

Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 2: Vortragssitzung „Dermatotherapie und Dermokosmetik“

## Topische Therapie der tuberösen Sklerose mit dem mTOR-Inhibitor Rapamycin

*Prof. Dr. med. Markus Knuf*

*Klinik für Kinder und Jugendliche*

*HELIOS Dr. Horst Schmidt Kliniken, Wiesbaden*

Bei der tuberösen Sklerose (TS) handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte, neurokutane Multisystemerkrankung, die durch das Auftreten gutartiger Tumoren charakterisiert ist. Nahezu jedes Organ kann betroffen sein. Neben den häufigen Organmanifestationen Zentrales Nervensystem (ZNS), Nieren und Herz ist auch die Haut betroffen.

Obwohl es sich bei der TS um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung handelt, kommen 70 % der Fälle sporadisch vor. Sogenannte „loss of function“-Mutationen in zwei Tumor-Suppressorgenen (TSC1, TSC2) sind als ursächlich bekannt und finden sich bei etwa 85 % der Patienten. Die beiden Gene kodieren die Proteine TSC1 (Hamartin) und TSC2 (Tuberin). Beide Proteine bilden einen Komplex, der den mTOR-Signalweg hemmt. Mutationen in TSC1 oder TSC2 haben daher eine mTOR Aktivierung zur Folge. Hieraus folgt die Induktion einer Signalkaskade mit Tumorwachstum, Zellproliferation und -migration. Die mTOR-Inhibition durch Everolimus bzw. Sirolimus ist daher eine moderne und kausal gerichtete Therapieoption. Die mTOR-Inhibition bei TS-Patienten bedingt eine Regulierung der unkontrollierten mTOR-Aktivität durch einen externen mTOR-Inhibitor. Die Wirkung ist antiproliferativ sowie antiangiogen.

Zu den Hauterscheinungen bei der tuberösen Sklerose gehören hypomelanotische Flecken, faziale Angiofibrome, Bindegewebsnaevi (sogenannte „shagreen patches“) sowie periunguale Fibrome (Koenen-Tumoren). Bei fazialen Angiofibromen handelt es sich um gutartige Talkdrüsennaevi mit zahlreichen kleinen und großen, meist dilatierten Gefäßen.

Bis dato standen folgende Therapieverfahren im Vordergrund:

1. Dermatologische Therapie der kosmetisch störenden, häufig stigmatisierenden und sehr vulnerablen Hautmanifestationen.
2. „Bisherige“ Therapiemöglichkeiten, wie Laser, Dermabrasion, Kryochirurgie oder Kytetage sind invasiv, müssen regelmäßig wiederholt werden und erfordern oftmals (Kurz-)Narkosen, sind schmerzhaft, aufwändig und teuer.

Es gab daher den Wunsch nach neuen verträglicheren und kostengünstigeren Methoden. Seit vielen Jahren liegen kasuistische Berichte oder Fallserien vor, bei denen Patienten mit fazialen Angiofibromen eine topische Behandlung mit Sirolimus (in Einzelfällen auch Everolimus bzw. Tacrolimus) erhielten. In der Literatur liegt ein inhomogenes Vorgehen vor: Sirolimus-Formulierungen reichen von 0,015%igen bis hin zu 1%igen Zubereitungen. Auch werden



Kombinationstherapien zwischen topischer Anwendung und oraler mTOR-Inhibition durchgeführt.

Am weitesten verbreitet sind topische Anwendungen mit einer 0,1%igen Sirolimus-Salbe. Hierzu liegen Berichte vor, die eine bedeutsame klinische Effektivität demonstrieren. In der Wiesbadener Gruppe wurden in einer Studie 13 Patienten mit Sirolimus behandelt. Begleitet wurden die Untersuchungen durch Angaben zur Anamnese, laborchemische Untersuchungen und mit einer Foto-Dokumentation. Nach 6 Monaten Therapie erfolgte eine 4-wöchige Therapiepause und eine erneute Behandlung.

Wesentliches Ergebnis war eine signifikante Verbesserung des Hautbefundes (ermittelt mit IFA-Score) mit erneuter Verschlechterung nach Absetzen der Therapie. Auch die Lebensqualität der Patienten zeigte sich signifikant gebessert. Die topische Therapie wurde gut toleriert und zeigte keine systemischen Nebenwirkungen.

Diskutiert wird bei sehr schwerwiegenden Fällen ein kombiniertes Vorgehen zwischen Laser-Therapie und konsekutiver mTOR-Inhibition im Verlauf.

