patienten mit Neurodermitis konnten somit signifikante, nachhaltig positive Effekte einer „Kurzzeit-Intervention“ in Form einer interdisziplinären Schulung auf psychosoziale Faktoren, die Lebensqualität und auch auf die Schwere der Neurodermitis erzielt werden. Ein relevantes Ziel des ARNE-Schulungsprogramms war das „Empowerment“ der Erkrankten. In Anbetracht der positiven Effekte auf psychologische und Lebensqualitätsparameter, aber insbesondere auch auf den Hautzustand, besteht die Hypothese, dass durch die interdisziplinäre Schulung unter Berücksichtigung aller relevanten Krankheitsaspekte, einschließlich der Kenntnis von Behandlungsstrategien, deren Wirkweise sowie Nebenwirkungsprofil, eine höhere Adhärenz hinsichtlich evidenzbasierter Therapiemethoden erreicht werden konnte.

Ausgehend von diesen Forschungsergebnissen soll zukünftig ein bundesweites Netzwerk aus ambulanten Schulungszentren zur wohnortnahen Versorgung erwachsener Patienten mit Neurodermitis implementiert werden.

Diese Arbeit wurde am 5.1.2017 akzeptiert für eine internationale Veröffentlichung im Journal of Allergy and Clinical Immunology.

■ Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der MHH; Kooperationspartner: Gieler, Uwe (Prof. Dr. med.), Kupfer, Jörg (PD Dr. med.), Justus Liebig Universität Gießen; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Wirtschaft.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Die Beeinflussung der epidermalen Barrierefunktion und Immunreaktionen in der Haut durch Histamin

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Gu434/6-1 und Wirtschaft

Autoreaktive T-Lymphozyten bei atopischer Dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); beteiligte Wissenschaftler: Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.); Heratizadeh, Annice (Dr. med.), Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.), Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Valenta, Rudolf (Prof. Dr.), Medizinische Universität, Wien, Österreich; Kwok, William (PhD), Benaroya Research Institute, Seattle, USA; Förderung: DFG WE1289/8-2 (Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6)

Effektorfunktionen von eosinophilen und basophilen Granulozyten und anti-Fc epsilon R1alpha Autoantikörpern beim bullösen Pemphigoid

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG RA 1026/2-1 (Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 8)

Role of histamine H4 receptor in chronic allergic dermatitis and pruritus

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A Phase II, Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease (IMMUNED)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Neoadjuvant treatment with the combination of vemurafenib and cobimetinib (GDC-0973) in limited metastasis of malignant melanoma (AJCC stage IIIC/IV) and integrated biomarker study: a single armed phase II EADO trial - NEO-VC

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group (EORTC protocol 1325-MG)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A randomized, double-blinded, regimen-controlled, phase II, multicenter study to assess the efficacy and safety of two different vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas (MIKIE Studie)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Tumorvakzinierung mit MAGE-A3 bei Patienten mit inoperablen Haut- und / oder Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

PREDICT-Studie

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

BRIM 3-Studie: Randomisierte, unverblindete, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie bei zuvor unbehandelten Patienten mit Melanom im Stadium IIIc, nicht resezierbar, oder Stadium IV mit V600E-BRAF-Mutation, die mit RO5185426 oder Dacarbazin behandelt werden.

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Patienten nach kompletter Entfernung von Fernmetastasen Metastasengewebe wird analysiert auf Tumorantigen PRAME

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

BREAK 3 Studie: A phase III randomized, open-label study comparing GSK 2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (stage III) or metastatic (stage IV) melanoma

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A single arm, open-label, phase II, multicentre study, to assess the safety of vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BCC)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Randomisierte doppelblinde Phase-II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit zwei verschiedener Dosierungen von LDE225 bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BOLT Studie)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit Ipilimumab, verabreicht in Dosen von 3mg/kg versus 10 mg/kg bei Patienten mit vorbehandeltem oder unbehandeltem inoperablen, metastasiertem Melanom (Ipilimumab CA 184-169)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III zum Vergleich der Kombination des BRAF-Hemmers Dabrafenib und des MEK-Hemmers Trametinib mit Dabrafenib und Placebo als First-Line-Therapie bei Patienten mit nicht resezierbarem (Stadium IIIC) oder metastasiertem (Stadium IV) Hautmelanom mit BRAF-V600E/K-Mutation. (MEK 115306 Combi D)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

IMAGE (nicht-interventionelle Studie)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Randomisierte, unverblindete Studie der Phase III zum Vergleich der Kombination des BRAF-Hemmers Dabrafenib und des MEK-Hemmers Trametinib mit dem BRAF-Hemmer Vemurafenib bei Patienten mit nicht resezierbarem (Stadium IIIC) oder metastasiertem (Stadium IV) Hautmelanom mit BRAF-V600E/K-Mutation (MEK116513 Combi V)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, Dabrafenib (GSK 211836) in Kombination mit Trametinib (GSK 1120212) im Vergleich zu Placebo. Eine adjuvante Behandlung von positiven Hochrisiko-BRAF-V600 Mutation des Melanoms nach einer chirurgischen Resektion. (Combi AD BRF 115532)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

An Open-label Randomized Phase III Trial of BMS 936558 versus Investigators Choice in Advanced (unresectable or Metastatic) Melanoma Patients progressing post anti CTLA-4 therapy. (BMS-936558 CA209-037)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Eine placebokontrollierte, doppelblinde Studie der Phase III zu Vemurafenib plus GDC-0973 bei bisher unbehandelten Patienten mit inoperablen, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BRAF-V600-Mutationen-positiven Melanom

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Keynote 2: Randomisierte Phase-II-Studie zu MK-3475 im Vergleich zu einer Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

The NEMO trial (NRAS melanoma and MEK inhibitor): A randomized Phase III, open-label, multicenter, two-arm study comparing the efficacy of MEK162 versus dacarbazine in patients with advanced unresectable melanoma

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. (CheckMate 067: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 067) (CA209-067)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

COLUMBUS Studie: A Phase III randomized, 3-arm, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 and LGX818 monotherapy compared with vemurafenib in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma.

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

MELANIE (nicht-interventionelle Studie)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

GSK COMBI BRAIN: A Phase II, open-label, multicentre study of Dabrafenib plus Trametinib in subjects with BRAF mutation-positive melanoma that has metastasized to the brain

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

ADOREG Registerstudie

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-arm Trial to Evaluate the Correlation Between Objective Response Rate and Baseline Intratumoral CD8+ Cell Density in Subjects With Unresected Stage IIIB to IV/M1c Melanoma Treated with Talimogene Laherparepvec

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) for Subjects with Histologically Confirmed Stage III (unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody, CheckMate 172: CHECKpoint pathway and nivolumAb clinical Trial Evaluation 172 (CA 209-172)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease (IMMUNED)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Klin Struc Med Projektförderung

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: HBRS/MHH

NIELS Registerstudie

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

AD-MEC: A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of MSB0010718C in subjects with Merkel cell carcinoma

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Combi-R Studie

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A phase Ib/II, multicenter, open label, study of LEE011 in combination with MEK162 in adult patients with NRAS mutant melanoma

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Multizentrische, offene Studie der Phase 1b/3 mit Talimogene Laherparepvec in Kombination mit Pembrolizumab (MK-3475) zur Behandlung des nicht resezierten Melanoms im Stadium IIIB bis IVM1c (MASTERKEY-265)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) combined with Ipilimumab followed by Nivolumab monotherapy as first-line therapy of subjects with histologically confirmed Stage III (unresectable) or Stage IV Melanoma (Protokoll-Nr. CA209401)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma (Protocol-Code: ImmunoCobiVem_2015)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epcadostat or Placebo in Subjects with Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 / ECHO- 301) (Protocol-Code: INCB24360-301/MK3475-252/Keynote252)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A Phase III, open-label, randomized, controlled multi-center study of the efficacy of L191L2/L19TNF neoadjuvant intratumoral treatment followed by surgery versus surgery alone in clinical stage IIIB and IIIC melanoma patients (Protocol-Code: PH-L191L2TNF-02/15)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (Protocol-Code: R2810-ONC-1540)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf; Förderung: Wirtschaft

Funktioneller Einfluss von Omalizumab auf basophile Granulozyten

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.), Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Chronic urticaria non-interventional study to collect real life clinical data on the impact of therapy, the diagnosis and management of chronic urticaria in patients refractory to at least one course of H1-antihistamine therapy (AWARE)

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Aprepitant in histamine-refractory chronic Pruritus: a multicenter, randomized, Placebo-controlled, cross-over, phase II Trial (APREPRU)

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Luger, Thomas (Prof. Dr. Dr. h.c.), Klinik für Hautkrankheiten - Allgemeine Dermatologie u. Venerologie, Universitätsklinikum Münster; Förderung: Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Computergestützte Bildanalyse des "Lining up"-Phänomens von T-Lymphozyten in der Mycosis fungoides

■ Projektleitung: Schacht, Vivien (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Feuerhake, Friedrich (Prof. Dr. med.), Institut für Pathologie, MHH; Förderung: HBRS/MHH

Effects of the mTOR-inhibitor Sirolimus on human keratinocytes and squamous cell carcinomas

■ Projektleitung: Schaper, Katrin (Dr. med. vet.), Satzger, Imke (PD Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A multicenter, randomized, double-blind, placebo and active-controlled phase 2b dose-finding study of QGE031 as add-on therapy to investigate the efficacy and safety in patients with Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) (CQGE031C2201)

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

An open label, multicenter, extension study to evaluate the long-term safety of QGE031 240 mg s.c. given every 4 weeks for 52 weeks in Chronic Spontaneous Urticaria patients who completed study CQGE031C2201 (CQGE031C2201E1)

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Nationales Register Atopische Dermatitis im Erwachsenenalter (TREATeczema / TREATgermany)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Weidinger, Stefan (Prof. Dr. med.), Kiel; Schmitt, Jochen (Prof. Dr. med.), Dresden; Kooperationspartner: Schmitt, Jochen (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Wirtschaft

A multicenter extension trial of subcutaneously administered AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type Psoriasis (CAIN457A2211E1)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A multicenter Study with a randomized, double-blind, placebo-controlled induction dosing period followed by a randomized maintenance dosing period and a long-term extension period to evaluate the efficacy and safety of LY2439821 in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (11F-MC-RHAZ)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of LY2439821 to Etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque Psoriasis (11F-MC-RHBA)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Eine 52-wöchige, randomisierte Phase-II-Studie mit Parallelgruppen-Design und Kontrolle durch eine Vergleichssubstanz und Placebo zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von subkutan verabreichtem SCH 900222/MK-3222, gefolgt von einer optionalen Langzeitverträglichkeitsstudie zur Prüfung der Sicherheit bei Teilnehmern mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Psoriasis vulgaris (MK-3222)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Exploratory study on kinetics of pruritus intensity and lesional remission in psoriasis patients treated with subcutaneous Secukinumab (300 mg) during a 16 week run-in phase followed by a 16 week randomized withdrawal period in a double-blind, placebo controlled design (CAIN457ADE03)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous Secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis (CAIN457ADE06)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active- controlled study followed by a placebo-controlled maintenance period and open-label follow-up to evaluate the efficacy and safety of Certolizumab pegol in subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis (PS0003, DERMIRA)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Schindler, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Clinical Research Center (CRC) Hannover; Förderung: Wirtschaft

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie zur Bestimmung der Auswirkungen einer 8-wöchigen Behandlung mit oralem ZPL-3893787 (30 mg einmal täglich × 56 Tage) auf Pruritus bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis (ZPL389/101)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (R668-AD-1334 SOLO)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie von Dupilumab in verschiedenen Dosierungen zur Aufrechterhaltung des Behandlungserfolgs bei Patienten mit atopischer Dermatitis (R668-AD-1415 SOLO continue)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

An open-label study of Dupilumab in patients with atopic Dermatitis who participated in previous Dupilumab clinical Trials (OLE)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A phase 2b, randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of Tralokinumab in adult subjects with moderate-to-severe atopic Dermatitis (MedImmune)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A phase 2a, randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of MEDI9929 in adult subjects with moderate-to-severe atopic Dermatitis (MEDI9929)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Durchführung von In-vitro-Experimenten an der humanen Keratinozytenzelllinie HaCaT

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

In vitro Investigation on the functional effects of the H4 receptor blocker ZPL-389

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A 24-week multicenter, randomized, open-label, parallel-group study comparing the efficacy and safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with moderate-to-severe Plaque Psoriasis who are naive to systemic Treatment (RHBZ)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

An open-label, prospective, non-randomized, multicenter study to evaluate clear Skin effect on health related Quality of life outcomes at 16 and 52 weeks in patients with moderate to severe Plaque Psoriasis treated Secukinumab 300 mg s.c. with or without previous exposure to systemic therapy (PROSE)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Klinische Studie bei atopischer Dermatitis (NOCOMPOUND)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM); Förderung: Wirtschaft

Klinische Studie CNT07160ASH1001 bei atopischer Dermatitis (JAS-CNT0-Studie)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM); Förderung: Wirtschaft

Originalpublikationen

Bousquet J, Hellings P W, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann K C, Bewick M, Bindsev-Jensen C, Bosnic-Anticevitch S, Bucca C, Caimmi D P, Camargos P A, Canonica G W, Casale T, Chavannes N H, Cruz A A, De Carlo G, Dahl R, Demoly P, Devillier P, Fonseca J, Fokkens W J, Guldmond N A, Haahtela T, Illario M, Just J, Keil T, Klimek L, Kuna P, Larenas-Linnemann D, Morais-Almeida M, Mullol J, Murray R, Naclerio R, O'Hehir R E, Papadopoulos N G, Pawankar R, Potter P, Ryan D, Samolinski B, Schunemann H J, Sheikh A, Simons F E, Stellato C, Todo-Bom A, Tomazic P V, Valiulis A, Valovirta E, Ventura M T, Wickman M, Young I, Yorgancioglu A, Zuberbier T, Aberer W, Akdis C A, Akdis M, Annesi-Maesano I, Ankri J, Ansotegui I J, Anto J M, Arnauvelhe S, Asarnoj A, Arshad H, Avolio F, Baiardini I, Barbara C, Barbagallo M, Bateman E D, Beghe B, Bel E H, Bennoor K S, Benson M, Bialoszewski A Z,

Bieber T, Bjermer L, Blain H, Blasi F, Boner A L, Bonini M, Bonini S, Bosse I, Bouchard J, Boulet L P, Bourret R, Bousquet P J, Braidó F, Briggs A H, Brightling C E, Brozek J, Buhl R, Bunu C, Burte E, Bush A, Caballero-Fonseca F, Calderon M A, Camuzat T, Cardona V, Carreiro-Martins P, Carriazo A M, Carlsen K H, Carr W, Cepeda Sarabia A M, Cesari M, Chatzi L, Chiron R, Chivato T, Chkhartishvili E, Chuchalin A G, Chung K F, Ciprandi G, de Sousa J C, Cox L, Crooks G, Custovic A, Dahlen S E, Darsow U, Dedeu T, Deleanu D, Denburg J A, De Vries G, Didier A, Dinh-Xuan A T, Dokic D, Douagui H, Dray G, Dubakiene R, Durham S R, Du Toit G, Dykewicz M S, Eklund P, El-Gamal Y, Ellers E, Emuzyte R, Farrell J, Fink Wagner A, Fiocchi A, Fletcher M, Forastiere F, Gaga M, Gamkrelidze A, Gemiciglu B, Gereda J E, van Wick R G, Gonzalez Diaz S, Grisle I, Grouse L, Gutter Z, Guzman M A, Hellquist-Dahl B, Heinrich J,

- Horak F, Hourihane J O, Humbert M, Hyland M, Iaccarino G, Jares E J, Jeandel C, Johnston S L, Joos G, Jonquet O, Jung K S, Jutel M, Kaidashev I, Khaïtov M, Kalaycı O, Kalyoncu A F, Kardas P, Keith P K, Kerkhof M, Kerstjens H A, Khaltaev N, Kogevinas M, Kolek V, Koppelman G H, Kowalski M L, Kuitunen M, Kull I, Kvedariene V, Lambrecht B, Lau S, Laune D, Le L T, Lieberman P, Lipworth B, Li J, Lodrup Carlsen K C, Louis R, Lupinek C, MacNee W, Magar Y, Magnan A, Mahboub B, Maier D, Majer I, Malva J, Manning P, De Manuel Keenoy E, Marshall G D, Masjedi M R, Mathieu-Dupas E, Maurer M, Mavale-Manuel S, Melen E, Melo-Gomes E, Meltzer E O, Mercier J, Merk H, Miculinic N, Mihaltan F, Milenkovic B, Millot-Keurinck J, Mohammad Y, Momas I, Mosges R, Muraro A, Namazova-Baranova L, Nadif R, Neffen H, Nekam K, Nieto A, Niggemann B, Nogueira-Silva L, Nogues M, Nyembue T D, Ohta K, Okamoto Y, Okubo K, Olive-Elias M, Ouedraogo S, Paggiaro P, Pali-Scholl I, Palkonen S, Panzner P, Papi A, Park H S, Passalacqua G, Pedersen S, Pereira A M, Pfaar O, Picard R, Pigearias B, Pin I, Plavec D, Pohl W, Popov T A, Portejoie F, Postma D, Poulsen L K, Price D, Rabe K F, Raciborski F, Roberts G, Robalo-Cordeiro C, Rodenas F, Rodriguez-Manas L, Rolland C, Roman Rodriguez M, Romano A, Rosado-Pinto J, Rosario N, Rottem M, Sanchez-Borges M, Sastre-Dominguez J, Scadding G K, Scichilone N, Schmid-Grendelmeier P, Serrano E, Shields M, Siroux V, Sisul J C, Skrindo I, Smit H A, Sole D, Sooronbaev T, Spranger O, Stelmach R, Sterk P J, Strandberg T, Sunyer J, Thijs C, Triggiani M, Valenta R, Valero A, van Eerd M, van Ganse E, van Hague M, Vandenplas O, Varona L L, Vellas B, Vezzani G, Vazankari T, Viegi G, Vontetsianos T, Wagenmann M, Walker S, Wang D Y, Wahn U, Werfel T, Whalley B, Williams D M, Williams S, Wilson N, Wright J, Yawn B P, Yiallourous P K, Yusuf O M, Zaidi A, Zar H J, Zernotti M E, Zhang L, Zhong N, Zidarn M ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy* 2016;6:47
- DeTemple V, Satzger I, Walter A, Schaper K, Gutzmer R Effects of mammalian target of rapamycin inhibitors on cytokine production and differentiation in keratinocytes. *Exp Dermatol* 2016;25(10):775-782
- Duan S, Wanke K, Wawrzyniak P, Meng Y, Kast J I, Rückert B, Rebane A, Xian M, Bindslev-Jensen C, Broesby-Olsen S, Raap U, Werfel T, Akdis M, Zhang L, Akdis C A Platelet-activating factor decreases skin keratinocyte tight junction barrier integrity. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(6):1725-1728.e3
- Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis K D, Combe-male P, Herd R M, Kaatz M, Loquai C, Stratigos A J, Schulze H J, Plummer R, Gogov S, Pallaud C, Yi T, Mone M, Chang A L, Cornélis F, Kudchadkar R, Trefzer U, Lear J T, Sellami D, Migden M R The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(1):113-125.e5
- Eigentler T K, Gutzmer R, Hauschild A, Heinzerling L, Schadendorf D, Nashan D, Hölzle E, Kiecker F, Becker J, Sunderkötter C, Moll I, Richtig E, Pönitzsch I, Pehamberger H, Kaufmann R, Pföhler C, Vogt T, Berking C, Praxmarer M, Garbe C, Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Adjuvant treatment with pegylated interferon alpha-2a versus low-dose interferon alpha-2a in patients with high-risk melanoma: a randomized phase III DeCOG trial. *Ann Oncol* 2016;27(8):1625-1632
- Engmann J, Rüdric U, Behrens G, Papakonstantinou E, Gehring M, Kapp A, Raap U Increased Activity and Apoptosis of Eosinophils in Blister Fluids, Skin and Peripheral Blood of Patients with Bullous Pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 2016;DOI: 10.2340/00015555-2581
- Fölster-Holst R, Papakonstantinou E, Rüdric U, Buchner M, Pite H, Gehring M, Kapp A, Weidinger S, Raap U Childhood atopic dermatitis-Brain-derived neurotrophic factor correlates with serum eosinophil cationic protein and disease severity. *Allergy* 2016;71(7):1062-1065
- Frick M, Fischer J, Helbling A, Ruëff F, Wieczorek D, Ollert M, Pfützner W, Müller S, Huss-Marp J, Dorn B, Biedermann T, Lidholm J, Ruecker G, Bantleon F, Miede M, Spillner E, Jakob T Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(6):1663-1671.e9
- Gutzmer R, Christiansen H Reduziertes Rezidivrisiko im Bestrahlungsareal durch adjuvante Strahlentherapie bei lymphogen metastasierten malignen Melanomen mit hohem regionärem Rezidivrisiko. *Strahlenther Onkol* 2016;192(3):190-192
- Gutzmer R, Rivoltini L, Levchenko E, Testori A, Utikal J, Ascierto P A, Demidov L, Grob J J, Ridolfi R, Schadendorf D, Queirolo P, Santoro A, Loquai C, Dreno B, Hauschild A, Schultz E, Lesimple T P, Vanhoutte N, Salaun B, Gillet M, Jarnjak S, De Sousa Alves P M, Louahed J, Brichard V G, Lehmann F F Safety and immunogenicity of the PRAME cancer immunotherapeutic in metastatic melanoma: results of a phase I dose escalation study. *ESMO Open* 2016;1(4):e000068
- Hesse K, Satzger I, Schacht V, Köther B, Hillen U, Klode J, Schaper K, Gutzmer R Characterisation of Prognosis and Invasion of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma by Podoplanin and E-Cadherin Expression. *Dermatology* 2016;232(5):558-565
- Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger S M, Zimmer L, Ugurel S, Schmidgen M I, Gutzmer R, Utikal J S, Göppner D, Hassel J C, Meier F, Tietze J K, Thomas I, Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchberger M C, Eigentler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt A M, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling L M Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:190-209
- Kaehler K C, Blome C, Forschner A, Gutzmer R, Haalck T, Heinzerling L, Kornek T, Livingstone E, Loquai C, Maul L V, Lang B M, Schadendorf D, Stade B, Terheyden P, Utikal J, Wagner T, Hauschild A, Garbe C, Augustin M Preferences of German melanoma patients for interferon (IFN) alpha-2b toxicities (the DeCOG "GERMELATOX survey") versus melanoma recurrence to quantify patients' relative values for adjuvant therapy. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(46):e5375

Kleiner S, Braunstahl G J, Rüdlich U, Gehring M, Eiz-Vesper B, Luger T A, Steelant B, Seys S F, Kapp A, Böhm M, Hellings P W, Raap U Regulation of melanocortin 1 receptor in allergic rhinitis in vitro and in vivo. *Clin Exp Allergy* 2016;46(8):1066-1074

Mommert S, Kleiner S, Gehring M, Eiz-Vesper B, Stark H, Gutzmer R, Werfel T, Raap U Human basophil chemotaxis and activation are regulated via the histamine H4 receptor. *Allergy* 2016;71(9):1264-1273

Mommert S, Ratz L, Herwig K, Rost M, Gutzmer R, Werfel T Genetic variations within the promotor region of the human histamine H4 receptor gene in psoriasis patients. *Pharmacol Res* 2016;114:121-127

Papakonstantinou E, Prasse A, Schacht V, Kapp A, Raap U Pirfenidone-induced severe phototoxic reaction in a patient with idiopathic lung fibrosis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2016;30(8):1354-1356

Roesner LM, Heratizadeh A, Wieschowski S, Mittermann I, Valenta R, Eiz-Vesper B, Hennig C, Hansen G, Falk CS, Werfel T. alpha-NAC-Specific Autoreactive CD8+ T Cells in Atopic Dermatitis Are of an Effector Memory Type and Secrete IL-4 and IFN-gamma. *J Immunol* 2016;196(8):3245-3252

Roerdink E M, Flokstra-de Blok B M, Blok J L, Schuttelaar M L, Nigemann B, Werfel T, Van der Heide S, Kukler J, Kollen B J, Dubois A E Association of food allergy and atopic dermatitis exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116(4):334-338

Saiag P, Gutzmer R, Ascierto P A, Maio M, Grob J J, Murawa P, Dreno B, Ross M, Weber J, Hauschild A, Rutkowski P, Testori A, Levchenko E, Enk A, Misery L, Vanden Abeele C, Vojtek I, Peeters O, Brichard V G, Therasse P Prospective assessment of a gene signature potentially predictive of clinical benefit in metastatic melanoma patients following MAGE-A3 immunotherapeutic (PREDICT). *Ann Oncol* 2016;27(10):1947-1953

Sarett S M, Werfel T A, Chandra I, Jackson M A, Kavanaugh T E, Hattaway M E, Giorgio T D, Duvall C L Hydrophobic interactions between polymeric carrier and palmitic acid-conjugated siRNA improve PEGylated polyplex stability and enhance in vivo pharmacokinetics and tumor gene silencing. *Biomaterials* 2016;97:122-132

Schaper K, Rossbach K, Köther B, Stark H, Kietzmann M, Werfel T, Gutzmer R Stimulation of the histamine 4 receptor upregulates thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in human and murine keratinocytes. *Pharmacol Res* 2016;113(Pt A):209-215

Schmitt J, Abraham S, Trautmann F, Stephan V, Fölster-Holst R, Homey B, Bieber T, Novak N, Sticherling M, Augustin M, Kleinheinz A, Elsner P, Weidinger S, Werfel T Einsatz und Wirksamkeit von Systemtherapien bei Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis: Erste Ergebnisse des deutschen Neurodermitis-Registers TREATgermany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15(1):49-59

Ständer S, Raap U Pruritus : Quo vadis? *Hautarzt* 2016;67(8):594

Treudler R, Franke A, Schmiedeknecht A, Ballmer-Weber B, Worm

M, Werfel T, Jappe U, Biedermann T, Schmitt J, Brehler R, Kleinheinz A, Kleine-Tebbe J, Brüning H, Ruëff F, Ring J, Saloga J, Schäkel K, Holzhauser T, Vieths S, Simon J C BASALIT trial: double-blind placebo-controlled allergen immunotherapy with rBet v 1-FV in birch-related soya allergy. *Allergy* 2016;DOI: 10.1111/all.13112

Treudler R, Franke A, Schmiedeknecht A, Ballmer-Weber B K, Worm M, Werfel T, Jappe U, Biedermann T, Schmitt J, Brehler R, Kleinheinz A, Kleine-Tebbe J, Brüning H, Ruëff F, Ring J, Saloga J, Schäkel K, Holzhauser T, Vieths S, Simon J C Standardization of double blind placebo controlled food challenge with soy within a multicentre trial. *Clin Transl Allergy* 2016;6:39

Wedi B Weihnachten - aus allergologischer Sicht. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(25):1828-1834

Weide B, Martens A, Hassel J C, Berking C, Postow M A, Bisschop K, Simeone E, Mangana J, Schilling B, Di Giacomo A M, Brenner N, Kähler K, Heinzerling L, Gutzmer R, Bender A, Gebhardt C, Romano E, Meier F, Martus P, Maio M, Blank C, Schadendorf D, Dummer R, Ascierto P A, Hossers G, Garbe C, Wolchok J D Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res* 2016;22(22):5487-5496

Westphal G A, Rihs H P, Schaffranek A, Zeiler T, Werfel T, Heratizadeh A, Dickel H, Weishaar E, Bauer A, Schliemann S, Reich K, Breuer K, Schröder-Kraft C, Worm M, Molin S, Brans R, Schäkel K, Schwantes H, Pföhler C, Szliska C, Kreft B, Löffler H, Bünger J, Brüning T, Geier J, Schnuch A A variant of the CXCL11 gene may influence susceptibility to contact allergy, particularly in polysensitized patients. *Contact Dermatitis* 2016;75(5):303-307

Wieczorek D, Kapp A, Wedi B Omalizumab in Urticaria: One for all? *Allergologie* 2016;39(1):22-28

Zimmer L, Goldinger S M, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, Schmidgen M I, Gutzmer R, Utikal J S, Göppner D, Hassel J C, Meier F, Tietze J K, Forschner A, Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchner M C, Eigenthaler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt A M, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling L M Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:210-225

Übersichtsarbeiten

Bieber T, Akdis C, Lauener R, Traidl-Hoffmann C, Schmid-Grendelmeier P, Schäppi G, Allam J P, Apfelbacher C, Augustin M, Beck L, Biedermann T, Braun-Fahrlander C, Chew F T, Clavel T, Cramer R, Darsow U, Deleuran M, Dittlein D, Duchna H W, Eichenfeld L, Eyerich K, Frei R, Gelmetti C, Gieler U, Gilles S, Glatz M, Grando K, Green J, Gutermuth J, Guttman-Yassky E, Hanifin J, Hijnen D, Hoetzenecker W, Irvine A, Kalweit A, Katoh N, Knol E, Koren H, Mohrenschrager M, Munch D, Novak N, O'Mahony L, Paller A S, Rhyner C, Roduit C, Schiesser K, Schroder J, Simon D, Simon H U, Sokolowska M, Spuls P, Stalder J F, Straub D, Szalai Z, Taieb A, Takaoka R, Todd G, Todorova A, Vestergaard C, Werfel T, Wollenberg A, Ring J Global Allergy Forum and 3rd Davos Declaration 2015: Atopic dermatitis/Eczema: challenges and opportunities toward

- precision medicine. *Allergy* 2016;71(5):588-592
- Brehler R, Klimek L, Vogelberg C, Werfel T, Pfaar O, Hamelmann E Evidence vs. efficacy in allergen-specific immunotherapy: Considerations using the example of tradable products in Germany. *Allergo J Int* 2016;25:38-43
- Brunner P M, Silverberg J I, Guttman-Yassky E, Paller A S, Kabashima K, Amagai M, Luger T A, Deleuran M, Werfel T, Eyerich K, Stingl G, Councilors of the International Eczema Council. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *J Invest Dermatol* 2017;137(1):18-25
- Eigentler T K, Hassel J C, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, Kähler K C, Loquai C, Reinmuth N, Steins M, Zimmer L, Sendl A, Gutzmer R Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016;45:7-18
- Gutzmer R, Rauschenberg R, Meier F Systemtherapie des inoperabel metastasierten malignen Melanoms. *Hautarzt* 2016;67(7):529-535
- Heratizadeh A Atopic dermatitis: new evidence on the role of allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16(5):458-464
- Heratizadeh A, Werfel T Anti-inflammatory therapies in atopic dermatitis. *Allergy* 2016;71(12):1666-1675
- Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks A W, Calderon M, Canonica W, Cox L, Demoly P, Frew A J, O'Hehir R, Kleine-Tebbe J, Muraro A, Lack G, Larenas D, Levin M, Martin B L, Nelson H, Pawankar R, Pfaar O, van Ree R, Sampson H, Sublett J L, Sugita K, Du Toit G, Werfel T, Gerth van Wijk R, Zhang L, Akdis M, Akdis C A International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(2):358-368
- Kähler K C, Hassel J C, Heinzerling L, Loquai C, Mössner R, Ugurel S, Zimmer L, Gutzmer R, "Cutaneous Side Effects" Committee of the Work Group Dermatological Oncology (ADO). Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14(7):662-681
- Leiter U, Gutzmer R, Alter M, Ulrich C, Lonsdorf A S, Sachse M M, Hillen U Kutanes Plattenepithelkarzinom. *Hautarzt* 2016;67(11):857-866
- Mahler V, Häberle M, Becker D, Dickel H, Diepgen H L, Fartasch M, Hillen U, John S M, Krohn S, Lessmann H, Skudlik C, Weisshaar E, Werfel T, Geier J Auswirkung einer arbeitsbedingten Kontaktallergie gegen Sulfite bei der BK 5101. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2016;64(1):6-15
- Papakonstantinou E, Raap U Oral Cavity and Allergy: Meeting the Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Curr Oral Health Rep* 2016;3(4):347-355
- Raap U, Papakonstantinou E, Metz M, Lippert U, Schmelz M Aktuelles zur kutanen Neurobiologie von Pruritus. *Hautarzt* 2016;67(8):595-600
- Roesner L M, Werfel T, Heratizadeh A The adaptive immune system in atopic dermatitis and implications on therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(7):787-796
- Schaper K, Köther B, Hesse K, Satzger I, Gutzmer R The Pattern and Clinicopathological Correlates of PD-L1 Expression in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Br J Dermatol* 2016;DOI: 10.1111/bjd.14955
- Wedi B Dermatitis update: clinical manifestations, pathogenesis and current therapeutic approaches. *Allergo J Int* 2016;25(7):219-232
- Werfel T Nahrungsmittelallergie im Erwachsenenalter. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59(6):737-744
- Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Geier U, Heratizadeh A, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaefer M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M, Association of Scientific Medical Societies of Germany. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14(1):e1-75
- Werfel T, Allam J P, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, Hoetzenecker W, Knol E, Simon H U, Wollenberg A, Bieber T, Lauener R, Schmid-Grendelmeier P, Traidl-Hoffmann C, Akdis C A Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(2):336-349
- Wieczorek D, Kapp A, Wedi B Aktuelles von der Kontaktallergie - Übersicht und Bewertung. *Allergologie* 2016;39(10):453-466
- Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, Svensson A, Barbarot S, von Kobyletzki L, Taieb A, de Bruin-Weller M, Werfel T, Trzeciak M, Vestergard C, Ring J, Darsow U, European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(5):729-747

Buchbeiträge, Monografien

Wedi B Allergic Contact Dermatitis. In: Mahmoudi M [Hrsg.]: *Allergy and Asthma*. 2nd ed New York: Springer, 2016.

Wedi B Evidenzbasierte und neue Diagnostik sowie Therapie bei Urtikaria und Angioödem. In: Darsow U, Raap U [Hrsg.]: *Allergologie kompakt*. München-Deisenhofen: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, 2016. S. 257-270

Wedi B, Kapp A Urticaria and Angioedema. In: Mahmoudi M [Hrsg.]: *Allergy and Asthma: Practical Diagnosis and Management*. Springer Verlag: New York, 2016. S. 143-165

Werfel T Atopische Dermatitis. In: Darsow U, Raap U [Hrsg.]: *Allergologie kompakt*. München-Deisenhofen: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, 2016. S. 271-284

Abstracts

2016 wurden 15 Abstracts publiziert.

Promotionen

Degen, Annette (Dr. med.): Kutane Nebenwirkungen der kombinierten Therapie mit Sorafenib und pegyliertem Interferon alfa-2b bei metastasiertem Melanom - eine detaillierte Auswertung der Phase II - SoraPeg-Studie der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO).

Hesse, Kristina (Dr. med.): Immunhistochemische Untersuchungen zum Invasionsverhalten kutaner Plattenepithelkarzinome anhand der Markerproteine E-Cadherin und Podoplanin.

Ottmann, Karl Wolfgang (Dr. med.): Detection of mitotic figures in thin melanomas immunohistochemistry does not replace the careful search for mitotic figures in hematoxylin-eosin stain.

Papakonstantinou, Eleni (Dr. med.): Untersuchungen zur Rolle von Brain-derived neurotrophic factor bei der atopischen Dermatitis im Kindesalter.

Stipendien

Papakonstantinou, Eleni (Dr. med.): „Michael Hornstein Memorial Scholarship“ der European Academy of Dermatology (EADV).

Papakonstantinou, Eleni (Dr. med.): Scholarship der European Academy of Allergy and Clinical Immunology für die Arbeit „Childhood atopic dermatitis - Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) correlates with serum ECP, pruritus and disease severity“.

Wohlert, Mareike: Studentenstipendium der European Histamine Research Society für die Arbeit „Modulation of antigen specific T cell proliferation by histamine receptors“.

Wissenschaftspreise

Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.): Posterpreis der European Society for Dermatological Research (ESDR) für die Arbeit "RNase 7 promotes TLR9 mediated sensing of self-DNA by human keratinocytes and activates an antiviral immune response".

Papakonstantinou, Eleni (Dr. med.): Posterpreis der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) für die Arbeit „Komorbiditäten bei Patienten mit bullösen Pemphigoid“; Preis der European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) für die beste Präsentation der Arbeit „Childhood atopic dermatitis - Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) correlates with serum ECP, pruritus and disease severity“.

Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.): Nachwuchsförderpreis der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), gestiftet von Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, für die Arbeit "Alpha-NAC-specific autoreactive CD8+ T cells in atopic dermatitis are of an effector-memory type and secrete IL-4 and IFN-gamma".

Schaper-Gerhardt, Katrin (Dr. med. vet.): Junior Member Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) für die Arbeit „Stimulation des Histamin-4-Rezeptors steigert die poly I:C induzierte TSLP Sekretion in

Keratinozyten“; Posterpreis der European Histamine Research Society (EHRS) für die Präsentation "Impact of histamine on type 2 immune response".

Sikora, Nikolai: Posterpreis der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) für die Arbeit „Risikofaktoren für das Auftreten von Hauttumoren nach Lungentransplantation“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und international Journale in der Dermatologie und Allergologie; Hauptschriftleiter der Zeitschrift DER HAUTARZT; Mitglied im Beirat der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).

Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.): Ombudsperson der MHH (seit 09-2013); wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und international Journale; Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): DFG-Fachkollegiat; Promotionsgutachter der MHH und anderer Hochschulen; Hauptschriftleiter der Zeitschrift Allergologie; Section-Editor J. Invest. Dermatol.; Section Editor Dermatology in Curr Opin Allergy Clin Immunol; Mitglied der Editorial Boards von DER HAUTARZT, JDDG, Allergo J, Allergy, Int Arch Allergy Clin Immunol.; Kooptiertes Mitglied im Vorstand (ExCom) der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI); Vorstandsmitglied der European Society of Dermatological Research (ESDR), Präsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Vorstandsmitglied der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG); Koordinator der S2k-Leitlinie "Atopische Dermatitis".

Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale, Habilitationsgutachter Universitätsklinikum Essen und Göttingen, Promotionsgutachter der Charité Berlin, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Krebshilfe; Stellv. Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO); Vorstandsmitglied des Onkologischen Arbeitskreises Hannover; Sprecher des Komitees „Nebenwirkungen von Tumortherapien“ der ADO; Arbeitsgruppenleiter der S3-Leitlinie „Malignes Melanom“; Arbeitsgruppenleiter der S3-Leitlinie "aktinische Keratose und kutanes Plattenepithelkarzinom", Mitarbeit an der S3-Leitlinie "Supportivtherapie" und an der S2-Leitlinie "Lippenkarzinom"; Zielesprecher Nationale Versorgungskonferenz Hautkrebs.

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und international Journale; Promotionsgutachterin der MHH und der Charite Berlin, Gutachter der Innovativen Medizinischen Forschung (IMF) am Universitätsklinikum Münster und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) sowie der Research Foundation Flanders Belgien (FWO). Mitglied der Task Force European Exam on Allergology and Clinical Immunology der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI); Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI).

Schacht, Vivien (PD Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für nationale und internationale Journale; Promotionsgutachterin

der MHH und der Universitätsklinik Freiburg; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Zeitschrift *Lymphologie*; Vorstandsmitglied und Leitlinienbeauftragte der Gesellschaft deutschsprachiger Lymphologen (GDL).

Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.): Ständiges Mitglied im Promotionsausschuss der Sektion II MHH (seit 2009); wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für nationale und internationale Journale; Fachgutachterin für Jubiläumsfond Österreichische Nationalbank; Fachgutachterin für Sparkling Science, Programm des österreichischen Bundesministeriums für Wissenschaft, Forschung und Wirtschaft; Mitglied des Editorial Board von *Case Reports in Medicine*; Associate Editor von *DER HAUTARZT*; Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift *Allergo J.* Mitglied des Advisory Boards der Zeitschrift *Allergologie*; Mitglied des Web Editorial Board der *World Allergy Organisation (WAO)*; Vertrauensdozentin der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF); Sprecherin der Sektion Dermatologie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Mitglied des erweiterten Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI); Leitlinienbeauftragte der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Leiterin

Subkommission Allergologie der Kommission Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

Heratizadeh, Annice (Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und international Journale; Landesqualitätsbeauftragte Niedersachsen der AGNES e.V., Vorstandsmitglied der AGNES e.V.

Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und international Journale.

Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.): Stellvertretendes Mitglied der Forschungskommission der MHH (seit 04-2016); Mitglied der Promotionskommission zum Dr. rer. nat. der MHH (seit 02-2016); Mitglied des Editorial Boards von *Frontiers in Immunology* (Review Editor); wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und international Journale.

Schaper-Gerhardt, Katrin (Dr. med. vet.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale.

Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale. Junior Member bei der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).

Forschungsabteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie

■ Leiter: Prof. Dr. Thomas Werfel

Tel.: 0511/532-5092 • E-Mail: werfel.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/immundermatologie.html

■ Keywords: Immundermatologie, Allergologie, Dermatitis, Psoriasis, Autoimmunität

Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Forschungsabteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie liegt in der Untersuchung von allergischen Erkrankungen mit Manifestationen an der Haut, von chronisch-entzündlichen Hautkrankheiten und von Autoimmunerkrankungen der Haut. In den Projekten der Forschungsabteilung stehen derzeit Untersuchungen zu Ekzemkrankheiten (atopische Dermatitis, allergisches Kontaktekzem) und zur Psoriasis im Mittelpunkt. Die Forschungsabteilung wurde im April 2008 innerhalb der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der MHH gegründet. Ihre laufenden Projekte sind naturgemäß thematisch mit der Klinik eng vernetzt, sowohl in Bezug auf die grundlagenorientierten Forschungsprojekte als auch in Bezug auf die klinisch-wissenschaftlichen Projekte. In diesem Forschungsbericht wird eine ausgewählte Thematik dargestellt und eine Auswahl von weiteren Projekten, die im Fokus der Forschungsabteilung stehen, aufgelistet. Um Redundanzen zu vermeiden, wird bei den weiteren Projekten und Publikationen auf den Bericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie verwiesen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Immunregulatorische Funktionen des antimikrobiellen Peptids RNase 7 auf humane plasmazytoide dendritische Zellen

Als antimikrobielle Peptide/Proteine (AMPs) bezeichnet man eine heterogene Gruppe von kleinen, meist stark kationischen Peptiden und Proteinen mit einem breiten antimikrobiellen Spektrum gegen Bakterien, Viren und Pilze, die hauptsächlich von Zellen an Grenzflächen wie Haut und Schleimhaut produziert werden. Bei Verwundung, Infektionen oder Entzündungen beobachtet man einen drastischen Anstieg der lokal produzierten Mengen von AMPs. Aufgrund ihrer Struktur werden von Säugetieren produzierte AMP in verschiedene Familien eingeteilt. Zu den wichtigsten durch humane Keratinozyten produzierte AMPs gehören die humanen β -Defensine 1-3 (hBD-1/-2/-3), die RNasen 5 und 7, das S100 Protein Psoriasin und das Cathelicidin LL-37. In den letzten Jahren stellte sich heraus, dass viele AMPs zusätzlich zu ihrer antimikrobiellen Aktivität auch eine immunregulatorische Funktion besitzen und so ein wichtiges Bindeglied zwischen der angeborenen und der adaptiven Immunabwehr darstellen. Wichtige Beispiele für immunregulatorische Funktionen von durch Keratinozyten produzierten AMPs sind die chemotaktische Wirkung auf unterschiedliche Leukozyten-Subpopulationen, der Einfluss auf die Zytokinproduktion von Lymphozyten, die Beeinflussung der Funktion von Granulozyten sowie wichtige Funktionen bei der Wundheilung. Neuere Studien weisen auf eine weitere, wichtige immunmodulatorische Funktion von AMPs hin: Hier konnte gezeigt werden, dass LL-37, hBD-2 und hBD-3 in der Lage sind, sowohl bakterielle als auch humane DNA zu binden, mit ihr Komplexe zu bilden und über die Aktivierung des Toll-like-Rezeptors 9 (TLR9) eine verstärkte Typ I Interferon Immunantwort humaner plasmazytoider dendritischer Zellen (pDCs) auszulösen.

Das AMP RNase 7 wird in der Haut konstitutiv exprimiert und im Stratum corneum akkumuliert. Die Expression der RNase 7 in Keratinozyten kann durch eine Vielzahl von äußeren Einflüssen induziert werden und ist in Hautläsionen

bei atopischer Dermatitis bzw. Psoriasis deutlich erhöht. Obwohl die RNase 7 zu den wichtigsten durch Keratinozyten produzierten AMPs gehört, wurden bisher keine immunregulatorischen Funktionen für RNase 7 beschrieben. Vor diesem Hintergrund war es Ziel des Projektes mögliche immunregulatorische Funktionen der RNase 7 zu identifizieren. Dabei wurde insbesondere der Einfluss von RNase 7 auf humane pDCs untersucht.

Komplexe aus RNase 7 und humaner DNA induzieren eine starke, TLR9 vermittelte Immunantwort in humanen pDCs

Wir konnten nachweisen, dass RNase 7 schon in niedrigen Konzentrationen humane DNA bindet (Abbildung 1 a). In Versuchen mit humanen pDCs zeigte sich, dass die Stimulation von pDCs mit RNase 7 allein und mit humaner DNA eine starke Produktion von IFN α induziert (Abbildung 1b). Die Induktion von IFN α durch eine alleinige RNase 7-Stimulation ist auf die Bindung freier DNA aus toten Zellen im Zellkultur Überstand zurückzuführen. Dies konnten wir durch einen Abbau freier DNA im Überstand durch DNase nachweisen (Abbildung 1 c). Die Vorinkubation der pDCs mit einem TLR9-Inhibitor (A151) zeigte, dass die Induktion der IFN α -Produktion über die Aktivierung von TLR9 vermittelt wird (Abbildung 1 d). Im Vergleich mit anderen AMPs (LL-37 / hBD2) oder dem als kationisches Kontrollpeptid eingesetztem C3a führte die Stimulation humaner pDCs mit RNase 7 zu einer deutlich stärkeren IFN α -Produktion (Abbildung 1 e).

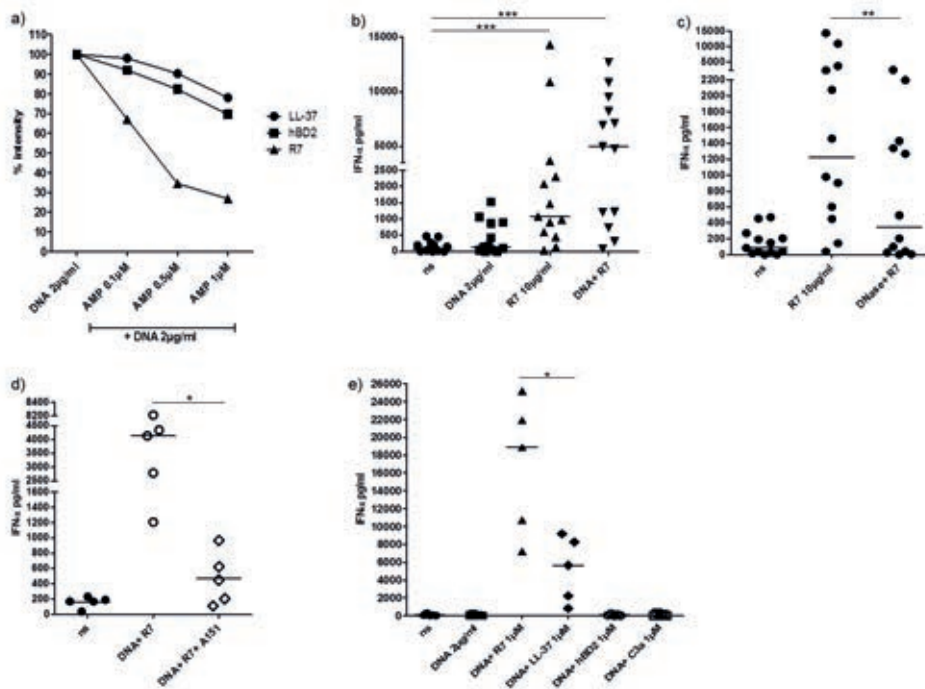


Abb. 1: a) RNase 7, hBD2 und LL-37 wurden in steigender Konzentration mit humaner DNA (2µg/ml) gemischt. Anschließend wurde der Farbstoff PicoGreen® dazu gegeben und die Fluoreszenz gemessen. PicoGreen® interkaliert in doppelsträngiger DNA, dies wird durch die Bindung der AMP verhindert b) Humane pDCs wurden mit RNase 7 (R7) und 2µg/ml humaner DNA für 24 Stunden stimuliert und die Produktion von IFN α im Überstand gemessen. Eine Vorinkubation mit DNase (10µl, 18U/µl) führte zu einer Reduktion der IFN α -Produktion. c) Die Blockade des TLR9 mit dem inhibitorischen TLR9-Liganden ODN A151 (1 µM) führte zu einer Reduktion der IFN α -Produktion. b) Humane pDCs wurden mit den AMPs R7, hBD2 und LL-37 oder mit C3a in Kombination mit humaner DNA für 24 Stunden stimuliert und die IFN α -Produktion im Überstand gemessen. Im Vergleich zeigt RNase 7 die stärkste IFN α -Induktion.

RNase 7 beschleunigt und verstärkt die TLR9-vermittelte Aktivierung humaner pDCs.

Um den Einfluss von RNase 7 auf die TLR9-vermittelte Aktivierung humaner pDCs genauer zu untersuchen, wurden pDCs mit FITC markierter CpG-DNA (synthetisch hergestellter TLR9-Ligand) stimuliert und die Aufnahme der CpG-DNA mittels FACS und Fluoreszenzmikroskopie untersucht. Nach nur kurzer Stimulation (5 min) konnte eine deutlich verstärkte Aufnahme der CpG-DNA in Anwesenheit von RNase 7 sowohl mikroskopisch (Abbildung 2 a) als auch im FACS (Abbildung 2 b) detektiert werden. Wurden die pDCs nach der Kurzzeit-Stimulation gewaschen und weiter kultiviert, konnte nach 24 Stunden auch eine deutlich erhöhte IFN α -Produktion bei einer Stimulation mit CpG-DNA und RNase 7 nachgewiesen werden (Abbildung 2c).

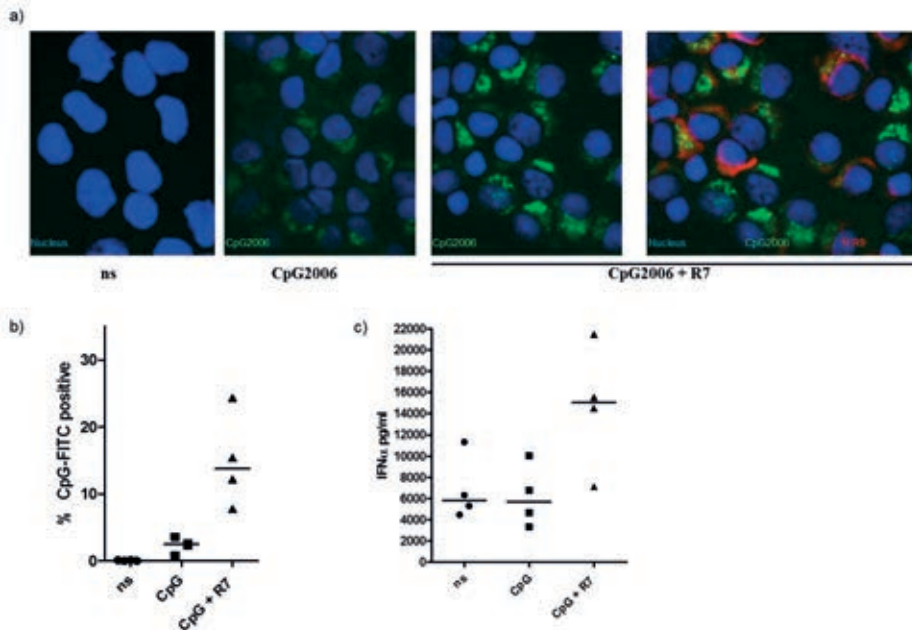


Abb. 2: Humane pDCs wurden mit 10 μ g/ml RNase 7 (R7) und CpG-DNA FITC für 5 Minuten inkubiert, gewaschen und die Aufnahme mikroskopisch (grün=CpG FITC, blau=Nuklei, DAPI) (a) oder im FACS (b) nachgewiesen. (c) Humane pDCs wurden mit 10 μ g/ml RNase 7 (R7) und CpG-DNA für 5 Minuten inkubiert, gewaschen und weitere 24 Stunden inkubiert. Die IFN α -Produktion wurde im Überstand gemessen.

Die über die Aktivierung von TLR9-vermittelte Produktion großer Mengen von Typ-I-Interferonen (insbesondere IFN α) durch pDCs spielen eine wichtige Rolle bei antiviralen Immunantworten. Ziel war es deshalb zu untersuchen, ob die durch RNase 7 und DNA induzierte IFN α -Produktion ausreicht, um eine antivirale Immunantwort zu induzieren. Dafür wurde, in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Sodeik (Institut für Virologie, MHH), die Infektion von Keratinozyten mit Herpes simplex-Viren (HSV-1) etabliert. Wir konnten zeigen, dass eine Vorstimulation von Keratinozyten mit Überständen von RNase 7-stimulierten pDCs eine Infektion mit HSV-1 deutlich verringert (Abbildung 3).

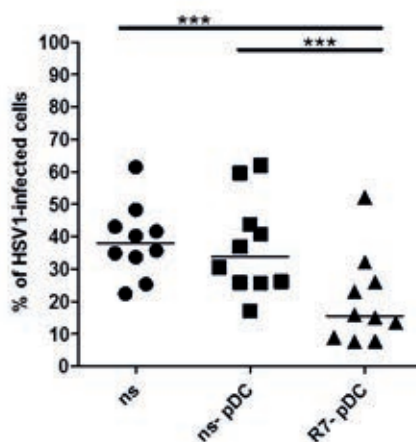


Abb. 3: Humane pDCs wurden mit 10µg/ml RNase 7 (R7) und 2µg/ml humaner DNA für 24 Stunden stimuliert und die Überstände gewonnen. Humane Keratinozyten wurden entweder mit pDC Medium (ns) oder mit den Überständen nicht-stimulierter pDCs (ns-pDC) oder mit Überständen RNase 7 und humaner DNA stimulierter pDCs (R7-pDC) für 48h stimuliert und anschließend mit HSV-1 mit einer Multiplicity of Infection (MOI) 10 für 6 Stunden infiziert. Für die Infektion wurde ein HSV-1 Virus genutzt, welches das Gen für das grün fluoreszierende Protein GFP trägt. Infizierte Zellen können daher durchflusszytometrisch durch die Expression von GFP detektiert werden.

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.), Wagenknecht, Sylvia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.), Buch, Anna (Dr. rer. nat.), Institut für Virologie, MHH; Harder, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel; Kleine, Michael (Dr. rer. nat.), PLANTON GmbH, Kiel; Förderung: BMBF (FKZ: 0315917B, PT-J), LOM

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Die Rolle von GATA3 in humanen primären Keratinozyten für die epidermale Barriere während chronisch entzündlicher Hauterkrankungen

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.); Förderung: Wirtschaft

Autoreaktive T-Lymphozyten bei atopischer Dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.); Heratizadeh, Annice (Dr. med.), Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.), Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Valenta, Rudolf (Prof. Dr.), Medizinische Universität, Wien, Österreich; Förderung: DFG WE1289/8-2 (Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6)

Schulungsprogramm zur besseren Versorgung von Erwachsenen mit atopischer Dermatitis (Neurodermitis) - Nationale prospektive randomisierte Multizenterstudie

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Kooperationspartner: Gieler, Uwe (Prof. Dr. med.), Kupfer, Jörg (PD Dr. med.), Justus-Liebig-Universität Gießen; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Wirtschaft

Rolle von Anaphylatoxinen bei entzündlichen Hautkrankheiten

■ Projektleitung: Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM

Einfluss von SOCS3 bei entzündlichen Hautkrankheiten

■ Projektleitung: Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM

T-Zell-vermittelte Reaktion gegen Allergene und mikrobielle Antigene bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM

Communities allied in Infection (COALITION), Teilprojekt 7: Host genetics and immunology of severe herpesvirus infections in atopic dermatitis

■ Projektleitung: Sprecher: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.), Teilprojektleiter: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Diverse Kliniken und Institute der MHH, Twincore Hannover, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, HZI, Braunschweig; Förderung: Niedersächsisches Vorab/MWK

Weitere Drittmittel-finanzierte klinische Projekte/Studien siehe Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie.

Originalpublikationen

Roesner LM, Heratizadeh A, Wieschowski S, Mittermann I, Valenta R, Eiz-Vesper B, Hennig C, Hansen G, Falk CS, Werfel T. alpha-NAC-Specific Autoreactive CD8+ T Cells in Atopic Dermatitis Are of an Effector Memory Type and Secrete IL-4 and IFN-gamma. J Immunol 2016;196(8):3245-3252

Abstracts

2016 wurden 5 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreis

Siehe Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

siehe Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie.