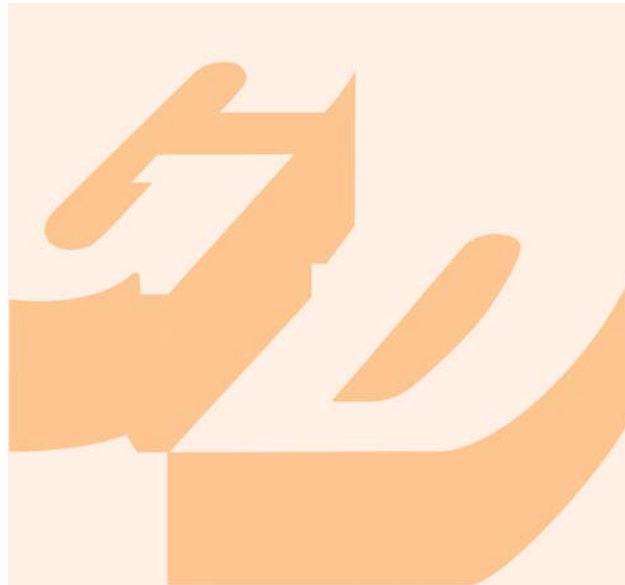


Vortragsszusammenfassungen

Wissenschaftliches Hauptprogramm
Teil 2



Vortragsreihe „Dermatopharmakologie und
Dermatotherapie“

Selektive Glukokortikoid-Rezeptor-Agonisten (SEGRA): Eine neue Klasse anti-inflammatorisch wirksamer Substanzen

Dr. Heike Schäcke

*unter Mitarbeit von Wolf-Dietrich Döcke, Stefan Jaroch, Hartmut Rehwinkel, Markus Berger, Khusru Asadullah und Ulrich Zügel
Bayer Schering Pharma AG, Berlin*

Since their introduction, the extraordinary importance of glucocorticoids (GCs) in the treatment of inflammatory and autoimmune disorders is undisputed, despite their known undesired effects. In the nineties, major scientific progress was made with the discovery that the positive and negative regulation of gene expression via the glucocorticoid receptor (GR) are mediated by different mechanisms. In the last years it has been accepted that many of the anti-inflammatory activities of GCs are exerted by their suppressing activity of certain target genes via the GR (transrepression).

In contrast, several side effects of GCs seem to be mediated by transactivation of target genes. This discovery led to the assumption that it might be possible to dissociate the therapeutic effects of GCs from their side effects by using ligands which specifically or preferentially address one of the two pathways.

We characterized a first representative of a novel class of GR ligands aiming predominantly at via transrepression and to a minor extent via transactivation. The potency in transrepression of our compound is clearly better than that of prednisolone whereas transactivation efficacy is markedly lower.

The novel GR ligand reaches full inhibition of inflammatory effects in the croton oil induced ear inflammation model and its maximum anti-inflammatory efficacy is comparable to GCs of moderate potency. The compound shows clearly less topical side effects than prednisolone and almost no systemic side effects after topical high-dose treatment for a long period of time.

Thus, the dissociated GR ligand represents a useful novel therapeutic modality which may complement existing therapeutic principles for topical and systemic treatment of inflammatory diseases.



Neue Erkenntnisse zur kutanen Resorption und Metabolisierung topischer Glukokortikoide

*Prof. Dr. Monika Schäfer-Korting
Fachbereich Pharmazie, Freie Universität Berlin*

Glukokortikoide zur Anwendung an der Haut zeichnen sich vielfach durch eine höhere Lipophilie als das physiologische Cortisol beziehungsweise das wichtigste systemisch applizierbare Prednisolon aus. Freie Hydroxylgruppen an C₁₇ und C₂₁ werden nämlich durch Einführung von Estergruppen maskiert.

C₂₁-Ester können von Keratinozyten enzymatisch gespalten werden. Neben der Arzneiform (Creme, Salbe und andere) kann auch die Geschwindigkeit der Esterhydrolyse die Resorption von der Hautoberfläche beeinflussen. So wird beispielsweise Prednicarbat am besten bei Applikation einer Salbe resorbiert. Die Resorption ist bei Applikation einer Fettsalbe und mehr noch einer Creme geringer.

Erfolgt dagegen keine ungestörte Hydrolyse der Muttersubstanz, unterscheidet sich die Prednicarbat-Resorption bei diesen drei Systemen nicht. Die Resorption ist dann stets gering.

Mit rekonstruierter Epidermis stehen heute diskriminierende Testmatrices humanen Ursprungs in hineinreichendem Umfang für solche Untersuchungen zur Verfügung. Eine

Testung an Membranen eignet sich dagegen für die Erfassung dieser Effekte nicht.

Auch Arzneistoffträgersysteme können die kutane Resorption wesentlich beeinflussen. Neue Erkenntnisse zeigen die große Bedeutung der Art der Interaktion von Arzneistoff und Träger.



Antibakterielle photodynamische Therapie bei Hautkrankheiten

Dr. Tim Maisch

*Klinik und Poliklinik für Dermatologie,
Universität Regensburg*

Die weltweite Zunahme der Antibiotikaresistenz, insbesondere von MRSA, hat die Suche nach neuen alternativen Methoden eingeleitet. Als neues Verfahren ist die antibakterielle photodynamische Therapie zu nennen.

Grundlage der photodynamischen Inaktivierung von Bakterien ist die Generierung von reaktiven Sauerstoffspezies durch einen zellulär lokalisierten Photosensibilisator in Anwesenheit von Sauerstoff, der durch Licht der entsprechenden Wellenlänge angeregt wird. Photosensibilisatoren wie Haematoporphyrin, Phthalocyanine, Photofrin, 5-Aminolävulinsäure und die neue Klasse der Fullerene zeigten bisher gute Erfolge bei der Inaktivierung von Bakterien *in vitro* und im Tiermodell, wobei die oxidative Schädigung nach Bestrahlung von *S. aureus*, *E. coli* oder *P. aeruginosa* durch veränderte Zellwandstrukturen, verlängerte Bakterien ohne Trennung von Tochterzellen und cytoplasmatische Veränderungen gekennzeichnet ist.

Im Hinblick auf mögliche Indikationen in der Dermatologie wird die Anwendung der antibakteriellen PDT bei lokalen Haut- und Wundinfektionen, infizierten Ulzera oder zur Reduktion einer nosokomialen Besiedelung multi-resistenter Bakterien von Hautarealen diskutiert. Der entscheidende Vorteil bei der lokalen Applikation von Photosensibilisatoren

mit anschließender Bestrahlung liegt darin, dass unabhängig vom Resistenzmuster eines Bakteriums eine Inaktivierung ähnlich wie bei einem Antiseptikum erfolgt.

Allerdings werden die Pharmakokinetik, die Art des Photosensibilisators, die Dauer der Behandlung, die Lichtapplikation und die Bestrahlungsareale mit darüber entscheiden, ob die antibakterielle PDT in der Zukunft eine alternative Behandlungsform darstellen wird.



Vortragsreihe „Dermatopharmakologie und Dermatotherapie“

Calcineurininhibitoren in der Dermatologie: Derzeitige Relevanz und Entwicklungspotenziale

*Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Wollenberg
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie,
Ludwig-Maximilians-Universität München*

Der kutane Entzündungsprozess zahlreicher Hauterkrankungen involviert an zentraler Stelle eine Aktivierung des Nuklearfaktors aktivierter T-Zellen (NFaT) und davon abhängiger proinflammatorischer Zytokine. Eine Hemmung dieser Aktivierungsprozesse ist durch Translokationshemmung von Calcineurin aus dem Zytoplasma in den Zellkern möglich.

Genau dies bewirken die drei zugelassenen Calcineurininhibitoren Cyclosporin A (CyA), Tacrolimus (Tac) und Pimecrolimus (Pim), wobei Tac und Pim als topisch anwendbare Calcineurininhibitoren (TCI) eine klinisch bedeutsame Sonderstellung einnehmen. Zur systemischen Anwendung in der Transplantationsmedizin sind CyA und Tac seit mehreren Jahren erhältlich und gut eingeführt. Zugelassen für dermatologische Erkrankungen ist allein CyA bei schwerer Psoriasis und schwerem atopischem Ekzem.

Die Stärken der TCI sind der schnelle Wirkungseintritt bezüglich Hautrötung und Juckreiz sowie das Fehlen unerwünschter Kortikosteroidwirkungen wie Atrophie von Epidermis und Dermis oder Bildung von Striae distensae und Teleangiektasien. In der Langzeitanwendung benötigen Pim-haltige Therapieschemata zusätzlich ein Kortikosteroidexternum, bei Tac ist eine Monotherapie möglich und gut dokumentiert.

Selektive Schwächen der derzeit verfügbaren TCI liegen für Tac vor allem in der sehr fettreichen Salbengrundlage, für Pim in der vergleichsweise geringen Wirkstärke. Alle TCI können ein subjektiv unangenehmes Wärmegefühl direkt nach dem Auftragen und eine Gesichtsrötung im zeitlichen Zusammenhang mit Alkoholenuss erzeugen.

Neben der zugelassenen Indikation, atopischem Ekzem, sind TCI aus unserer klinischen Erfahrung heraus bei Lichen ruber mucosae, Pyoderma gangraenosum, jedwedem Lidexzem und genitalem Lichen sclerosus Mittel der ersten Wahl. Eine sinnvolle Behandlungsoption können sie bei perioraler Dermatitis, seborrhoischem Ekzem und Lichen sclerosus darstellen. Eine widersprüchliche Datenlage, ungünstige eigene Erfahrungen oder bessere Alternativen sehen wir unter anderem bei Vitiligo, Lupus erythematoses, GvHD, allergischer Kontaktdermatitis oder hyperkeratotischem Handekzem.

Entwicklungsbedarf ist vor allem bezüglich galenischer Variabilität für stabile TCI-Grundlagen, neuer TCI-Substanzen und einer Erweiterung des Zulassungsspektrums gegeben.

