

Abstracts

Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 2)



Gesellschaft für Dermopharmazie

Vorsitzende der Vortragsreihe „Dermatotherapie“:
Prof. Dr. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. Dr. Thomas Ruzicka, München

Vorsitzende der Vortragsreihe „Dermokosmetik“:
Prof. Dr. Cornelia Keck, Pirmasens
Dr. Joachim Kresken, Viersen

Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 2:
Vortragsreihe „Dermatotherapie“

Therapie blasenbildender Autoimmunkrankheiten der Haut

*Prof. Dr. med. Michael Hertl,
Klinik für Dermatologie und Allergologie,
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg*

Blasenbildende Autoimmundermatosen sind häufig schwer verlaufende Autoimmunerkrankungen der Haut, die mit chronischen Blasen beziehungsweise Erosionen an Mundschleimhaut und Haut einhergehen. Darüber hinaus sind sie von besonderem immunologischen und therapeutischen Interesse, da ihre Pathogenese gut verstanden ist und somit Ansätze für gezielte therapeutische Weiterentwicklungen, die sich an der Pathogenese dieser Erkrankungen orientieren, gegeben sind. Entsprechend internationaler Übereinkunft besteht die Standardtherapie blasenbildender Autoimmunerkrankungen aus der systemischen Gabe von Glukokortikoiden (meist Prednisolon) in Kombination mit immunsuppressiven Adjuvantien, zum Beispiel Azathioprin, Mykofenolat Mofetil oder Cyclophosphamid. Darüber hinaus gibt es Pathogeneseorientierte Therapieansätze, wie die Immunadsorption, die Depletion peripherer B-Zellen mit Anti-CD20 (Rituximab) sowie die Gabe hochdosierter intravenöser Immunglobuline. Bislang konnte lediglich gezeigt werden, dass systemische Glukokortikoide zu einer klinischen Remission führen. Dagegen zeigen die immunsuppressiven Adjuvantien lediglich einen morbestatistischen Effekt beziehungsweise führen zu einer Reduktion der kumulativen Dosis systemisch verabreichter Glukokortikoide bis zum Erreichen einer klinischen Remission. Aufgrund der multiplen Begleitwirkungen ist es das Ziel, bei diesen Erkrankungen die systemische Glukokortikoid-behandlung möglichst kurzfristig durchzuführen. Dagegen werden immunsuppressive Adjuvantien auch über den Zeitpunkt der klinischen Kontrolle hinaus, zumindest bis zum vollständigen Eintreten einer klinischen Remission, verabreicht. Bislang gibt es nur retrospektive Studien, die zeigen, dass der Einsatz der Immunadsorption, gerade bei den Pemphiguserkrankungen, zu einem schnelleren Erreichen klinischer Remissionen führt. Derzeit läuft in Deutschland eine multizentrische Studie, die den additiven Effekt der Immunadsorption in Kombination mit der immunsuppressiven Therapie beim Pemphigus zeigen soll. Rituximab führt sehr schnell zu einer klinischen Besserung von Pemphiguserkrankungen (zum Pemphigoid gibt es nur wenige Studien). Möglicherweise wirkt Rituximab nicht nur durch die Depletion der Gedächtnis B-Zellen als Vorläuferzellen Autoantikörper-produzierender Plasmazellen, sondern auch durch die inhibitorische Wirkung auf autoaggressive T-Zellen. Derzeit läuft in Frankreich eine prospektive klinische multizentrische Studie, die die Wirksamkeit von Rituximab bei Patienten mit Pemphigus zeigen soll. Die intravenöse Gabe von Immunglobulinen gewinnt gerade bei Erkrankungen der Pemphigusgruppe beziehungsweise beim Schleimhautpemphigoid an zunehmender Bedeutung; aber auch hier liegen nur zahlreiche retrospektive Studien vor. Eine prospektive klinische Studie steht noch aus. In der Gesamtschau werden die Ergebnisse mit den zuletzt genannten zielgerichteten Therapien insbesondere beim Pemphigus und bullösen Pemphigoid auch eine Bedeutung für die Behandlung weiterer Autoimmunerkrankungen haben und sind somit von großem aktuellen Interesse in der Entzündungsmedizin.



Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 2:
Vortragsreihe „Dermatotherapie“

Medikamentöse Therapie des malignen Melanoms - Stand 2013

*Prof. Dr. med. Stephan Grabbe,
Universitäts-Hautklinik, Mainz*

In der Therapie des metastasierten Melanoms ist gegenwärtig ein geradezu atemberaubender Innovationsschub zu verzeichnen, der zu völlig neuen Therapieprinzipien sowohl im Bereich der „small molecules“ (Inhibition mutierter Tyrosinkinasen, die für die onkogene Proliferation essenziell sind) als auch der Immuntherapie (Blockade immun-inhibitorischer Signale) geführt hat. Mit Vemurafenib und Ipilimumab sind hier jeweils die ersten Wirksubstanzen zugelassen worden. Eine ganze Reihe weiterer Therapeutika dieser Art befindet sich derzeit in der klinischen Prüfung. Der Vortrag wird einen Überblick über diese Substanzklassen geben.



Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 2:
Vortragsreihe „Dermatotherapie“

Aktuelle Entwicklungen in der Therapie der Alopecia areata

*Prof. Dr. med. Hans F. Merk,
Hautklinik der Medizinischen Fakultät der RWTH, Aachen*

Die Alopecia areata oder kreisrunde Haarausfall ist die häufigste Autoimmun-erkrankung, die feingeweblich durch dichte Ansammlungen von T-Lymphozyten im Bereich des Haarfollikels gekennzeichnet und mit einem nicht vernarbenden Haarausfall verbunden ist. 1,7 % aller Menschen erleiden diese Erkrankung, deren Verlauf im Einzelfall nicht vorhersehbar ist. Bei 5 % der Patienten weitete sie sich zur Alopecia totalis – Verlust aller Kopfhaare – und bei 1 % zur Alopecia universalis – Verlust aller Haare – aus. Bei mehr als 50 % der Patienten manifestiert sich die Erkrankung, die eine erheblich Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeuten kann, bereits in den ersten beiden Lebensjahrzehnten. Dem Haarausfall geht häufig eine Depigmentierung voraus, was als das Phänomen des „plötzlichen Ergrauens“ bekannt ist. Topische und systemische Behandlungen stehen gegenwärtig zur Verfügung. Dazu gehören die topische oder intraläsionale Anwendung von Glukokortikoiden, Minoxidil, Cignolin und eine topische Immuntherapie in Form einer Kontaktekzem-Auslösung mit Diphenylcyclopropenol, weiterhin die systemische Anwendung von Cyclosporin, Sulfasalazin, Methotrexat und Azathioprin. Die meisten Anwendungen dabei sind „off label“. In den letzten Jahren durchgeführte GWAS (genome wide association studies) ergaben Risiko-Loci im Genom, die auch bei anderen Autoimmunerkrankungen wie Typ1-Diabetes, M. Crohn, SLE, multiple Sklerose und Psoriasis gefunden werden. Diese Befunde haben neue therapeutische Optionen eröffnet, die gegenwärtig in klinischen Studien geprüft werden.

Petukhova L et al.: Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. Nature 466 (2010) 113-117



Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 2:
Vortragsreihe „Dermokosmetik“

Wirksamkeitsprüfung von barriere- stabilisierenden Hautpflegepräparaten mit Hilfe der Elektronenmikroskopie

*Dipl.-Ing. Stephan Dähnhardt-Pfeiffer
unter Mitarbeit von Dähnhardt, D.,
Microscopy Services Dähnhardt GmbH, Flintbek*

Eine wesentliche Ursache des atopischen Ekzems (AE) ist eine gestörte epidermale Hautbarriere. Diese spiegelt sich – auch bei klinisch nicht läsionaler Haut – in einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust, einer geringeren Hydratation des Stratum corneums (SC) und einer veränderten Organisation der Lipidlamellen sowie deren Zusammensetzung wider. Darüber hinaus ist die Penetration von Schadstoffen und Allergenen durch die Haut erleichtert, was über synergistische immunologische Mechanismen den akuten Ekzemschub auslösen kann. Cholesterol, freie Fettsäuren und die Ceramide spielen dabei eine Schlüsselrolle. Die Verbesserung der „Barrierestruktur“ kann durch Anwendung von Pflegeprodukten oder mittels Behandlung mit pharmazeutischen Produkten erfolgen. Zur Bestimmung der Qualität der Barriere wird der transepidermale Wasserverlust (TEWL) und die Hautfeuchte (HF) bestimmt. Diese beiden biophysikalischen Parameter beschreiben die epidermale Hautbarriere indirekt. Eine direkte Analyse der Integrität der Hautbarriere ist nur mittels der Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) möglich. Dieses Verfahren erlaubt die direkte Abbildung der Lipidlamellen im Interzellularraum (IZR) zwischen den Korneozyten im SC. Ein neues Verfahren zur nicht invasiven Probenentnahme von Corneozyten aus dem Stratum Corneum, in Kombination mit einer anschließenden morphometrischen Analyse (Lipbarvis®) erlaubt erstmals die Charakterisierung und die semiquantitative Bestimmung der Lipidlamellen im IZR. Parallel zu dieser Visualisierung erfolgt die Analyse der SC-Lipide mittels High Performance Thin Layer Chromatographie (HPTLC).

Die Beeinflussung der Barrierestruktur wurde nach Anwendung unterschiedlicher Präparate untersucht. An Probanden mit trockener beziehungsweise sehr trockener Haut wurden Pflegeprodukte untersucht, an Patienten mit AE wurde die Wirkung unterschiedlicher Medikamente verglichen. In allen Untersuchungen wurden vor und nach der Anwendung der TEWL und die Hautfeuchte erfasst, sowie bei den Patienten mit AE der SCORAD bestimmt. Die Qualität der Hautbarriere wurde mittels der Lipbarvis® Technologie analysiert.

Folgende Veränderungen bei den Ergebnissen der biophysikalischen Messungen und im TEM konnten im Vergleich zwischen unbehandelter und behandelter Haut festgestellt werden: verminderter TEWL, erhöhte Werte für die Hautfeuchte. Im TEM zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Reorganisation der Lipidlamellen im IZR. Diese Ergebnisse konnten durch die HPTLC Analyse bestätigt werden. Die Kombination aus TEM mittels der Lipbarvis®-Technologie und der Lipidanalytik ermöglicht eine klare Analyse, ob es sich bei der veränderten Qualität der Hautbarriere um endogene oder exogene Lipide handelt.



Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 2
Vortragsreihe „Dermokosmetik“

Schutz vor Hautirritationen durch Antioxidanzien enthaltende Dermokosmetika

*Prof. Dr. med. Christoph M. Schempp,
Universitäts-Hautklinik, Freiburg im Breisgau*

In den letzten Jahren mehren sich die wissenschaftlichen Hinweise, dass reaktive Sauerstoff-Spezies bei der Entstehung und Unterhaltung von Hautirritationen eine wichtige Rolle spielen. Verschiedene Kontaktallergene, aber auch Irritantien, induzieren die Bildung von freien Radikalen in der Haut, die in der Folge zu einer Hautentzündung führen können. In einer Studie mit 18 gesunden Probanden wurden Testareale der Haut mit Dithranol oder Natriumlaurylsulfat behandelt und die Bildung von Sauerstoffradikalen indirekt über die Expression der Kupfer-Zinn-Superoxid-Dismutase in Hautbiopsien untersucht. Beide Irritantien führten nach 6 Stunden zu einer deutlichen und nach 96 Stunden zu einer weitgehenden Verringerung der Expression der Kupfer-Zinn-Superoxid-Dismutase. Transgene Mäuse mit einer haut-spezifischen Überexpression der extrazellulären Superoxid-Dismutase waren weniger empfänglich für die Auslösung einer allergischen oder irritativen Dermatitis, was ebenfalls auf die Rolle von freien Radikalen hinweist. Umgekehrt verringerte die orale und topische Anwendung des Antioxidans N-Acetyl-Cystein (NAC) eine durch TNCB induzierte irritative, aber auch allergische Kontaktdermatitis. Mit NAC gefütterte Meerschweinchen wiesen eine verringerte Hypersensivität gegen Kaliumdichromat auf. Auch die Konzentrationen von Wasserstoffperoxid in der Haut war signifikant verringert. Die topische Anwendung einer hohen Konzentration von Vitamin E (20 %) hemmte die DNCB oder Phorbol-ester-induzierte irritative Kontaktdermatitis in Ratten und Mäusen. Hingegen konnte in einer Studie mit einer 7,5%igen Quercetin-Creme keine signifikante Wirkung auf das Natriumlaurylsulfat-induzierte irritative Kontakt-ekzem bei 15 Probanden nachgewiesen werden.

Diese vorwiegend tierexperimentellen Daten sprechen insgesamt für eine wichtige Rolle von freien Radikalen bei der Entstehung der irritativen und der allergischen Kontaktdermatitis. Sie weisen auf eine mögliche prophylaktische Wirkung von Antioxidanzien hin. Ein Antioxidans mit besonders starker Radikalfängerwirkung ist das Flavonoid Luteolin. In einem zellbasierten DCFDA-Test betrug die antioxidative Wirkung von Luteolin 3,1 µg/ml, von Trolox 12,5 µg/ml und von NAC 847 µg/ml. Die äußerliche Anwendung eines Luteolin-reichen Flavonoid-Extraktes aus *Reseda luteola* konnte die TNCB-induzierte Kontakthypersensivität in Mäusen vollständig verhindern. Eine neue topische Hautschutzcreme mit einer Kombination von Luteolin und anderen Antioxidanzien weist einen hohen Radikal-Protektionsfaktor auf. Im repetitiven Wasch-Test mit Natriumlaurylsulfat war die antioxidative Creme in allen untersuchten Parametern dem Vehikel überlegen und einer etablierten Hautschutzcreme mit Aluminiumchlorhydrat überlegen beziehungsweise ebenbürtig. Die antioxidative Creme verringerte die Rötung und den transepidermalen Wasserverlust der irritierten Haut und



verbesserte die Hydratation der Hornschicht.

Zusammenfassend können Dermokosmetika mit Antioxidanzien vor Hautirritationen schützen, wie sie zum Beispiel durch häufiges Waschen und wasserlösliche Irritantien vermittelt werden.



Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 2:
Vortragsreihe „Dermokosmetik“

Aktuelle Studiendaten zu Betulin- Emulsionen

*Prof. Dr. med. Wolfgang Gehring,
Hautklinik am Städt. Klinikum Karlsruhe GmbH, Karlsruhe*

Betulin-Emulsionen, auch Betulisionen genannt, sind emulgatorfreie W/O-Emulsionen, die bei trockener empfindlicher Haut mit gestörter epidermaler Barrierefunktion eingesetzt werden können. Unsere Untersuchungen beziehen sich auf eine Betulin-Emulsion, die sich aus Wasser, Jojobaöl und Birkenrindenextrakt (Betulin) zusammensetzt. Pharmakologisch handelt es sich um ein feststoffstabilisiertes System (Pickering-Emulsion). Aufgrund ihrer emulgatorfreien Formulierung grenzen sich Betulisionen grundlegend von emulgatorhaltigen Emulsionen ab, die bei wiederholter Anwendung zu einer Störung der epidermalen Barrierefunktion führen können. In unterschiedlichen Versuchsmodellen konnte der Nachweis erbracht werden, dass dies für die untersuchten Betulin-Emulsionen nicht gilt. Damit eignen sie sich hervorragend zur Verwendung bei atopischer Haut.

Umfassende Studien haben die hydratisierende Wirkung, regenerative Effekte sowie protektive Eigenschaften belegt. Die Schutzwirkung gegenüber Waschaktivsubstanzen konnte experimentell nachgewiesen werden. Somit empfehlen sich Betulin-Emulsionen auch als Hautschutzpräparat in der Berufsdermatologie. Dabei ist von besonderem Interesse, dass sie ausschließlich aus nahrungsmittelkompatiblen Inhaltsstoffen bestehen.

Ein weiterer bemerkenswerter pharmakologischer Effekt bezieht sich auf entzündungsmodulierende Eigenschaften. In einem Entzündungsmodell konnte gut reproduzierbar eine Reduktion der dermalen Durchblutung nachgewiesen werden. Damit scheint die Verwendung von Betulin-Emulsionen bei entzündlichen Hauterkrankungen sinnvoll zu sein.

