

COVID 19 und Auswirkungen auf dermatologische und allergologische Erkrankungen

Timo Buhl, Stefan Beissert, Evelyn Gaffal, Matthias Goebeler, Michael Hertl, Cornelia Mauch, Kristian Reich, Enno Schmidt, Michael P. Schön, Michael Sticherling, Cord Sunderkötter, Claudia Traidl-Hoffmann, Thomas Werfel, Dagmar Wilsman Theis, Margitta Worm

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Buhl, Timo, Stefan Beissert, Evelyn Gaffal, Matthias Goebeler, Michael Hertl, Cornelia Mauch, Kristian Reich, et al. 2020. "COVID 19 und Auswirkungen auf dermatologische und allergologische Erkrankungen." *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 18 (8): 815–25. https://doi.org/10.1111/ddg.14195_g.



Considerations
for Pso and PsA
telemedicine
in the time of
COVID-19, and its
impact for clinicians
and patients

CONFRONTING CHALLENGES FOR THE **PEACE** WITHIN

Discover groundbreaking insights from leading
experts, with videos, articles and more >

Eingereicht: 10.6.2020
Angenommen: 18.6.2020
Interessenkonflikt
Keiner.

DOI: 10.1111/ddg.14195_g
English online version on Wiley Online Library

COVID-19 und Auswirkungen auf dermatologische und allergologische Erkrankungen

COVID-19 and implications for dermatological and allergological diseases

Timo Buhl^{1,2}, Stefan Beissert³, Evelyn Gaffal⁴, Matthias Goebeler⁵, Michael Hertl⁶, Cornelia Mauch⁷, Kristian Reich⁸, Enno Schmidt^{9,10}, Michael P. Schön^{1,2}, Michael Sticherling¹¹, Cord Sunderkötter¹², Claudia Traidl-Hoffmann^{13,14}, Thomas Werfel¹⁵, Dagmar Wilsman-Theis¹⁶, Margitta Worm¹⁷

(1) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Göttingen, Deutschland

(2) Niedersächsisches Institut für Berufsdermatologie, Universitätsklinikum Göttingen, Deutschland

(3) Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Deutschland

(4) Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Deutschland

(5) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinik Würzburg, Deutschland

(6) Klinik für Dermatologie, Philipps-Universität, Marburg, Deutschland

(7) Klinik für Dermatologie, Universitätsklinik Köln, Deutschland

(8) Translational Research in Inflammatory Skin Diseases, IVDP, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutschland

(9) Klinik für Dermatologie, Universität zu Lübeck, Deutschland

(10) Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie (LIED), Universität zu Lübeck, Deutschland

(11) Klinik für Dermatologie, FAU Erlangen-Nürnberg und Universitätsklinikum Erlangen, Deutsches Zentrum für Immuntherapie (DZI), Erlangen, Deutschland

(12) Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

(13) Institut für Umweltmedizin, UNIKA-T Augsburg, Technische Universität München und Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Deutschland

(14) Ambulanz für Umweltmedizin, Universitätsklinikum Augsburg, Deutschland

(15) Abteilung für Immundefizienz und Allergieforschung, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

(16) Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, Deutschland

(17) Abteilung für Allergologie und Immunologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Deutschland

Zusammenfassung

Die durch das Coronavirus SARS-CoV-2 verursachte Krankheit COVID-19 hat sich zu einer Pandemie entwickelt. Bei der Betrachtung von dermatologischen und allergologischen Krankheiten, die potenziell von COVID-19 betroffen sind, stehen wir vor komplexen Herausforderungen, die Pathogenese und Beeinflussung verschiedener immunologischer Signalwege einschließen. Medizinische Behandlungen müssen daher im Zusammenhang mit dieser Infektion oft neu bewertet und in Frage gestellt werden.

Dieser Übersichtsartikel fasst den aktuellen Wissensstand zu COVID-19 hinsichtlich der wichtigsten dermatologischen und allergologischen Erkrankungen zusammen. Es werden aber auch die medizinischen Bereiche beschrieben, für die keine ausreichenden Daten vorliegen. Unter Zusammenfassung der publizierten Daten und grundsätzlicher pathophysiologischer Überlegungen werden hier Schlussfolgerungen für das Management unserer Patienten während der Pandemie gezogen. Wir konzentrieren uns auf häufige Hauterkrankungen mit komplexer immunologischer Pathogenese: Psoriasis, Ekzeme einschließlich atopischer Dermatitis, Typ-I-Allergien, blasenbildende Autoimmundermatosen, Kollagenosen, Vaskulitiden und Hautkrebserkrankung. Da viele weitere Hauterkrankungen verwandte oder vergleichbare immunologische Reaktionsmuster aufweisen, können pathophysiologisch ähnliche entzündliche Dermatosen möglicherweise auch mit ähnlichen therapeutischen Überlegungen und Schlussfolgerungen während der Pandemie behandelt werden. Daher soll diese Übersicht Behandlungsempfehlungen auf der Basis bisher publizierter Daten und Empfehlungen zu Therapieentscheidungen auch über die hier diskutierten, häufigsten Erkrankungen hinaus liefern.

Summary

COVID-19, caused by the coronavirus SARS-CoV-2, has become pandemic. A further level of complexity opens up as soon as we look at diseases whose pathogenesis and therapy involve different immunological signaling pathways, which are potentially affected by COVID-19. Medical treatments must often be reassessed and questioned in connection with this infection.

This article summarizes the current knowledge of COVID-19 in the light of major dermatological and allergological diseases. It identifies medical areas lacking sufficient data and draws conclusions for the management of our patients during the pandemic. We focus on common chronic inflammatory skin diseases with complex immunological pathogenesis: psoriasis, eczema including atopic dermatitis, type I allergies, autoimmune blistering and inflammatory connective tissue diseases, vasculitis, and skin cancers. Since several other inflammatory skin diseases display related or comparable immunological reactions, clustering of the various inflammatory dermatoses into different disease patterns may help with therapeutic decisions. Thus, following these patterns of skin inflammation, our review may supply treatment recommendations and thoughtful considerations for disease management even beyond the most frequent diseases discussed here.

Einleitung

Die durch das Coronavirus SARS-CoV-2 verursachte Krankheit COVID-19 hat sich zu einer Pandemie entwickelt. Die Auswirkungen der SARS-CoV-2-Infektion auf das Immunsystem und die Modulation oder Unterdrückung durch pharmakologische Interventionen wurden im Hinblick auf die

klinischen Auswirkungen der verschiedenen Zytokine und zellulären Funktionen eingehend analysiert [1]. Eine weitere Komplexitätsebene eröffnet sich, sobald wir uns mit Krankheiten befassen, deren Pathogenese und Therapie verschiedene immunologische Signalwege einschließen, die potenziell von COVID-19 betroffen sind. Bei dieser Infektion müssen medizinische Therapien oft neu bewertet und hinterfragt

werden. Diesbezüglich besteht jedoch noch immer beträchtliche Unsicherheit, und wir befinden uns aktuell in einer Phase mit rasch zunehmenden Daten zu verschiedenen Krankheiten bei SARS-CoV-2-Infektionen. Sowohl das medizinische Wissen als auch die Literatur über COVID-19 und dessen Behandlungsmöglichkeiten wachsen in einem überwältigenden Tempo [2–5].

Dieser Übersichtsartikel konzentriert sich auf häufige Hauterkrankungen mit komplexer immunologischer Pathogenese: Psoriasis, Ekzeme einschließlich atopischer Dermatitis, Typ-I-Allergien, blasenbildende Autoimmundermatosen, Kollagenosen, Vaskulitiden und Hautkrebs. Da mehrere andere entzündliche Hauterkrankungen verwandte oder vergleichbare immunologische Reaktionen zeigen, wurde kürzlich eine Gruppierung (*Cluster*) entzündlicher Dermatosen in sechs immunologische Krankheitsmuster vorgeschlagen [6]. Folgt man also diesen Mustern der Hautentzündungsformen, so kann unsere Übersicht Behandlungsempfehlungen und Überlegungen zur Therapie auch über die hier diskutierten häufigsten Erkrankungen hinaus liefern (Tabelle 1).

SARS-CoV-2 und Psoriasis

Wie andere respiratorische Virusinfektionen kann eine SARS-CoV-2-Infektion die Psoriasis verschlimmern [7]. Von praktischer Relevanz ist die Frage, ob antipsoriatische Behandlungen das Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2 erhöhen oder den Verlauf von COVID-19 verschlimmern. In der Diskussion dieser Frage müssen mehrere Aspekte berücksichtigt werden:

- Patienten mit unbehandelter Psoriasis und/oder Psoriasisarthritis haben im Vergleich zu Kontrollpersonen ein 1,5fach erhöhtes Risiko für schwere Infektionen [8–10], und die therapeutische Normalisierung einer intrinsisch aberranten Immunantwort kann die Abwehr des Wirts gegen eine Infektion verbessern.
- Die Immunantwort auf SARS-CoV-2 ist komplex; die Eliminierung des Virus ist mit einer angeborenen und adaptiven Immunantwort verbunden, an der T-Zellen, NK-Zellen, wahrscheinlich B-Zellen und Mediatoren wie IL-12, IL-15, Interferon- α/β und γ beteiligt sind. Bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit schwerem COVID-19 und persistierender Virusvermehrung kann sich eine hyperinflammatorische Reaktion mit Überexpression von IL-6, TNF α , IL-17A und anderen Zytokinen entwickeln, die ebenfalls Ziele von Psoriasis-Systemtherapien sind [11]. In dieser Situation kann eine Zytokinhemmung vorteilhaft sein und/oder eine präventive Wirkung haben [12]. Der JAK1/2-Inhibitor Baricitinib sowie Ciclosporin können das Risiko von Virusinfektionen erhöhen, aber auch den Eintritt des Virus beziehungsweise die Replikation hemmen [13, 14].

- Einige Risikofaktoren für einen schwereren Verlauf von COVID-19, darunter arterielle Hypertonie, Typ-II-Diabetes, Nikotinabusus und Übergewicht, treten bei Psoriasis-Patienten häufiger auf [15]. Andererseits gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass eine erfolgreiche Behandlung der Psoriasis die kardiovaskuläre Komorbidität verbessert [16].
- Die meisten Studien und Register haben kein signifikant erhöhtes Risiko für Virus- oder Atemwegsinfektionen bei Patienten mit Psoriasis unter Systemtherapie nachgewiesen [15].

Vor dem Hintergrund dieser komplexen Diskussion wird in nationalen und internationalen Empfehlungen formuliert, den Beginn einer geeigneten systemischen Therapie nicht zu verzögern und eine solche Therapie bei Patienten ohne Symptome nicht abubrechen [17]. Es wird keine Unterscheidung zwischen zugelassenen Behandlungsoptionen getroffen. Als Vorsichtsmaßnahme bei Patienten mit typischen Symptomen von COVID-19 sollte eine Systemtherapie nicht begonnen und eine bestehende Therapie so lange unterbrochen werden, bis eine mögliche SARS-CoV-2-Infektion ausgeschlossen oder geklärt ist. Klinische Evidenz auf der Basis größerer Kohorten zeichnet sich erst allmählich ab. In einer retrospektiven italienischen Studie, die seit März 2020 Patienten mit Psoriasis unter Systemtherapie ($n = 1193$) mit der Normalbevölkerung der Lombardei vergleicht, berichteten die Autoren über eine höhere Rate symptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen, Selbstquarantäne ($n = 17$) und Krankenhausaufenthalte ($n = 5$) bei mit Biologika behandelten Patienten. Es zeigten sich aber keine erhöhte Mortalität und kein erhöhtes Risiko einer Behandlungsnotwendigkeit auf Intensivstationen [18]. In einer anderen italienischen multizentrischen Studie wurden von 20.02.–01.04.20 Patienten mit Psoriasis unter Biologika-Therapie ($n = 5206$) untersucht [19]. Es wurden keine COVID-19-bedingten Todesfälle beobachtet, und die Krankenhauseinweisungsrate war ähnlich hoch wie die der Allgemeinbevölkerung. Zusammen mit einer früheren Fallserie aus New York City ($n = 86$) [20] unterstützen diese Ergebnisse die obigen Empfehlungen und können Patienten mit Psoriasis und ihre Ärzte zur Fortsetzung der Therapie ermutigen.

SARS-CoV-2, atopische Dermatitis und andere Ekzemerkrankungen

Obwohl respiratorische und kutane Virusinfektionen die atopische Dermatitis und andere Arten von Ekzemen verschlimmern oder komplizieren können [21], wurden bisher keine Daten über die Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion auf Ekzempatienten veröffentlicht. Da T-Zellen

Tabelle 1 Überblick über häufige dermatologische und allergologische Erkrankungen und die nachgewiesenen oder vermuteten Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion/COVID-19 auf den Schweregrad der Erkrankung. Zugelassene therapeutische Wirkstoffe sind ebenso aufgeführt wie Empfehlungen bei Neueinleitung oder Fortsetzung einer Systemtherapie.

Erkrankung	Einfluss von COVID-19 oder Infektion mit SARS-CoV-2 auf die Erkrankung	Zugelassene immunmodulatorische Therapien	Empfehlungen für die Fortsetzung einer Systemtherapie	Empfehlungen für die Neueinleitung einer Systemtherapie
Psoriasis	Verschlechterung möglich	<ul style="list-style-type: none"> – Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Etanercept – Ustekinumab, Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab – Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab – Ciclosporin – Methotrexat – Retinoide – Fumarsäureester 	Beibehaltung der immunmodulatorischen Therapie ohne Änderungen	Keine Unterscheidung zwischen zugelassenen Therapien. Zielgerichtete Therapien/Biologika möglicherweise vorteilhaft gegenüber konventioneller Immunmodulation
Ekzem	Verschlechterung möglich	<ul style="list-style-type: none"> – Dupilumab – Ciclosporin – Retinoide – GKS 	Beibehaltung der immunmodulatorischen Therapie ohne Änderungen	Retinoide und zielgerichtete Therapien/Biologika möglicherweise vorteilhaft gegenüber konventioneller Immunmodulation
Allergisches Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis, Anaphylaxie	Verschlechterung möglich	<ul style="list-style-type: none"> – Dupilumab – Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab – Omalizumab – Antihistaminika – GKS 	Beibehaltung der immunmodulatorischen Therapie ohne Änderungen	Start von neuen Therapien wie benötigt
Blasenbildende Autoimmundermatosen	Verschlechterung möglich	<ul style="list-style-type: none"> – Rituximab – Azathioprin – Dapson – GKS 	Beibehaltung der immunmodulatorischen Therapie zur Kontrolle von Exazerbationen	Rituximab sollte in COVID-19 Infektionsphasen möglichst verschoben und alternativ IVIG erwogen werden
Kollagenosen	Verschlechterung möglich	<ul style="list-style-type: none"> – Belimumab – Hydroxychloroquin – Chloroquin – Azathioprin – GKS 	Beibehaltung der immunmodulatorischen Therapie ohne Änderungen	Start von neuen Therapien wie benötigt
Vaskulitiden	Verschlechterung und Neuauftreten der Erkrankung möglich	<ul style="list-style-type: none"> – Rituximab – Cyclophosphamid – intravenöse Immunglobuline – Azathioprin – GKS 	Indikation für Immunsuppressiva sollte eher restriktiv gestellt werden	Indikation für Immunsuppressiva sollte eher restriktiv gestellt werden. Rituximab und Cyclophosphamid sollten in COVID-19 Infektionsphasen möglichst verschoben und alternativ IVIG erwogen werden
Hautkrebs	Aktuell unklar	<ul style="list-style-type: none"> – Ipilimumab – Nivolumab – Pembrolizumab – Avelumab – Cemiplimab 	Beibehaltung der immunmodulatorischen Therapie ohne Änderungen	Start von neuen Therapien wie benötigt

Abk.: GKS, Glukokortikosteroide; IVIG, intravenöse Immunglobuline.

zentral an der komplexen Immunpathophysiologie von Ekzemen und assoziierten Erkrankungen beteiligt sind, können SARS-CoV-2-Infektionen bei Ekzempatienten mit Komorbidität wie Asthma bronchiale/chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), eosinophile Ösophagitis oder schweren Allergien relevant werden [22]. Eine SARS-CoV-2-induzierte Lymphopenie kann die antivirale Immunität beeinträchtigen und dient derzeit als Biomarker für die Schwere der Krankheit. Gleichzeitig liegt hier ein mögliches Ziel für eine Intervention durch Stimulation der Lymphozytenproliferation oder Verhinderung der Apoptose, um das Risiko einer schweren Erkrankung zu verringern [22]. Vorläufige Daten deuten auf eine direkte Infektion von T-Lymphozyten mit SARS-CoV-2 hin, die auch zytotoxische Auswirkungen auf infizierte T-Zellen haben kann [23].

Infolge der Hygieneempfehlungen während der Pandemie für häufigeres Händewaschen und Desinfektionsmaßnahmen steigt die Prävalenz des Handekzems auch bei bisher nicht betroffenen Personen signifikant an [24, 25]. Eine topische Basistherapie sowie die spezifische Pharmakotherapie mit topischen Glukokortikosteroiden (GKS) und Calcineurininhibitoren sollte nach den geltenden Leitlinien einschließlich UV-Lichttherapien eingeleitet oder fortgesetzt werden. Da Exazerbationen der Hauterkrankung die Immunität der Patienten negativ beeinflussen können, sollte die systemische Behandlung von Ekzempatienten mit den zugelassenen immunmodulierenden Medikamenten einschließlich Immunsuppressiva fortgesetzt werden, wie auch von der *Europäischen Taskforce für atopische Dermatitis* (ETFAD) empfohlen [26].

Wird bei einem Ekzem-Patienten unter Systemtherapie COVID-19 diagnostiziert, sind interdisziplinäre Risikoabschätzungen für die Entscheidung erforderlich, ob die Systemtherapie fortgesetzt oder unterbrochen werden soll. Diese Entscheidungen sollten vorzugsweise in Zentren der tertiären Versorgung getroffen werden [27]. Bei atopischer Dermatitis können immunmodulierende Medikamente auch den Schweregrad von Asthma bronchiale/chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und weiteren assoziierten Erkrankungen kontrollieren. Daher ist ein Abbruch eines stabilen Behandlungsregimes mit immunmodulierenden Medikamenten möglicherweise nicht vorteilhaft [28]. Bei Patienten mit ausschließlicher Hauterkrankung wie einem Handekzem scheint jedoch das Pausieren immunmodulierender Therapien im Falle von COVID-19 weniger problematisch zu sein, da Schübe der Hauterkrankung während der kritischen Zeit der Virusinfektion tolerierbar sein können. Wann immer die immunmodulierende Therapie gestoppt wird, müssen die Patienten in den folgenden Wochen mit einem umfassenden topischen Behandlungskonzept und präzisen Anweisungen zur Kontrolle der Hauterkrankung versorgt werden. Bei diesen Personen steht eine gute Überwachung von Begleiterkrankungen im

Vordergrund. Die Gabe von Biologika kann sogar für Patienten mit COVID-19 von Vorteil sein, da eine therapeutische Zytokin-Blockade ohne Beeinträchtigung der Virus-Elimination die hyperinflammatorischen Wirtsreaktionen hemmen kann [11].

Wenn bei Patienten während der Pandemie mit einer Systemtherapie begonnen werden muss, können ausschließlich anekdotische Daten die folgenden theoretischen Überlegungen unterstützen. In der Regel beeinflussen konventionelle systemische immunmodulierende Medikamente wie Glukokortikoide, Ciclosporin, Azathioprin oder Methotrexat die zelluläre Immunantwort hauptsächlich durch Hemmung der Lymphozytenfunktion und -aktivierung. Retinoide oder gegen Typ-2-Immunreaktionen gerichtete Therapeutika wie Dupilumab beeinflussen die Immunabwehr gegen eine Virusinfektion in geringerem Maße und sind daher möglicherweise in der Therapie vorzuziehen [29]. Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, zeigten keine Zunahme systemischer Infektionen, und das Auftreten eines Eczema herpeticum war im Vergleich zur Placebobehandlung signifikant seltener.

SARS-CoV-2 und Typ-1-Allergien

IgE-vermittelte allergische Erkrankungen vom Soforttyp betreffen bis zu 25 % der Bevölkerung. Daher ist es notwendig, sich mit diesen häufigen Krankheiten während der Pandemie auseinanderzusetzen. Die folgenden Hinweise und Überlegungen beziehen sich auf allergisches Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis und Anaphylaxien.

Die Diagnose einer Typ-1-Allergie sollte sich derzeit, soweit möglich, in erster Linie auf *in vitro*-Tests konzentrieren. Ausnahmen sind Arzneimittel- und Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten, da hierfür kaum zuverlässige *in vitro*-Tests zur Verfügung stehen. Haut-Prick-Tests und Provokationstests mit Aerosolen (zum Beispiel Rhinomanometrie) sollten nur nach strenger Indikationsstellung und unter ausreichendem Schutz des Personals durchgeführt werden. Es sollten Handschuhe, Schutzbrillen, Kittel und FFP2/FFP3-Atemschutzmasken getragen werden, um die Übertragung von Tröpfchen und den direkten Kontakt zu verhindern [30–32]. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Test nicht durchgeführt werden. Um den Einsatz der persönlichen Schutzausrüstung im Falle einer unzureichenden Versorgung zu optimieren, sollte das Personal jeweils nur für bestimmte Aufgaben eingesetzt und die Diagnostik in besonders dafür vorgesehenen Bereichen durchgeführt werden.

Überlegungen zur Therapie von Patienten mit allergischen Typ-1-Erkrankungen:

- Eine symptomatische, topische, antiallergische Behandlung einschließlich topischer GKS sollte je nach Bedarf des

- Patienten ohne Einschränkung eingeleitet oder fortgesetzt werden.
- Systemische Antihistaminika und Leukotrienantagonisten können ohne Einschränkung eingeleitet oder fortgesetzt werden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass dies die Infektionsanfälligkeit oder den Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion negativ beeinflussen könnte.
 - Eine systemische Kortikosteroidtherapie, insbesondere in einer Dosis von mehr als 10 mg/Tag, sollte vermieden oder nur nach sehr strenger Indikationsstellung und wenn möglich nur für kurze Zeit angewendet werden.
 - Die Behandlung von allergischem Asthma bronchiale, Nasenpolypen oder selten anaphylaktischen Reaktionen mit Biologika sollte fortgesetzt werden. Neue Therapien können begonnen werden, da kein spezifisches Risiko bei SARS-CoV-2-infizierten Patienten festgestellt wurde [33].
 - Der anaphylaktische Schock sollte akut mit Adrenalin nach den aktuellen Leitlinien behandelt werden.
 - Die Indikation zur Verabreichung hochdosierter Kortikosteroide sollte streng definiert werden, zumal die Wirksamkeit von Kortikosteroiden bei Anaphylaxie nicht eindeutig belegt ist.
 - Die subkutane oder sublinguale Immuntherapie kann bei symptomfreien und gesunden Patienten fortgesetzt werden, und das Behandlungsschema sollte nicht unterbrochen werden. Bei Symptomen wie Fieber, unklarem Husten oder reduziertem Allgemeinzustand sollte die Immuntherapie unterbrochen und zu einem späteren (symptomfreien) Zeitpunkt fortgesetzt werden [34].
 - Im Falle einer Unterbrechung der subkutanen Immuntherapie sollte die Dosis entsprechend den Empfehlungen des Herstellers angepasst werden. Die Wiedereinleitung einer sublingualen Immuntherapie sollte nach einer Unterbrechung unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden.

SARS-CoV-2 und blasenbildende Autoimmundermatosen

Blasenbildende Autoimmundermatosen (AIBD) sind eine heterogene Gruppe potenziell lebensbedrohlicher Erkrankungen, die charakteristischerweise mit Blasen und Erosionen auf der Haut und/oder den Schleimhäuten nahe der Hautoberfläche auftreten [35–38]. Patienten mit AIBD gehören wahrscheinlich zur Risikogruppe für COVID-19 [39]. Ein erhöhtes Risiko ist vermutlich auf die langfristige Anwendung von Kortikosteroiden, immunsuppressiven Adjuvantien und Rituximab zurückzuführen [40]. Darüber hinaus ist das fortgeschrittene Alter der Patienten mit Pemphigoid-Erkrankungen, das zwei Drittel der AIBDs in Europa und Nordamerika ausmacht, ein weiterer wichtiger Risikofaktor [36, 41]. Ob SARS-CoV-2 durch unbedeckte erosive

Hautläsionen oder oropharyngeale Erosionen eindringen kann, ist aktuell zu diskutieren.

Die Task Force AIBD der Europäischen Akademie für Dermatologie und Venerologie (EADV) hat neben allgemeinen Empfehlungen zu SARS-CoV-2 auch Patienteninformationen zur Einnahme von Immunsuppressiva und zu allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen zur Verfügung gestellt [42]. Patientenempfehlungen in deutscher Sprache können über die Websites der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft [32] und der Pemphigus und Pemphigoid Selbsthilfegruppe e.V. [43] abgerufen werden. Diese stehen im Einklang mit internationalen Expertenempfehlungen und der Internationalen Pemphigus und Pemphigoid Stiftung [44–46]. Einige Autoren schlagen vor, Behandlungen mit Rituximab als Immunsuppressivum während hoher COVID-19-Erkrankungszahlen aufzuschieben und stattdessen intravenöse Immunglobuline (IVIG) zu verwenden [46]. Letztere haben sich bei schwerem COVID-19 als vielversprechend erwiesen [35, 47]. Andere schlagen vor, die immunmodulatorische Therapie bei Bedarf beizubehalten, um unkontrollierte Schübe mit hoher Morbidität und Mortalität zu vermeiden. Bei Patienten mit COVID-19 und AIBD können Immunsuppressiva unterbrochen und GKS mit einem Prednisonäquivalent von > 10 mg/Tag reduziert werden. Topisch applizierte GKS, systemisch verabreichte GKS mit einem Prednisonäquivalent von ≤ 10 mg/Tag, Dapson (bei normalen Hämoglobinwerten), Doxycyclin/Tetracyclin, Colchicin und IVIG können weiter verabreicht werden [45].

Gegenwärtig laufen mehrere klinische Studien zur Behandlung von COVID-19, darunter werden Inhibitoren der proinflammatorischen IL-6, IL-1α und JAK1/2 erprobt. Diese Mediatoren sind jedoch wahrscheinlich nicht zentral an der Pathophysiologie der AIBD beteiligt [35, 36], [48]. Im Gegensatz dazu wurde die C5-Aktivierung als entscheidend für die Läsionsbildung beim experimentellen bullösen Pemphigoid und Schleimhautpemphigoid identifiziert [49–51]. Da die Hemmung von C5 zu einer sofortigen klinischen Verbesserung von schwerem COVID-19 führen kann [52], sollte seine Blockade theoretisch sowohl COVID-19 als auch Pemphigoid-Erkrankungen lindern. Insgesamt sollten die positiven entzündungshemmenden Wirkungen gegen die potenziell bedrohlichen Auswirkungen einer Hemmung der antiviralen Immunität in der aktuellen Situation gut abgewogen werden [53].

Bislang wurden sieben italienische Patienten mit AIBD und COVID-19 publiziert [54–56]. Von den vier Patienten mit bullösem Pemphigoid, die wegen ihres schweren COVID-19 stationär behandelt werden mussten, starben drei, während sich einer erholte [55]. In einer Umfrage der AIBD-Task Force der EADV wurden bis zum 30.04.2020 in 51 Zentren aus 22 Ländern weltweit 56 AIBD-Patienten identifiziert, darunter 13 (23 %) tödlich verlaufende Fälle mit COVID-19. Die meisten Meldungen erfolgten aus dem Iran und Frankreich, wobei

Zentren aus China oder den USA nicht einbezogen waren. Um mehr Informationen über potenzielle Risikofaktoren zu sammeln, wurde von der AIBD-Task Force der EADV ein Register für AIBD-Patienten mit COVID-19 eingerichtet [57].

SARS-CoV-2 und Kollagenosen

Systemische Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematoses (SLE) oder Sklerodermie (SSc) sind mit erhöhten Konzentrationen von IL-6, TNF α , IL-17 und IL-23 assoziiert, die autoreaktive T-Zellen und Autoantikörper induzieren können. Zu SLE und SSc bei Infektionen mit SARS-CoV-2 liegen nur wenige Daten vor, bisher keine zu kutanem LE, Morphea oder Dermatomyositis [58].

Kürzlich wurde über den klinischen Verlauf von COVID-19 bei 17 SLE-Patienten berichtet [59]. Alle Patienten erhielten dauerhaft Hydroxychloroquin (HCQ), 71 % Prednison unter 10 mg/Tag und 41 % andere Immunsuppressiva. Während COVID-19 wurde bei SLE-Patienten eine höhere Rate von Dyspnoe, Kopfschmerz und Diarrhoen im Vergleich zur chinesischen Allgemeinbevölkerung aus der Gegend von Wuhan festgestellt [33, 60]. Die Mehrheit der Patienten (76 %) entwickelte eine virale Pneumonie, 65 % mit respiratorischer Insuffizienz und 29 % mit akutem Atemnotsyndrom. Alle Patienten wurden hospitalisiert, und zwei Patienten starben während des vierwöchigen Beobachtungszeitraums. Keiner der SLE-Patienten zeigte während COVID-19 neue klinische Manifestationen oder eine Verschlechterung des LE. In einer weiteren Studie an 165 italienischen SLE-Patienten wurden klinische Daten über den Kontakt und die Infektion mit COVID-19 gesammelt [61]. 77 % der Patienten wurden mit HCQ, 25 % mit Mycophenolsäure und 7 % mit anderen Immunsuppressiva behandelt. Zwölf Patienten (7,2 %) entwickelten COVID-19. Nur ein Patient mit bestätigter Infektion und schwerem SLE musste auf einer Intensivstation behandelt und nichtinvasiv beatmet werden. Sieben weitere SLE-Patienten entwickelten trotz Kontakt mit COVID-19-Patienten keine Infektionssymptome. Diese frühen Befunde dokumentieren den Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion beim SLE und deuten darauf hin, dass die langfristige Einnahme von HCQ weder schwere COVID-19-Infektionen verhindert, noch diese Standardbehandlung den Krankheitsverlauf beeinflusst. Die Relevanz von HCQ wird immer noch intensiv diskutiert [62–64], und entsprechende Studien wurden gestoppt. Dennoch stellt der zeitweilige Mangel von diesem Wirkstoff eine ernsthafte Gefahr für SLE-Patienten dar, da eine stabile und wirksame Behandlung der Krankheit empfohlen wird, um die Folgen von COVID-19 zu minimieren.

In einer Reihe von Berichten über 201 COVID-19-Patienten wurden akro-ischämische Läsionen beschrieben, die einem Chilblain-LE ähneln [65]. In einer größeren

retrospektiven Fallserie mit 132 Patienten aus Spanien (Durchschnittsalter 19,9 Jahre) hatten 41 % engen Kontakt zu bestätigten COVID-19-Patienten, 14,4 % wurden klinisch diagnostiziert, aber nur zwei wurden mittels PCR positiv getestet [66]. Ein Chilblain-ähnliches Muster fand sich bei 72 %, ein Erythema-multiforme-ähnliches Muster bei 28 % der Patienten. Alle publizierten Patienten hatten nur leichte Infektionssymptome und entwickelten die Hautveränderungen meist bis zu drei Wochen nach den klinischen Symptomen, die auf eine COVID-19 Erkrankung hindeuteten. Diese Hautveränderungen können durch eine SARS-CoV-2-infektionsassoziierte Vaskulopathie induziert werden [67]. Erst kürzlich wurden Beziehungen zum Kawasaki-Syndrom beschrieben, das im nächsten Abschnitt über vaskuläre Veränderungen diskutiert wird.

Eine Gruppe mit potenziell hohem Risiko für die Entwicklung schwerer COVID-19 Erkrankungen sind Patienten mit Sklerodermie und interstitieller Lungenerkrankung (SSc-ILD). In einem Fallbericht wurde eine 57-jährige Frau mit SSc-ILD und SARS-CoV-2-Infektion beschrieben [68]. Der gegen den IL-6-Rezeptor gerichtete Antikörper Tocilizumab wurde hier vier Wochen vor der SARS-CoV-2-Infektion verabreicht, die mit leichten Symptomen auftrat. Es werden bereits größere klinische Studien durchgeführt, um Nutzen und Risiko von Tocilizumab bei COVID-19 zu evaluieren [69].

SARS-CoV-2 und vaskuläre Veränderungen und Krankheiten

In vielen Fallberichten und Fallserien wurden „vaskuläre Hautsymptome“ bei COVID-19-Patienten beobachtet. Eine Studie aus Frankreich mit 14 bestätigten SARS-CoV-2-Patienten berichtete über akrale Chilblain- und Livedo-ähnliche Hautveränderungen sowie Purpura [70]. Fallberichte über eine zumindest klinisch bestätigte Vaskulitis der kleinen Gefäße oder eine Immunkomplexvaskulitis sind selten [71]. Es gibt stärkere (auch histologische) Evidenz zu okklusiven Vaskulopathien, insbesondere zu akralen Chilblain-ähnlichen Dermatosen, die sich bei Patienten mit COVID-19 zu häufen scheinen [72]. Histologisch zeigen sie eher eine okklusive Vaskulopathie als eine tatsächliche Vaskulitis. Livedo-ähnliche Hautveränderungen und Nekrosen traten in 6 % der Fälle in einer Studie auf und betrafen vor allem ältere Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf [65, 72]. In einem anderen Bericht aus Frankreich wurden bei 142 von 277 Patienten akrale Läsionen beschrieben; bei 75 % dieser Patienten traten Chilblain-ähnliche Hautveränderungen auf [73]. Bei Kindern wurden während der Pandemie vermehrt akrale Läsionen beobachtet, die Perniones ähneln [74, 75]. Chilblain-ähnliche Hautveränderungen könnten somit ein Zeichen für eine wenig symptomatische SARS-CoV-2-Infektion sein [70, 73].

Bemerkenswert sind die jüngsten Fälle des SARS-CoV-2-assoziierten Kawasaki-Syndroms. Bisher wurde diese Krankheit mit noch nicht identifizierten infektiösen Auslösern in Verbindung gebracht, die bei genetisch prädisponierten Patienten eine intensive proinflammatorische Immunantwort hervorrufen [76, 77]. In einer Studie aus Bergamo, Italien, wurde das Kawasaki-Syndrom bei Kindern nach Beginn der COVID-19-Pandemie 30-mal häufiger festgestellt als zuvor. Die betroffenen Kinder waren relativ älter und wiesen eine höhere Rate an Herzbeteiligung und Makrophagen-Aktivierungssyndrom auf, was zu arterieller Hypotonie und peripherer Hypoperfusion führte, im Vergleich zu Kindern mit Kawasaki-Syndrom vor der COVID-19-Pandemie [78–80]. Interessanterweise konnte bei der Mehrheit der Kawasaki-Patienten SARS-CoV-2 durch PCR nicht nachgewiesen werden, aber alle bis auf zwei wiesen IgG/IgM-Antikörper gegen SARS-CoV-2 auf [78, 79]. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Verstärkung einer Immunantwort gegen das Virus und nicht die Erstinfektion selbst für das Kawasaki-Syndrom verantwortlich war. Dies deutet darauf hin, dass es sich um ein postinfektiöses, möglicherweise immunkomplexvermitteltes Entzündungssyndrom handelt [78, 80]. Die Behandlung mit intravenös verabreichten Immunglobulinen und Glukokortikoiden führte bei den meisten Patienten zur Kontrolle der Krankheit [78, 80].

Während der COVID-19-Pandemie sollte die Verwendung von Immunsuppressiva zur Behandlung einer Vaskulitis noch stärker eingeschränkt werden, wenn es keine ausreichenden Beweise für ihre Wirksamkeit gibt, wie in den meisten Fällen von IgA-Vaskulitis oder Panarteriitis nodosa cutanea benigna. Allerdings dürfen sie bei ANCA-assoziierten und anderen Systemvaskulitiden nicht abrupt oder prophylaktisch abgesetzt werden. Während des bisherigen Höhepunktes der Pandemie wurden 162 italienische Patienten mit zuvor diagnostizierter Vaskulitis der großen Gefäße unter Behandlung befragt (67 mit Takayasu-Arteriitis, 95 mit Riesenzellerarteriitis) [81]. Bei vier Patienten wurde die gesicherte Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion gestellt, und bei zwei Patienten von ihnen war ein Krankenhausaufenthalt erforderlich, von dem sich aber beide vollständig erholten. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Vaskulitis-Therapie dieser Patienten vor dem SARS-CoV-2-Ausbruch eingeleitet wurde (einschließlich Tocilizumab [n = 53], Methotrexat [n = 51], Infliximab [n = 25]). Ihre Behandlung wurde nicht abgebrochen oder reduziert, was darauf hindeutet, dass eine Immunsuppression nicht unbedingt zu negativen Ergebnissen führte [81].

SARS-CoV-2 und Hautkrebs

Die aktuelle COVID-19-Pandemie stellt auch einige Herausforderungen für die tägliche Versorgung von Patienten mit Hautkrebs dar. Die erste Herausforderung besteht darin,

Personen mit fortgeschrittener Erkrankung zu schützen (wie metastasiertes Melanom oder Karzinom sowie kutanes Lymphom im Spätstadium). Diese Patienten könnten aufgrund einer systemischen Immunsuppression ein überdurchschnittlich hohes Risiko für SARS-CoV-2-Infektionen haben. Diese Ansicht wird durch Publikationen gestützt, wonach Tumorpatienten ein höheres Risiko für SARS-CoV-2-Infektionen sowie für schwerere Verläufe von COVID-19 haben [82–84]. Diese Berichte sind jedoch wegen kleiner Kohorten und begrenzter klinischer Information in ihrer Aussagekraft beschränkt. Eine neuere multizentrische Studie zeigte, dass Patienten mit hämatologischen Malignomen, Lungenkrebs oder metastasierten Tumoren sowohl die höchsten Raten schwerer Komplikationen während COVID-19 als auch die höchste Todesrate aufwiesen [85]. Detaillierte Daten zur Bewertung des Risikos von COVID-19 für Patienten mit fortgeschrittenem Hautkrebs liegen noch nicht vor. Daher sollten individuelle Entscheidungen unter Berücksichtigung der aktuellen Gesundheitssituation des Patienten getroffen werden.

Eine zweite Herausforderung ist die Aufrechterhaltung regelmäßiger Kontrollen und Behandlungen für Hautkrebspatienten, da viele befürchten, sich im Krankenhaus eine SARS-CoV-2-Infektion zuzuziehen und deshalb ihre Termine absagen. Gleichzeitig haben staatliche Vorschriften und Versorgungsengpässe den Zugang der Patienten zu regelmäßigen Gesundheitsdiensten vorübergehend eingeschränkt [86]. Dies hat bei einigen Patienten zu der Befürchtung geführt, dass ihre dringend benötigten Behandlungen während der Pandemie aufgeschoben werden. Es ist daher wichtig, die Notwendigkeit einer Hautkrebsbehandlung mit der möglichen Morbidität und Mortalität aufgrund einer Infektion mit SARS-CoV-2 auf individueller Basis abzuwägen [87].

Die *Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie* (ESMO) sowie mehrere andere onkologische Gesellschaften haben Leitlinien für die Behandlung von Krebspatienten während der COVID-19-Pandemie veröffentlicht [88, 89]. Nach den ESMO-Richtlinien sollten alle Krebspatienten, die sich einer Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie oder Immuntherapie unterziehen, regelmäßig vor jedem Behandlungszyklus auf SARS-CoV-2-Infektionen untersucht werden. Melanompatienten mit neuer Diagnose eines invasiven Primärtumors oder mit Komplikationen bei zielgerichteten Therapien oder Immuntherapien für inoperabel fortgeschrittene Stadien III oder IV sollten für regelmäßige Besuche und die kontinuierliche Behandlung priorisiert werden [88]. Insbesondere Patienten, die mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden, müssen sorgfältig auf COVID-19-Symptome kontrolliert werden, da einige Nebenwirkungen wie eine autoimmune Pneumonitis nicht immer leicht von COVID-19 differenziert werden können.

In Deutschland dokumentiert eine Task Force, bestehend aus dem *Deutschen Krebsforschungszentrum* (DKFZ), der

Deutschen Krebshilfe und der Deutschen Krebsgesellschaft, kontinuierlich die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Versorgung von Krebspatienten. Bislang gibt es keinen messbaren Mangel in der Versorgung dieser Patienten. Die große Zahl der abgesagten Termine könnte jedoch die Diagnose der frühen Tumorstadien verringern, was sich später möglicherweise in einer erhöhten Zahl weiter fortgeschrittener Stadien niederschlagen könnte. Es ist daher wichtig, den Patienten zu erklären, dass die Angst vor einer SARS-CoV-2-Infektion sie nicht von potenziell lebensrettenden Arztbesuchen abhalten sollte.

Schlussfolgerungen

Generell sollte Patienten, die sich mit typischen Atemwegssymptomen krank fühlen, zu einer ersten Telefon- oder Videosprechstunde geraten und bis auf Weiteres sollten keine unbedachten Besuche in der Praxis oder im Krankenhaus vereinbart werden. Das medizinische Wissen sowie die diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen zu COVID-19 und seinen Auswirkungen auf dermatologische und allergologische Erkrankungen können sich rasch ändern und müssen regelmäßig aktualisiert werden. Da enorme Anstrengungen unternommen werden, um unser Verständnis zu verbessern und optimale Behandlungsschemata für COVID-19-Patienten zu entwickeln, ermutigen wir alle Kolleginnen und Kollegen, die Homepages und die Empfehlungen der verschiedenen nationalen und europäischen Gesellschaften regelmäßig zu überprüfen, um sich über den aktuellen Stand des Patientenmanagements während der Pandemie zu informieren.

Danksagung

Diese Arbeit wurden mit Strukturfördermitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft durch die KFO 303 „Pemphigoid-Erkrankungen“, den Exzellenzcluster 2167/1 „Präzisionsmedizin bei chronischen Entzündungen“ (an E.S.) und FOR 2497 Pemphigus (an M.H.) unterstützt.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Timo Buhl
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Universitätsklinikum Göttingen

Robert Koch Straße 40
37075 Göttingen

E-Mail: timo.buhl@med.uni-goettingen.de

Literatur

- 1 Schön MP, Berking C, Biedermann T et al. COVID-19 and immunological regulations – from basic and translational

aspects to clinical implications. J Dtsch Dermatol Ges 2020; 18(8): 795–809.

- 2 Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. 2020 May 15 [Online ahead of print].
- 3 Goldman JD, Lye DCB, Hui DS et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. N Engl J Med 2020 May 27 [Online ahead of print].
- 4 Phua J, Weng L, Ling L et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respir Med 2020; 8: 506–17.
- 5 Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJ. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? Lancet Infect Dis 2020; 20: e102–7.
- 6 Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 692–703.
- 7 Sbidian E, Madrange M, Viguier M et al. Respiratory virus infection triggers acute psoriasis flares across different clinical subtypes and genetic backgrounds. Br J Dermatol 2019; 181: 1304–6.
- 8 Wakke M, de Vries E, van den Haak P et al. Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort. J Am Acad Dermatol 2011; 65: 1135–44.
- 9 Takeshita J, Shin DB, Ogdie A et al. Risk of serious infection, opportunistic infection, and herpes zoster among patients with psoriasis in the United Kingdom. J Invest Dermatol 2018; 138: 1726–35.
- 10 Haddad A, Li S, Thavaneswaran A et al. The incidence and predictors of infection in psoriasis and psoriatic arthritis: results from longitudinal observational cohorts. J Rheumatol 2016; 43: 362–6.
- 11 Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? Nat Rev Immunol 2020; 20: 271–2.
- 12 Saghazadeh A, Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: Anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids. Int Immunopharmacol 2020; 84: 106560.
- 13 Stebbing J, Phelan A, Griffin I et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. Lancet Infect Dis 2020; 20: 400–2.
- 14 Rudnicka L, Goldust M, Glowacka P et al. Cyclosporine therapy during the COVID-19 pandemic is not a reason for concern. J Am Acad Dermatol 2020 May 4 [Online ahead of print].
- 15 Augustin M, Reich K, Glaeske G et al. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. Acta Derm Venereol 2010; 90: 147–51.
- 16 Yiu ZZN, Smith CH, Ashcroft DM et al. Risk of serious infection in patients with psoriasis receiving biologic therapies: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). J Invest Dermatol 2018; 138: 534–41.
- 17 Deutsches Psoriasis Register (PsoBest): <https://www.psobest.de/en/the-registry/>; American Academy of Dermatology (AAD): <https://aad.org/>; International Psoriasis Council (IPC): <https://www.psoriasis-council.org/> [Last accessed May 31, 2020].

- 18 Damiani G, Pacifico A, Bragazzi NL et al. Biologics increase the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization, but not ICU admission and death: real-life data from a large cohort during red-zone declaration. *Dermatol Ther* 2020 May 1; e13475 [Online ahead of print].
- 19 Gisondi P, Facheris P, Dapavo P et al. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biological therapy: the Northern Italy experience. *Br J Dermatol* 2020 Apr 28; [Online ahead of print].
- 20 Haberman R, Axelrad J, Chen A et al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory diseases – case series from New York. *N Engl J Med* 2020; 383(1): 85–8.
- 21 Weidinger S, Beck LA, Bieber T et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 1.
- 22 Azkur AK, Akdis M, Azkur D et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020 May 12 [Online ahead of print].
- 23 Wang X, Xu W, Hu G et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* 2020 Apr 7 [Online ahead of print].
- 24 Singh M, Pawar M, Bothra A et al. Overzealous hand hygiene during the COVID 19 pandemic causing an increased incidence of hand eczema among general population. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(1): e37–e41.
- 25 Elsner P, Schliemann S, Fartasch M. Dermatologische Empfehlungen zur Handhygiene in Schulen während der COVID-19-Pandemie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020 18(8): 892–4.
- 26 Wollenberg A, Flohr C, Simon D et al. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2)-infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(6): e241–2.
- 27 Vestergaard C, Thyssen JP, Barbarot S et al. Quality of care in atopic dermatitis – a position statement by the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e136–8.
- 28 Buhl R, Förster-Ruhrmann U, Hamelmann E et al. Biologika und Covid-19. *Allergo J* 2020; 29: 60.
- 29 Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 808–17.
- 30 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-wearing-and-removing-personal-protective-equipment-healthcare-settings> [Last accessed May 31, 2020].
- 31 WHO. World Health Organization: rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19) and considerations during severe shortages: interim guidance, 6 April 2020. 2020.
- 32 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-novel-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic-increased> [Last accessed May 31, 2020].
- 33 Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
- 34 Klimek L, Pfaar O, Worm M et al. [Allergen-Immuntherapie in Der Aktuelle Covid-19-Pandemie]. *Allergo J* 2020; 29: 17–25.
- 35 Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet* 2019; 394: 882–94.
- 36 Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013; 381: 320–32.
- 37 Didona D, Maglie R, Eming R et al. Pemphigus: current and future therapeutic strategies. *Front Immunol* 2019; 10: 1418.
- 38 Maglie R, Hertl M. Pharmacological advances in pemphigoid. *Curr Opin Pharmacol* 2019; 46: 34–43.
- 39 https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikogruppen.html [Last accessed June 7, 2020].
- 40 Eming R, Sticherling M, Hofmann SC et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foleaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 833–44.
- 41 Hübner F, Recke A, Zillikens D et al. Prevalence and age distribution of pemphigus and pemphigoid diseases in Germany. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 2495–8.
- 42 <https://eadv.org/covid-19/task-force> [Last accessed May 31, 2020].
- 43 <http://www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de> [Last accessed May 31, 2020].
- 44 <http://www.pemphigus.org> [Last accessed May 31, 2020].
- 45 Kasperkiewicz M, Schmidt E, Fairley JA et al. Expert recommendations for the management of autoimmune bullous diseases during the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 Apr 25 [Online ahead of print].
- 46 Shakshouk H, Daneshpazhooh M, Murrell DF et al. Treatment considerations for patients with pemphigus during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: e235–6.
- 47 Cao W, Liu X, Bai T et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa102.
- 48 Pollmann R, Schmidt T, Eming R et al. Pemphigus: a comprehensive review on pathogenesis, clinical presentation and novel therapeutic approaches. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54: 1–25.
- 49 Heppel EN, Tofern S, Schulze FS et al. Experimental laminin 332 mucous membrane pemphigoid critically involves C5aR1 and reflects clinical and immunopathological characteristics of the human disease. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 1709–18.
- 50 Karsten CM, Beckmann T, Holtsche MM et al. Tissue destruction in bullous pemphigoid can be complement independent and may be mitigated by C5aR2. *Front Immunol* 2018; 9: 488.
- 51 Liu Z, Giudice GJ, Swartz SJ et al. The role of complement in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest* 1995; 95: 1539–44.
- 52 Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 343–4.
- 53 Ritchie AI, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *Lancet* 2020; 395: 1111.
- 54 Balestri R, Rech G, Girardelli CR. Occurrence of SARS-CoV-2 during mycophenolate mofetil treatment for pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; in press.
- 55 Carugno A, Sena P, Raponi F et al. Bullous skin disease patients in a high-epidemic COVID-19 area, Bergamo, Italy. *Br J Dermatol* 2020 May 2 [Online ahead of print].
- 56 Di Altobrando A, Patrizi A, Bardazzi F. Should SARS-CoV-2 influence immunosuppressive therapy for autoimmune

- blistering diseases? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 Apr 17 [Online ahead of print].
- 57 <https://eadv.org/covid-19/further-reading> [Last accessed May 31, 2020].
- 58 Günther C, Aschoff R, Beissert S. Cutaneous autoimmune diseases during COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 Jun 13 [Online ahead of print].
- 59 Mathian A, Mahevas M, Rohmer J et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 837–9.
- 60 Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- 61 Bozzalla Cassione E, Zanframundo G, Biglia A et al. COVID-19 infection in a northern-Italian cohort of systemic lupus erythematosus assessed by telemedicine. *Ann Rheum Dis* 2020 May 12 [Online ahead of print].
- 62 Sawalha AH, Manzi S. Coronavirus Disease-2019: implication for the care and management of patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol* 2020 Apr 8 [Online ahead of print].
- 63 Sawalha AH. Patients with lupus are not protected from COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2020 Apr 24 [Online ahead of print].
- 64 Goyal M. SLE patients are not immune to covid-19: importance of sending the right message across. *Ann Rheum Dis* 2020. PMID: 32327426.
- 65 Piccolo V, Neri I, Filippeschi C et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 Apr 24 [Online ahead of print].
- 66 Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barrio I et al. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clin Exp Dermatol* 2020 May 9 [Online ahead of print].
- 67 Sardu C, Gambardella J, Morelli MB et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med* 2020; 9(5): 1417.
- 68 Mihai C, Dobrota R, Schröder M et al. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 668–9.
- 69 Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol* 2020 May 5 [Online ahead of print].
- 70 Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a french observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 Apr 27 [Online ahead of print].
- 71 Vanegas Ramirez A, Efe D, Fischer M. Drug-induced vasculitis in a patient with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 May 7 [Online ahead of print].
- 72 Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; 183(1): 71–7.
- 73 de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L et al. Chilblains are a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: a retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol* 2020 May 4 [Online ahead of print].
- 74 Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol* 2020; 37(3): 406–11.
- 75 Cordoro KM, Reynolds SD, Wattier R et al. Clustered cases of acral pernio: clinical features, histopathology and relationship to COVID-19. *Pediatr Dermatol* 2020; 37(3): 419–23.
- 76 Shulman ST, Rowley AH. Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 475–82.
- 77 Sunderkötter C, Lamprecht P, Mahr A et al. Nomenclature of cutaneous vasculitides – German translation of the dermatologic addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 1425–32.
- 78 Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395(10239): 1771–8.
- 79 Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395: 1607–8.
- 80 Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395(10239): 1741–3.
- 81 Tomelleri A, Sartorelli S, Campochiaro C et al. Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessel vasculitis in Italy: a monocentric survey. *Ann Rheum Dis* 2020 Apr 28 [Online ahead of print].
- 82 Liang W, Guan W, Chen R et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21: 335–7.
- 83 Yu J, Ouyang W, Chua MLK et al. SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 2020 Mar 25 [Online ahead of print].
- 84 Zhang L, Zhu F, Xie L et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020; 31(7): 894–901.
- 85 Dai M, Liu D, Liu M et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 2020; 10(6): 783–91.
- 86 Al-Quteimat OM, Amer AM. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer patients. *Am J Clin Oncol* 2020; 43: 452–5.
- 87 Schrag D, Hershman DL, Basch E. Oncology practice during the COVID-19 pandemic. *Jama* 2020 Apr 13 [Online ahead of print].
- 88 <http://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic> [Last accessed May 31, 2020].
- 89 <http://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19> [Last accessed May 31, 2020].