

Abstracts

Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 2:
*Vortragssitzung „Dermatopharmakologie und
Dermatotherapie“*



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Vorsitzende:

Prof. Dr. Hans F. Merk, Aachen

Prof. Dr. Dr. Thomas Ruzicka, München

Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 2): Vortragssitzung
„Dermatopharmakologie und Dermatotherapie“:

Die nächste Generation von Hautmodellen für die dermatologische Forschung

Dr. Florian Groeber (1)

unter Mitarbeit von F. Schmid (1), A. Rossi (2), H. Walles (1, 2)

(1) Translationszentrum Würzburg 'Regenerative Therapien für Krebs- und Muskuloskelettale Erkrankungen' Institutsteil Würzburg, Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik (IGB)

(2) Lehrstuhl Tissue Engineering und Regenerative Medizin (TERM), Universitätsklinik Würzburg

Durch Methoden des Tissue Engineerings hergestellte dreidimensionale Hautäquivalente bilden die native humane Haut hinsichtlich ihrer histologischen Architektur, zellulären Zusammensetzung und metabolischen Aktivität ab und eignen sich daher als In-vitro-Testsysteme für den Ersatz von Tierversuchen. Bei bisherigen Hautäquivalenten fehlt jedoch ein funktionelles Blutgefäßsystem, wodurch das Anwendungsspektrum als In-vitro-Testsystem begrenzt ist.

Inzwischen konnte durch die Kombination einer biologischen, vaskularisierten Trägerstruktur (BioVaSc) mit einem neu entwickelten Bioreaktorsystem ein Hautäquivalent mit einem perfundierbaren Gefäßsystem hergestellt werden. Die Generierung dieser sogenannten SkinVaSc erfolgt über die Besiedlung der BioVaSc mit humanen Keratinozyten (hEK) und Fibroblasten. Parallel dazu werden die eingebetteten Gefäßstrukturen der BioVaSc mit humanen mikrovaskulären Endothelzellen (hDMEC) rebesiedelt. Ferner ist durch eine integrierte Sensortechnologie auf Basis der Impedanzspektroskopie eine zerstörungsfreie Überwachung der SkinVaSc hinsichtlich der epidermalen Differenzierung möglich.

Als komplementäre Technologie zu klassischen zellbiologischen Analysen erlaubt die Impedanzspektroskopie zudem eine hoch sensitive Detektion von transienten Effekten auf die Haut, wodurch sich Prozesse wie die epitheliale Wundheilung und subklinische Irritationen erfassen lassen.



Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 2): Vortragssitzung
 „Dermatopharmakologie und Dermatotherapie“:

Biologika in der Psoriasis-Therapie – Update 2016

*Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Körber
 Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
 Universitätsklinikum, Essen*

Die Psoriasis vulgaris ist mit einer Prävalenz von 2-3 % in der deutschen Bevölkerung eine häufige dermatologische Erkrankung. Aktuell wird sie als genetisch determinierte, chronische, immunvermittelte entzündliche Systemerkrankung, welche sich an Haut und Bewegungsapparat, aber auch systemisch manifestieren kann, verstanden.

In den letzten Jahren hat das Verständnis der systemischen Entzündung bei einer Psoriasis vulgaris enorm zugenommen. Pathophysiologisch kommt es bei Patienten mit Psoriasis zur Freisetzung einer Vielzahl von proinflammatorischen Molekülen wie TNF-alpha, IL-23 oder IL-17. Diese proinflammatorischen Moleküle sind verantwortlich für die Entzündungsvermittlung in der Haut und die Entstehung der psoriatischen Plaques, aber auch für die Entwicklung bestimmter Komorbidität und einem gesamt erhöhten kardiovaskulären Risiko.

Patienten mit einer schweren Psoriasis haben eine um circa 3-5 Jahre verkürzte Lebenserwartung als Menschen ohne schwere Psoriasis. Ferner stellt die Inflammation der Psoriasis einen eigenständigen, schweregradabhängigen Risikofaktor sowohl für einen Diabetes mellitus, eine Adipositas und auch für das metabolische Syndrom dar. In verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Reduktion der Psoriasis-Plaques an der Körperoberfläche gleichsam auch eine Reduktion der systemisch messbaren Inflammationsmarker bedeutet. In einer Metaanalyse von Roubille et al. konnte 2015 weiterhin gezeigt werden, dass eine Systemtherapie das relative Risiko für kardiovaskuläre Endpunkte um 25 % senkt, verglichen mit Patienten ohne Systemtherapie.

Die Therapie der Psoriasis vulgaris orientiert sich an der deutschen S3-Leitlinie aus dem Jahre 2011. Ab einem bestimmten Schweregrad der Psoriasis vulgaris besteht die Empfehlung einer systemischen Therapie mit einem für die Psoriasis geeigneten Medikament. In der Regel ist dies ab einem betroffenen Körperareal größer als 10 % der Fall. Im Rahmen der Therapie soll das primäre Therapieziel, eine Verbesserung des kutanen Ausgangsbefundes um 75 %, erreicht werden. Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung der Psoriasis vulgaris sind in den letzten Jahren stetig gewachsen, und es stehen aktuell über 10 Medikamente zur Auswahl.

Insbesondere die Entwicklung der 2. und auch der 3. Generation der Biologika mit neuen Wirkungsmechanismen, beispielsweise der Blockade von IL17 oder IL23, bietet erstmals bei einem großen Anteil der Patienten die Möglichkeit, auch eine Reduktion der Krankheitsschwere um 90 % oder mehr als realistisches Ziel anzusehen. Spannend wird sein, wie in den nächsten Monaten die Abwägung zwischen medizinisch möglicher Therapie und ökonomisch notwendiger und machbarer Patientenversorgung diskutiert und in der Neuauflage der S3-Leitlinie semantisch



A. Körber

gelöst wird, da mit Secukinumab (Cosentyx®) seit letztem Jahr erstmals auch ein Biologikum mit einer Erstlinienzulassung verfügbar ist und mit Adalimumab (Humira®) ein zweites folgen wird.

- .



Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 2): Vortragssitzung
„Dermatopharmakologie und Dermatotherapie“:

Perspektiven von Efinaconazol und Tavaborol für die topische Therapie der Onychomykose

Prof. Dr. med. Isaak Effendi
Hautklinik Klinikum Bielefeld Rosenhöhe
Bielefeld

Die Nagelmykose bleibt heute immer noch eine *Crux medicorum*. Mit den verfügbaren oralen sowie topischen Antimykotika können heute höchstens 50 % aller Fälle geheilt werden. Zur systemischen Behandlung der Nagelmykose stehen zurzeit vier Wirksubstanzen zur Verfügung: Terbinafin, Fluconazol, Intraconazol und Griseofulvin. Zur topischen Behandlung gibt es aktuell nur zwei nagelspezifische Wirkstoffe: Amorolfiin und Ciclopiroxolamin. Seit mindestens zwei Dekaden wurden keine neuen Antimykotika mehr gegen Nagelmykosen entwickelt beziehungsweise vermarktet. Dies sicherlich nicht zuletzt deshalb, da der Markt für molekularbiologische Therapeutika gegen andere Krankheiten (zum Beispiel maligne Tumoren, Psoriasis etc.) für die Pharmahersteller weit lukrativer als der von Antiinfektiva ist.

Nichtsdestotrotz wurden in den letzten beiden Jahren zwei neue topische Antimykotika zur Behandlung von Nagelmykosen in den Vereinigten Staaten von der FDA zugelassen. Es handelt sich dabei um Efinaconazol 10 % Lösung sowie um Tavaborol 5 % Lösung. Als Azolderivat besitzt Efinaconazol ein antimykotisches Breitspektrum gegen humanpathogene Pilze. Seine *in vitro* MHK-Werte waren signifikant niedriger als die von Amorolfiin und Ciclopirox. Efinaconazol scheint eine geringe Affinität zu Keratin aufzuweisen, so dass die Wirksubstanz aus dem Nagelkeratin vermehrt freigesetzt wird und bis in das tiefste Nagelbett penetrieren kann. In bisherigen klinischen Studien (Phase III) erzielte Efinaconazol-Lösung eine Heilungsrate von 40 - 45 % nach einer einmal täglichen Anwendung über 48 Wochen bei Patienten mit distalen subungualen Onychomykosen. Eine komplette Heilung trat dabei jedoch nur in 17 % der Fälle ein (1, 2).

Tavaborol ist ein Vertreter der neuen Klasse der Proteinsynthesehemmer. Bor ist ein uraltbekanntes Element, wobei borhaltige Wirkstoffe auf Grund ihrer vermeintlichen Toxizität lange Zeit nicht als Arzneimittel in Frage kamen. Neuerdings weiß man aber, dass dies nicht unbedingt der Fall ist. Es ist auch bekannt, dass Bor in vielen Obst- und Gemüsesorten vorzufinden ist und täglich von Menschen mit der Nahrung aufgenommen wird. Darüber hinaus war Bor aufgrund seiner komplexen Struktur und instabilen physio-chemischen Eigenschaft seinerzeit schwer zu verarbeiten. Durch den technischen Fortschritt kann heute die Entwicklung von borhaltigen Verbindungen (Kleinmolekülen) unschwer vorgenommen werden.

Tavaborol hemmt die tRNA-Synthetase (mit starker Affinität zu entsprechenden Pilzenzymen) und inhibiert somit die Proteinsynthese. Seine *ex vivo* pilzhemmende Wirkung war stärker als die von Ciclopirox und von Amorolfiin (3, 4). In zwei klinischen Studien (Phase III) betrug die komplette



Heilungsrate von Tavaborol 15,3 - 17,9 % (5).

Zwei neue topische Antimykotika zur Behandlung von ungualen Mykosen sind nun auf dem amerikanischen Markt verfügbar. Neue antimykotische Präparate sind für die Dermatologie vorab eine willkommene Sache, denn das weist zumindest darauf hin, dass die forschenden Pharmaunternehmen die Entwicklung neuer antimyzetisch wirksamer Substanzen nicht ganz aufgegeben haben.

Die Vermarktung neuer Antimykotika mit vergleichbarer Wirksamkeit wie die bereits verfügbaren Präparate wäre allerdings kein echter medizinischer Gewinn. Ob die zwei neuen Antimykotika wahrhaftig wirksamer beziehungsweise effektiver gegen Onychomykose sind als die bereits vorhandenen Präparate, wird indes die Praxis in Zukunft zeigen.

Literatur:

1. Elewski BE, Rich P, Pollak R et al. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: two phase 3 multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:600-8.
2. Tschien EH, Bucko AD, Oizumi N et al. Efinaconazole solution in the treatment of toenail onychomycosis: a phase 2, multicenter, randomized, double-blind study. *J Drugs Dermatol.* 2013;2:186-92.
3. Alley MRK, Baker S, Beutner K, et al. Recent progress on the topical therapy of onychomycosis. *Expert Opin Invest Drugs.* 2007;2:157-67.
4. Baker SJ, Sanders V, Plattner J, et al. Human nail penetration of AN2690, a new antifungal agent in development for the topical treatment of onychomycosis. Poster presented at: Perspectives in Percutaneous Penetration (PPP), 10th International Conference, Grande Motte, France; April 16, 2006.
5. US Food and Drug Administration. *Drugs@FDA: FDA approved drug products (Tavaborole)*. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts>

