

Neues aus der Dermatologie



Professor Dr. Dr. h. c. Michael Landthaler

War die Dermatologie zu Beginn ein eher deskriptives, morphologisch orientiertes Fach, so hat sie sich in den vergangenen Jahrzehnten zu einem hochmodernen Fach entwickelt, das neben der klassischen Dermatologie und Allergologie, die Lichttherapie, Onkologie, operative Dermatologie, dermatologische Histopathologie und die molekulare Dermatologie umfasst. Wie auch in anderen Bereichen der Medizin tragen Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung zum Verständnis von Hauterkrankungen bei und können auch zielgerichtet für die Therapie genutzt (targeted therapy) werden. Dies gilt sowohl für benigne Tumoren der Haut und nävoide Fehlbildungen als auch für maligne Tumoren wie das maligne Melanom, und für entzündliche Dermatosen wie die Psoriasis vulgaris und das atopische Ekzem.

Nävoide Fehlbildungen und gutartige Tumoren

Weiche epidermale Nävi sind Fehlbildungen, die mit einer Häufigkeit von 1:1.000 auftreten und den Blaschko-Linien folgen. Klinisch zeichnen sie sich durch Hyperpigmentierungen und eine samtige, teils warzige Oberfläche aus. Nach neuesten molekulargenetischen Untersuchungen zeigen etwa ein Drittel der Patienten postzygotische aktivierende Mutationen von Fibroblast-Growth-Factor-Rezeptor (FGF-R3), die in der frühen Embryonalperiode auftreten. Diese Mutationen sind in den erkrankten Arealen nachweisbar, fehlen aber in der gesunden Umgebung [3] (Abbildung 1).

Auch in seborrhoischen Warzen, die sich nahezu bei allen Erwachsenen finden, lassen sich FGF-R3-Mutationen nachweisen [4]. Für die Zukunft wäre es denkbar, dass durch die topische Applikation von Substanzen, die die FGF-R3-Rezeptoren blockieren, neue Therapieoptionen für diese sehr häufigen und oft störenden Veränderungen erhältlich sein werden.

Malignes Melanom

Die Therapie des Primärtumors ist weitgehend standardisiert. Für in-situ-Tumoren wird für die Operation ein Sicherheitsabstand von einem halben Zentimeter empfohlen, bei einer Tumordicke bis zwei Millimeter ein Zen-

timeter und bei einer Tumordicke über zwei Millimeter zwei Zentimeter. Die Entfernung des nuklear-medizinisch identifizierten Schildwächterlymphknotens (Sentinel-Lymphknoten) sollte ab einer Tumordicke von 1,0 Millimeter erfolgen. In mehreren multizentrischen Studien konnte gezeigt werden, dass das rezidivfreie Überleben mit dem Status des Schildwächterlymphknotens korreliert und dieser daher ein wesentlicher prognostischer Faktor ist [2]. In einer 2006 publizierten randomisierten multizentrischen Studie zeigte sich eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens durch die Entfernung des Schildwächterlymphknotens, hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied [8].

Eine Metaanalyse der adjuvanten Interferontherapie bei Melanompatienten ergab, dass adjuvant gegebenes Interferon das Risiko eines Tumorrezidivs reduziert und das Gesamtüberleben verbessert, wobei allerdings der Einfluss auf das Gesamtüberleben relativ gering war. Die Dosis und die Dauer der Interferontherapie hatten keinen signifikanten Einfluss [16].

Die EORTC-Studie Nr. 18991 an 1.256 Patienten im Stadium III (Mikro- und Makrometastasen in Lymphknoten) mit pegyliertem Interferon wurde 2008 im *Lancet* publiziert. 627 Patienten wurden für acht Wochen in der Induktionsphase mit 6 µg/kg Körpergewicht pro Woche behandelt und dann in der Dauertherapie mit

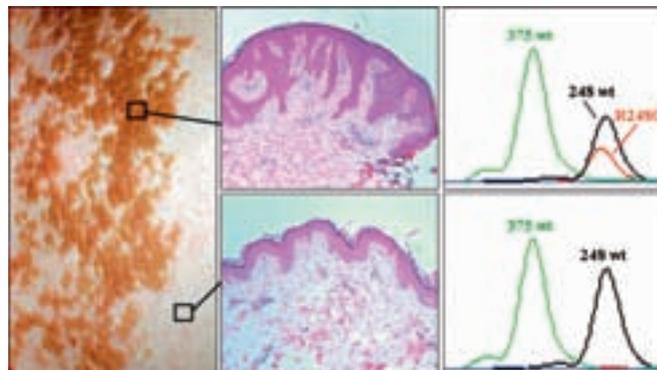


Abbildung 1: Weicher epidermaler Nävus. Histologie aus dem Nävus mit Akanthose und Papillomatose und normale Haut im Vergleich. In der erkrankten Haut in der SNaP-Shot-Analyse R248C-Mutation.

3 µg/kg pro Woche. 629 Patienten waren in der Kontrollgruppe. Die Randomisierung erfolgte hinsichtlich mikroskopischer Metastasierung (N1), versus makroskopischer Metastasierung (N2), Anzahl der positiven Lymphknoten, Tumordicke, Ulzeration des Primärtumors und Geschlecht der Patienten. Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 3,8 Jahren waren in der Interferongruppe 328 Rezidive aufgetreten und in der Kontrollgruppe 368. Das ercheinungsfreie Überleben nach vier Jahren war 45,6 Prozent in der Interferongruppe und 38,9 Prozent in der Kontrollgruppe. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab sich kein Unterschied. Den größten Vorteil von der Interferontherapie hatten die Patienten, bei denen bei der Entfernung des Schildwächternotens Mikrometastasen gefunden worden waren [1].

Basierend auf den Studienergebnissen wird eine niedrig dosierte (drei bis sechs Millionen IE dreimal pro Woche) Interferontherapie für Patienten empfohlen, deren Melanome dicker als zwei Millimeter waren und für Patienten mit ulzerierten Primärtumoren, bei manifesten Lymphknotenmetastasen eine Hochdosis (zum Beispiel 20 Millionen IE pro qm Körperoberfläche in den ersten vier Wochen intravenös oder

subkutan, gefolgt von sechs Millionen IE dreimal pro Woche für eineinhalb Jahre) Interferontherapie [2].

Im Stadium der Fernmetastasierung stehen operative Maßnahmen, Strahlentherapie und Chemotherapie zur Verfügung. Indikationen für eine systemische Chemotherapie sind inoperable Rezidivtumoren und regionäre Metastasen sowie Fernmetastasen. Die Behandlungen sind überwiegend unter palliativen Gesichtspunkten angezeigt, die Erhaltung der Lebensqualität ist zu beachten [2].

Seit Anfang der Achtzigerjahre werden therapeutische Impfstrategien zur Behandlung des malignen Melanoms verfolgt. Sie basieren auf der Tatsache, dass das maligne Melanom ein stark immunogener Tumor ist. CD8-positive zytotoxische T-Zellen erkennen tumorassoziierte Antigene (Peptide), die zusammen mit HLA-Klasse I-Molekülen an der Oberfläche der Tumorzellen präsentiert werden. Es kommt zur Freisetzung zelltoxischer Granula und zur Aktivierung der Tumorzellapoptose durch Stimulation von T-Zell-Rezeptoren (Fas und TRAIL). CD4-positive Helfer-T-Zellen erkennen Peptide, die zusammen mit HLA-Klasse II-Molekülen exprimiert werden

und führen zur Zytokin-Sekretion wie IL2, Interferon-γ und TNF-α. Es kommt auch zur Stimulation antigenpräsentierender Zellen und eine direkte Zytolyse von HLA-Klasse II exprimierenden Tumorzellen ist möglich. Neue Daten belegen auch ein immunsupprimierendes Tumormikromilieu. So sezernieren Tumorzellen immunsupprimierende Faktoren wie Interleukin 10 und TGF-β. Sie verhindern damit die Ausreifung von dendritischen Zellen, bewirken einen Antigendefekt von T-Zellen und eine Induktion von immunsupprimierenden regulatorischen T-Zellen (Treg). Makrophagen im Tumorstroma und Tumorzellen produzieren das Enzym Indolamin-2,3-Deoxygenase (IDO), das das für die T-Zellen essenzielle Tryptophan abbaut. Dadurch wird die Proliferation der T-Zellen zusätzlich gehemmt. Deshalb erscheint eine Immuntherapie, die sich sowohl gegen Tumorzellen als auch gegen die Stromazellen des Tumors richtet, besonders Erfolg versprechend. Leider konnte bisher nur eine Minderheit von Patienten von der Behandlung profitieren. Zukünftig wird eine genauere Selektion für diese Therapieform geeigneten Patienten von entscheidender Bedeutung sein [14].

In einer jüngeren Studie wurden 120 Patienten mit metastasiertem malignem Melanom, die

Anzeige

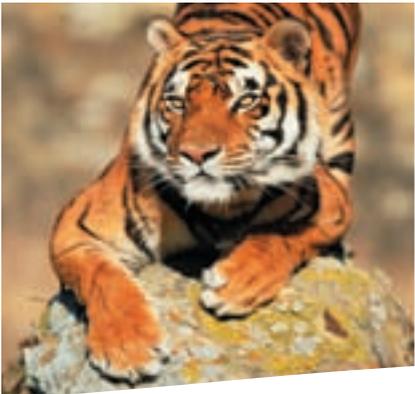
Konzentriert und effektiv...

...bearbeiten unsere Profis seit fast 30 Jahren die medizinische Privatabrechnung von 1700 Kunden in ganz Deutschland. Erstklassige Referenzen geben Ihnen die Sicherheit mit einem kompetenten Partner zusammen zu arbeiten. Testen Sie uns ohne Risiko mit „Geld-zurück-Garantie“!

T E L E F O N

089 14310-115

Die GOÄ-Experten. Herr Wieland www.medas.de




Medas

MEDAS privatärztliche
Abrechnungsgesellschaft mbH



Abbildung 2: Chronisch stationäre Psoriasis vor ...

... und unter der Therapie mit dem Antikörper Adalimumab.

HLA-A2 positiv waren, mit einer HLA-A1 restringierten Melanomantigen-Vakzine behandelt. Patienten (n=25), die eine Immunantwort entwickelten, hatten eine Überlebenszeit von 21,3 Monaten im Vergleich zu 13,4 Monaten, bei den Patienten, bei denen keine Immunantwort erreicht wurde [6].

Eine neue Therapieform, die auf das Stroma des Tumors und die Tumor-assoziierte Entzündung zielt, ist eine Kombination von antiinflammatorischen, angiostatischen und immunmodulierenden Substanzen. Die Kombination von COX-2-Inhibitoren (Rofecoxib 25 mg/d), Pioglitazon (PPAR- α/γ -Agonist) (60 mg/d) und Trophosphamid (3 x 50 mg/d) ergab bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom eine relativ gute Ansprechrate bei niedriger Toxizität. Patienten, bei denen unter der Therapie das C-Reaktives-Protein (CRP) abfiel, hatten den größten Vorteil hinsichtlich der Verlängerung der Überlebenszeit [12].

Eine zielgerichtete Therapie (targeted therapy) ist auch die Kombination eines Zytostatikums mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor. So ist bekannt, dass bei der Mehrzahl der Patienten mit malignem Melanom ein bestimmter Signaltransduktionsweg aktiviert ist. Der Kinase-Inhibitor Sorafenib, der in-vitro dosis-abhängige Antitumoraktivität zeigte, wurde bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom mit Dacarbazin (DTIC) kombiniert. Das mediane progressionsfreie Überleben in der Sorafenib- und DTIC-Gruppe war 21,1 Wochen versus 11,7 Wochen in der Placebo und DTIC-Gruppe. Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens nach sechs und neun Monaten und für die Zeit

bis zur Tumorprogression waren statistisch signifikante Unterschiede zu verzeichnen. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergaben sich aber keine Unterschiede [7].

Dass Inhibitoren der Tyrosinkinasen einen neuen Ansatz in der Therapie des malignen Melanoms darstellen, wird durch eine eindrucksvolle Kasuistik belegt. Bei einer 79-jährigen Patientin mit anorektalem malignem Melanom, bei der es zu einer massiven Tumorprogression kam und deren Tumor KIT-Mutationen aufwies, brachte eine orale Therapie mit Imatinib-Mesylat (Glivec®), das zur Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren zugelassen ist, eine dramatische Befundbesserung [5].

Neue Ansätze sind möglicherweise auch vom Konzept der Tumorstammzellen und ihrer Interaktionen mit dem Tumorstroma zu erwarten, das auch beim malignen Melanom diskutiert wird [15].

Entzündliche Hauterkrankungen

In der Pathogenese der Psoriasis vulgaris spielen angeborene und erworbene Immunität eine wesentliche Rolle. Es kommt zu einer Aktivierung von dendritischen Zellen in der Epidermis und Dermis, die über eine Produktion der Botenstoffe TNF- α und IL23 die Entwicklung von TH1- und TH17-Zellen fördern. Diese Zellen wiederum bilden Mediatoren, die zu den epidermalen und vaskulären Veränderungen der Psoriasis beitragen. Antimikrobielle Peptide sind ein wesentlicher Bestandteil der angebore-

nen Immunität und für die Homöostase der Haut von großer Bedeutung. Nahezu alle bekannten antimikrobiellen Peptide kommen in Psoriasisläsionen vermehrt vor [9].

Die systemische Therapie der Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis wurde in den vergangenen Jahren durch die Einführung der „Biologika“ wesentlich erweitert. Darunter versteht man gen- oder biotechnologisch hergestellte Produkte lebender Zellen, zu denen monoklonale Antikörper, rekombinante Zytokine und Fusionsproteine zählen.

Ein wesentliches Zielmolekül für „Biologika“ ist TNF- α , der in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris und der Psoriasis arthropathica eine wesentliche Rolle spielt.

Vor Einleitung der Therapie muss eine Tuberkulose durch Röntgenthorax, Mendel-Mantoux Test und gegebenenfalls Quantiferon-Test ausgeschlossen werden. Der chimäre humanmurine Antikörper Infliximab (Remicade®) ist zur Therapie der Psoriasis und der Psoriasisarthritis zugelassen und wird in einer Dosis von 5 mg pro kg i. v. verabreicht. Nach der Erstinjektion folgen weitere Injektionen nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen. Weitere dermatologische wichtige Off-Label-Indikationen sind das Pyoderma gangraenosum und der Morbus Behçet. Da es sich um einen chimären Antikörper handelt, sind neben den typischen Nebenwirkungen wie Exazerbation einer Tuberkulose oder schweren Infektionen auch allergische Reaktionen möglich.

Adalimumab (Humira®) ist ein humaner Antikörper, von dem alle zwei Wochen 40 mg subkutan appliziert werden (Abbildung 2).

Etanercept (Enbrel®) ist ein humaner löslicher TNF- α -Rezeptor, der zirkulierendes TNF- α blockiert und die Bindung an den TNF- α -Rezeptor verhindert. Pro Woche werden 25 oder 50 mg zweimal subkutan appliziert.

Efalizumab (Raptiva®) blockiert selektiv die T-Zell-Funktion, da es gegen CD11a gerichtet ist, das bei der Lymphozytenaktivierung, Adhäsion und Migration eine wesentliche Rolle spielt. Es ist bei der Psoriasis wirksam, nicht jedoch bei der Psoriasisarthropathie. Die Dosierung beträgt 0,7 bis 1,0 mg/kg Körpergewicht wöchentlich intravenös. Im Februar 2009 hat aber die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) das Ruhen der Zulassung für Efalizumab empfohlen, da bei Patienten, die damit behandelt wurden, eine progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML) beobachtet wurde. Zusätzlich wurde Efalizumab mit weiteren schweren ZNS-Nebenwirkungen und Infektionen in Zusammenhang gebracht.

In diesem Jahr (2009) erfolgte die Zulassung von Ustekinumab (Stelara®), einem monoklonalen humanen Interleukin-12/23-Antikörper zur Behandlung mittelschwerer und schwerer Psoriasis vulgaris. Dieser Antikörper bindet an die p40-Einheit von Interleukin12- und 23, die beide in der Pathogenese der Psoriasis eine wesentliche Rolle spielen. In einer multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurden 1.230 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis behandelt. Sie erhielten entweder 45 oder 90

mg Ustekinumab in den Wochen 0, 4 und 12, gefolgt von Behandlungen in zwölfwöchentlichen Abständen. Die Patienten aus der Placebogruppe erhielten ab der zwölften Woche ebenfalls 45 oder 90 mg des Medikaments. Der psoriasis area and severity index (PASI) 75-Wert, der international als Standard zur Beurteilung der Effektivität einer Therapie akzeptiert ist, betrug in der 45 mg Gruppe 66,7 Prozent und in der 90 mg Gruppe 75,7 Prozent, in der Placebo-Gruppe dagegen nur 3,7 Prozent. Nach 28 Wochen betrugen die Werte 69,5 Prozent bzw. 78,5 Prozent. Die Patienten, die zu Beginn Placebo erhalten hatten, zeigten nach dem Wechsel auf die Studienmedikation ebenfalls ein sehr gutes Ansprechen. Ustekinumab wurde sehr gut vertragen und die Nebenwirkungen unterschieden sich in der Verum- und Placebo-Gruppe nicht signifikant. Schwere Infektionen und maligne Tumoren waren in allen Behandlungsgruppen selten, ebenso kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Allerdings können aufgrund der begrenzten Dauer der Studien Langzeitnebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden. Die bisherigen Daten belegen aber, dass Ustekinumab eine sehr effektive Therapie für die Psoriasis darstellt. Behandlungen mit zwei subkutanen Injektionen im Abstand von vier Wochen, gefolgt von Injektionen in zwölfwöchigem Abstand führten zu einem PASI-75-Wert von etwa 75 Prozent der Patienten. Für Patienten, die schlechter auf die Therapie ansprachen, scheint eine Dosis von 90 mg alle acht Wochen erfolversprechend [4, 11].

Der monoklonale Antikörper Rituximab (MabThera®) ist direkt gegen CD20, ein B-Zellen-typisches, transmembranöses Protein gerichtet und verhindert die Aktivierung,

Proliferation und Differenzierung von B-Zellen. Er wurde für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen entwickelt, mittlerweile existieren aber auch Berichte über den Einsatz bei bullösen Autoimmunerkrankungen der Haut und beim atopischen Ekzem [10].

Chronisches Handekzem

Chronische Handekzeme sind mit einer Prävalenz von bis zu 10 Prozent in Nordeuropa sehr häufig. Ätiopathogenetisch sind Irritanzien, Allergene und endogene Faktoren wie eine atopische Diathese ursächlich verantwortlich. Die Vermeidung von Allergenen und Irritanzien, Hautpflege, Hautschutz und die topische Anwendung von Glukokortikosteroiden sind Therapie der Wahl. In einer 2008 publizierten randomisierten, placebokontrollierten prospektiven multizentrischen Studie wurden 1.032 Patienten mit schwerem, therapieresistentem Handekzem mit 10 mg versus 30 mg Alitretinoin (Toctino®) pro Tag versus Placebo für 24 Wochen behandelt. Bei 47,7 Prozent der Patienten, die 30 mg erhielten, kam es zu einer wesentlichen Besserung des Handekzems, bei den Patienten, die 10 mg erhalten hatten, bei 27,5 Prozent und bei den Placebo-behandelten Patienten bei 16,6 Prozent. Die Behandlung wurde gut toleriert und es kam zu dosisabhängigen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schleimhautveränderungen, Hyperlipidämie und sowohl vermindertem freien Thyroxin als auch TSH. Die Zeit bis zum Rezidiv betrug nach Abschluss der Therapie etwa sechs Monate [13]. Mittlerweile wurde das Medikament zugelassen und die klinischen Erfahrungen zeigen, dass durch eine längerfristige Therapie die Ansprechraten erhöht werden können.

Der Autor erklärt, dass sie keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten hat, deren Interessen vom Manuskript positiv oder negativ betroffen sein könnten.

Das Literaturverzeichnis kann beim Verfasser angefordert oder im Internet unter www.blaek.de (Ärztblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.

Professor Dr. Dr. h. c. Michael Landthaler, Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie der Universität Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg

Schlussbemerkung

Bei den ausgewählten Neuerungen handelt es sich um eine subjektive Auswahl und viele neue Entwicklungen konnten nicht angeführt werden. Zu nennen sind beispielsweise die Einführung des Hautkrebs-Screenings, die dermatologische Lasertherapie, molekulargenetische Untersuchungen des malignen Melanoms, die Entdeckung der zugrundeliegenden Mutationen bei zahlreichen Genodermatosen, neue Therapien bei malignen Lymphomen der Haut, neue pathophysiologische Konzepte bei Juckreiz und die Behandlung von Säuglingshämangiomen mit Propanolol. Diese Liste ließe sich weiter fortführen und belegt eindrucksvoll die Entwicklungen in der modernen Dermatologie.