Begleiterkrankungen oder Folgeerkrankungen – das Phänomen der Komorbidität bei autoimmunbullösen Dermatosen

Michael Sticherling

Hautklinik, Deutsches Zentrum Immuntherapie, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Abstract aus Rania M, Petersen LV, Benros ME, et al.: Psychiatric comorbidity in individuals with bullous pemphigoid and all bullous disorders in the Danish national registers. BMC Psychiatry. 2020;20(1):411. Erratum in: BMC Psychiatry. 2020;20(1):432.

Keywords

Bullous pemphigoid · Bullous disorders · Mental health · Psychiatric disorders · Comorbidity

Abstract

Background: Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune blistering skin disease that takes a profound physical and mental toll on those affected. The aim of the study was to investigate the bidirectional association between BP and all bullous disorders (ABD) with a broad array of psychiatric disorders, exploring the influence of prescribed medications.

Methods: This nationwide, register-based cohort study encompassed 6,470,450 individuals born in Denmark and alive from 1994 to 2016. The hazard ratios (HRs) of a subsequent psychiatric disorder in patients with BP/ABD and the reverse exposure and outcome were evaluated.

Results: Several psychiatric disorders were associated with increased risk of subsequent BP (4.18-fold for intellectual disorders, 2.32-fold for substance use disorders, 2.01-fold for schizophrenia and personality disorders, 1.92–1.85–1.49-fold increased risk for organic disorders, neurotic and mood disorders), independent of psychiatric medications. The association between BP and subsequent psychiatric disorders was not significant after adjusting for BP medications, except for organic disorders (HR 1.27, CI 1.04–1.54). Similar results emerged with ABD.

Summary: Psychiatric disorders increase the risk of a subsequent diagnosis of BP/ABD independent of medications, whereas medications used for the treatment of BP/ABD appear to account for the subsequent onset of psychiatric disorders. Clinically, an integrated approach attending to both dermatological and psychiatric symptoms is recommended, and dermatologists should remain vigilant for early symptoms of psychiatric disorders to decrease mental health comorbidity.

© 2020 The Author(s)

Transfer in die Praxis

Hintergrund

In den letzten Jahren sind zahlreiche Krankheitsassoziationen oder Begleiterkrankungen bei autoimmunbullösen Dermatosen – in der Regel kasuistisch oder in kleineren Fallreihen – beschrieben worden, die zum Teil eher selten und dann fraglich bedeutsam sind, zum Teil aber auch die Betreuung der Betroffenen maßgeblich beeinflussen. So konnten mehrfach Korrelationen zwischen bullösem Pemphigoid (BP) und neurologischen Erkrankungen wie dementiellen Syndromen, Parkinson'scher Erkrankung und Schlaganfall beschrieben werden, die ebenso heterogen wie im pathogenetischen Zusammenhang unklar sind. Ein Zusammenhang zu den alterskorrelierten neurologischen Erkrankungen ist naheliegend, jedoch fraglich ursächlich. Die hier vorgestellte Arbeit untersucht diese Assoziation vor dem Hintergrund einer sehr hohen Patientenzahl eines nationalen Registers.

Studienergebnisse

Rania et al. haben die psychiatrische Komorbidität bei Patienten mit BP und anderen bullösen Hauterkrankungen mithilfe des dänischen Nationalregisters untersucht. Darin sind 6 470 000 Menschen erfasst, die in Dänemark geboren wurden und dort von 1994 bis 2016 lebten. Verschiedene psychiatrische Erkrankungen zeigen ein erhöhtes Risiko für ein folgendes BP (4,2-fach für Intelligenzdefekte, 2,32-fach für Medikamentenmissbrauch sowie 1,92-, 1,85- und 1,49-fach für organisch-psychiatrische, neurotische oder Gemütererkrankungen) – jeweils unabhängig von der psychiatrischen Medikation. Die Assoziation zwischen BP und folgender psychiatrischer Erkrankung war nach Justierung für BP-Medikation außer für organische Erkrankungen (HR 1,27) nicht signifikant. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für die Gesamtgruppe der blasenbildenden Erkrankungen.

Kommentar

Die Kohorte von Sania et al. umfasst eine beeindruckend große Zahl von Patienten, die jedoch nur aufgrund ihrer Krankendaten erfasst wurden und für die viele klinische und epidemiologische Daten fehlen. Ähnlich wie in den skandinavischen Ländern werden in den USA und Israel umfangreich medizinische Daten von Patienten asserviert und stehen dann auch für eine wissenschaftliche Auswertung zur Verfügung, was in Deutschland angesichts der hiesigen Datenschutzbestimmungen nur sehr eingeschränkt möglich ist. In den letzten Jahren sind daher aus den genannten Ländern – und nicht nur für das BP – umfangreiche Untersuchungen zu verschiedenen epidemiologischen und klinischen Parametern veröffentlicht worden, die trotz aller landestypischen Besonderheiten (z.B. Abhängigkeit von Hautfarbe bzw. Ethnizität und Versicherungsstatus) auch allgemeine Hinweise für die Erkrankungen geben.

Psychiatrische Erkrankungen erhöhen damit das Risiko für die Entwicklung eines BP oder anderer bullöser Hauterkrankungen unabhängig von der Medikation, während umgekehrt das BP und andere bullöse Dermatosen die zukünftige Entwicklung einer psychia-

trischen Erkrankung nur bedingt beeinflussen. Die pathogenetischen Zusammenhänge bleiben jedoch letztlich unklar, wenn auch jüngere Untersuchungen mögliche kreuzreagierende Antigene in Haut und Hirn wie das BP-Antigen 1 (BP230) nachgewiesen haben. Interessant sind beschriebene Zusammenhänge zur Bettlägerigkeit und zur Einnahme bestimmter Medikamente, die dementsprechend in der Versorgung älterer Patienten beachtet werden sollten. Korrelationen wurden in der Vergangenheit insbesondere zur Alzheimer-Erkrankung und Demenz beschrieben, die aber unabhängig von einem möglichen pathogenetischen Zusammenhang in der für das BP typischen Altersgruppe ebenfalls häufig ist. Möglicherweise werden im Rahmen von neurologischen Entzündungs- oder Schädigungsvorgängen Autoantigene freigesetzt, die danach immunologische Abwehrmechanismen in Gang setzen. Immunserologisch sind bisher jedoch die beiden Gruppen von BP mit und ohne neurologische Beschwerden nicht voneinander unterscheidbar, folglich ist die Diagnostik aktuell auch nicht verbesserbar bzw. hilfreich. Das erhöhte Auftreten von immunmedierten Erkrankungen beispielsweise bei der multiplen Sklerose wird neben genetischen Faktoren und gemeinsamen Zielantigenen durch ähnliche Risiko- oder Auslösefaktoren, möglicherweise aber auch durch eine bessere und engere klinische Überwachung der betroffenen Patienten verursacht. Ebenso sind Therapie-induzierte Auslöser denkbar.

Letztlich sind die bisher beschriebenen «neurologischen Erkrankungen» pathogenetisch und klinisch sehr heterogen und reichen von der Parkinson-Erkrankung über Depressionen bis hin zu dementiellen Erkrankungen. Insbesondere letztere wurden in den entsprechenden Publikationen meist nicht sauber differenziert. Auch sind viele der beschriebenen neurologischen Erkrankungen im Alter ohnehin häufiger, sodass das gemeinsame Auftreten eher nur als assoziativ gewertet werden kann, der unmittelbare pathogenetische Zusammenhang aber vielfach bis heute unklar oder fraglich ist. Dies gilt auch für andere, einem höheren Patientenalter entsprechende Begleiterkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen und letztlich auch Malignome.

Andererseits müssen bestehende Begleiterkrankungen (Komorbidität) und sich daraus ergebende Medikamente (Komedikation), egal in welchen Zusammenhang sie zu dem BP oder anderen blasenbildenden Erkrankungen stehen, in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden, da die verschiedenen Immunsuppressiva und -modulatoren in unterschiedlichem Ausmaß zu störenden oder gefährlichen Interaktionen führen können. Hier ist insbesondere der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden zu beachten, die bei den meist älteren Menschen zu einer erhöhten Mortalität führen können, die neben kardiovaskulären Ereignissen insbesondere durch Infektionen verursacht wird.

Fazit für die Praxis

Die Diskussion zum Zusammenhang von BP und neurologischen Erkrankungen geht weiter, die aktuellen Daten scheinen tatsäch-

lich eine Beziehung zu zeigen. Unklar sind aber immer noch die direkte pathogenetische Verbindung wie auch die zeitliche Reihenfolge, das Bestehen von klinischen Untergruppen sowie mögliche prophylaktische oder therapeutische Folgen. Für den klinischen Alltag bedeutet dies aber, bei Patienten mit blasenbildenden Erkrankungen, insbesondere BP-Patienten, an neurologische Erkrankungen und umgekehrt bei neurologischen Patienten an ein BP zu denken und insbesondere einen (prämonitorischen) Pruritus oder Ekzeme entsprechend differentialdiagnostisch abzuklären.

Disclosure Statement

MS war Berater und/oder erhielt Vortragshonorare und/oder erhielt Zuwendungen und/oder nahm an klinischen Studien mit den folgenden Unternehmen teil: AbbVie, Almirall, Amgen, BMS, Celgene, Lilly, Galderma, GSK, Janssen-Cilag, LEO Pharma, MSD, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sandoz, Sanofi, UCB Pharma.

Korrespondenz an:
Prof. Dr. Michael Sticherling, michael.sticherling@uk-erlangen.de