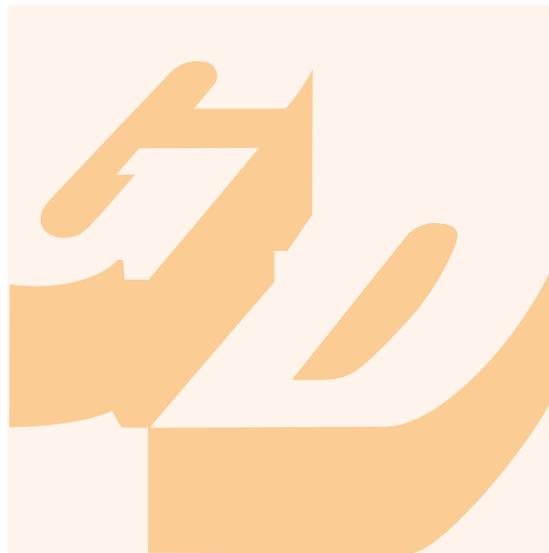


Abstracts

Symposium *„Neue therapeutische Konzepte in der Dermatologie“*



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Vorsitzende:

Prof. Dr. med. Hans F. Merk, Aachen

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Thomas Ruzicka, München

Symposium: Neue Therapeutische Konzepte in der Dermatologie

Interleukin-31 – Neues Target in der Dermatotherapien

*Prof. Dr. med. Jens Malte Baron,
Hautklinik der Medizinischen Fakultät der RWTH, Aachen*

Cytokines are key to control cellular communication. Interleukin-31 (IL-31) was recently discovered as a new member of the IL-6 family of cytokines. IL-31 signals through a heterodimeric receptor composed of OSMR and IL-31RA, a complex that stimulates the JAK-STAT, the RAS/ERK and the PI3K/AKT signal transduction pathways. The available data suggests that IL-31 is important for both innate and adaptive immunity in tissues that are in close contact with the environment, i.e. the skin, the airways and the lung, and the lining of the intestine. Enhanced expression of IL-31 is associated with a number of diseases, including pruritic diseases such as atopic dermatitis, but also in allergy and inflammatory bowel disease. In these tissues IL-31 coordinates the interaction of different immune cells, including T-cells, mast cells, and eosinophils, with epithelial cells. The findings available suggest that IL-31 might be an interesting target for directed drug therapy.



Symposium: Neue Therapeutische Konzepte in der Dermatologie

Aktuelle Erkenntnisse zur molekularen Wirkweise von Arzneistoffen zur Behandlung der Rosazea

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

Rosazea ist eine häufige, chronisch verlaufende, entzündliche Hauterkrankung. Betroffene Patienten leiden an wiederkehrenden Entzündungen im Bereich des Gesichts mit Rötungen, Papeln, Pusteln, seltener Knoten und Ödemen. Aufgrund der unvollständig verstandenen Pathogenese der Rosazea gestaltet sich die Therapie der Erkrankung meist schwierig, manchmal frustan. In den letzten Jahren konnten nun wichtige Schritte in der pro-entzündlichen Kaskade bei Rosazea identifiziert werden: So zeigt sich in betroffener Haut eine verstärkte Expression von Cathelicidin, einem antimikrobiellen Peptid und Effektormolekül der angeborenen Immunabwehr. Cathelicidin wirkt chemotaktisch, aktiviert die Chemokinfreisetzung in Entzündungszellen und stimuliert die Neoangiogenese. Gleichzeitig mit der Cathelicidinproduktion ist die kutane Proteaseaktivität erhöht, die zur Bildung von Cathelicidin-Spaltprodukten mit weiterer pro-entzündlicher Aktivität führt. UV-Licht und mikrobielle Faktoren verstärken diese pro-inflammatorische Signalkaskade über eine Erhöhung des Vitamin D3 Metabolismus und die Aktivierung von Toll-like Rezeptoren (TLR). Demodexmilben bewirken über die Aktivierung von TLRs einen weiteren Entzündungsreiz in der Haut bei Patienten mit Rosazea. Das verbesserte Verständnis der Entzündungsaktivierung bei Rosazea erweitert gleichzeitig unsere Kenntnis der molekularen Wirkweise erfolgreich angewandter Therapien: Tetracycline und Retinoide hemmen einzelne Schritte in dieser pro-inflammatorischen Kaskade, wie die kutane Proteaseaktivität oder die Expression von TLRs, und könnten hierdurch ihre anti-inflammatorischen Effekte bei Rosazea vermitteln.



Symposium: Neue Therapeutische Konzepte in der Dermatologie

IgE als Target bei der chronischen Urtikaria

*Priv.-Doz. Dr. med. Petra Staubach,
Universitäts-Hautklinik, Mainz*

Urtikaria ist eine der häufigsten Hauterkrankungen. Jeder 4. Europäer ist davon betroffen. Typische Effloreszenzen sind rezidivierende Quaddeln und/oder Angioödeme begleitet von massivem Juckreiz. Grundsätzlich unterscheidet man spontane von induzierbaren Formen (zum Beispiel Kälte, Wärme, Licht, Druck). Sobald die Urtikaria länger als 6 Wochen besteht, spricht man von einer chronischen Form. Die Haupteffektorzelle der Urtikaria ist die Mastzelle, die, ausgelöst durch bestimmte Triggerfaktoren, Mediatoren (zum Beispiel Histamin, Tryptase) freisetzt, die zu den Symptomen wie Quaddeln, Angioödem und Juckreiz führen. Vermeintliche Krankheitsauslöser bei chronischer Urtikaria sind Infekte, Pseudoallergien oder autoreaktive Phänomene. Bei jedem zweiten Patienten sind erhöhte IgE-Werte auffällig, obwohl kein relevantes Allergen zu finden und keine atopische Diathese bekannt ist. Das Medikament Omalizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E (Anti-IgE), der seit 10 Jahren zur Behandlung des schweren allergischen Asthmas zugelassen ist und hier erfolgreich eingesetzt wird. Die Dosis wird ermittelt über die Höhe des IgE-Wertes und dem Körpergewicht. Bis heute gibt es mehr als 100 Veröffentlichungen in Form von Case Reports oder Fallserien, die die Wirksamkeit von Omalizumab bei verschiedenen Subtypen der chronischen Urtikaria schildern. In Deutschland wurde die erste placebo-kontrollierte Studie zu Omalizumab bei einer Subpopulation von chronischen Urtikaria-Patienten durchgeführt. Hier zeigte sich eine signifikante Reduktion der Symptomatik und der Begleitmedikation. Nahezu zwei von drei Patienten waren vollkommen beschwerdefrei nach Therapie mit Omalizumab. Anders als bei Asthma-Patienten scheint der Therapieerfolg von dem IgE-Wert unabhängig zu sein. Die erste Phase-III-Studie, die im März 2013 im NEJM veröffentlicht wurde, beweist überzeugend die sehr gute Wirksamkeit von Omalizumab bei allen Patienten mit schwerer chronischer spontaner Urtikaria. Weitere Studien zur Wirksamkeit – auch bei anderen Urtikaria-Subtypen – und zum Wirkmechanismus von Omalizumab, werden im Moment durchgeführt.



Symposium: Neue Therapeutische Konzepte in der Dermatologie

Neue Konzepte für die spezifische Immuntherapie

*Prof. Dr. med. Joachim Saloga,
Universitäts-Hautklinik, Mainz*

Im Bereich der spezifischen Immuntherapie mit Allergenen (SIT), die derzeit hauptsächlich zur Therapie der allergischen Rhinokonjunktivitis, des kontrollierten allergischen Asthma bronchiale und der Insektengiftallergie angewendet wird, werden derzeit in klinischen Studien zahlreiche innovative Konzepte verfolgt. Dies betrifft einerseits die Allergene selbst, andererseits die Adjuvanzen und verschiedenen Applikationsformen, wie nachfolgend - ohne Anspruch auf Vollständigkeit - dargelegt.

Während bislang natürliche **Allergenextrakte** zur Therapie verwendet wurden, wurden in den letzten Jahren auch erste Präparationen mit rekombinant hergestellten Allergenen untersucht. Dazu zählt ein Cocktail mit fester Zusammensetzung aus fünf verschiedenen Proteinen des Wiesen-Lieschgrases (*Phleum pratense*) mit wohl vergleichbarer Verträglichkeit und Wirksamkeit wie natürliche Extrakte. Durch die rekombinante Technologie ergeben sich allerdings Möglichkeiten, spezielle Konstrukte herzustellen, insbesondere solche mit hypoallergenen Eigenschaften (verminderte IgE-Bindung) bei möglichst erhaltenen immunogenen Eigenschaften (Einwirkung auf die T- und B-Zell-Antwort), wie dies herkömmlicherweise auch bei der Herstellung von Allergoiden versucht wird. Diesbezüglich wurde eine Faltungsvariante des Birkenpollenhauptallergens Bet v 1 untersucht, welche eine gute klinische Wirksamkeit zeigte, jedoch nicht zu einem vollständigen Fehlen von unerwünschten Wirkungen führte. In diesem Sinne ist es bemerkenswert, dass selbst die Anwendung von Allergenpeptiden, welche ihrerseits kaum eine IgE-Bindung aufweisen, im Rahmen von Studien zur Immuntherapie durchaus zu unerwünschten Wirkungen geführt hat, zum Teil mit verzögertem Einsetzen. Daher werden derzeit deutlich verkürzte Peptidkombinationen in klinischen Prüfungen untersucht, insbesondere bei Katzenallergenen, aber auch bei Gräserpollen-, Ragweedpollen-, Milben- und Bienengift-Allergenen. Insbesondere bei dem Ansatz zur Therapie mit rekombinanten Allergenen, hypoallergenen Konstrukten und Peptiden wäre es denkbar, auf das Sensibilisierungsspektrum des Patienten auf Einzelallergenniveau einzugehen im Sinne einer Component-resolved Diagnostic und einer entsprechenden Einzelkomponenten-basierten Therapie. Schließlich wurden auch Ansätze verfolgt, nicht Allergenproteine, sondern allergenkodierende DNA für die Immuntherapie einzusetzen, was im Tiermodell sehr erfolgreich verlief, beim Menschen jedoch bislang keine weitere Verbreitung finden konnte. Am ehesten spielen noch CpG-Oligonukleotide als Adjuvanzen in Kopplung mit Allergenproteinen (Ragweed) eine Rolle. Ansonsten wird im Bereich der **Adjuvanzen und Vehikel** versucht, das Verhältnis von Allergen zu Adjuvanz zu optimieren und bestimmte Adjuvanzen wie Monophosphoryl Lipid A (MPL) auch in der sublingualen Immuntherapie (SLIT) einzusetzen und nicht nur in der subkutanen (SCIT). Weiterhin werden auch noch gänzlich neue Vehikel und Konstrukte zur Immuntherapie verwendet, wie Virus-like Particles, die ihrerseits eine adjuvante Wirkung haben, zum Teil



in Kombination mit CpG-Oligos (Hausstaubmilbe), oder es werden andere Carrier-Proteine verwendet wie Keyhole Limpet Hämocyanin (KLH).

Bezüglich der **Applikationsschemata und Applikationswege** wird versucht, die Schemata der subkutanen Immuntherapie zu verkürzen und neue Applikationswege zu erschließen. So hat sich in den letzten Jahren die sublinguale Immuntherapie (SLIT) immer weiter etabliert, insbesondere durch großangelegte Studien mit Präparaten mit hohem Allergengehalt (zum Beispiel Gräser-Tabletten). Hier wird im Rahmen von klinischen Studien daran gearbeitet, die Nachhaltigkeit der Wirkung zu belegen und das Allergenspektrum zu erweitern, zum Beispiel im Hinblick auf Ragweed, Hausstaubmilbe und Birkenpollen. Weiterhin wurde auch ein erstes rekombinantes Allergen (rBet v 1) in Tablettenform für die sublinguale Immuntherapie untersucht, und auch bei neuen Indikationen wie der atopischen Dermatitis wird der Einsatz der sublingualen Immuntherapie geprüft (Milbe). Schließlich wird in einer klinischen Studie die oral-vestibuläre Applikation der "Sublingualtherapie" im Vergleich zur sublingualen analysiert. Eine neue Applikationsform stellte auch die intralymphatische Immuntherapie (ILIT) dar, bei der in die inguinalen Lymphknoten unter Ultraschallkontrolle lediglich dreimalig Injektionen mit relativ geringen Allergenmengen erfolgten mit guter Verträglichkeit und ähnlichem Erfolg wie bei der subkutanen Therapie, allerdings bislang nur an einer recht begrenzten Patientenzahl (Gräserpollen). Auch eine spezielle Präparation des Katzenallergens Fel d 1 wurde diesbezüglich bereits untersucht. Schließlich wurden auch Allergene epikutan mit Pflastern nach Tape-Stripping des Hautareals untersucht (ECIT) mit wiederholter Applikation präseasonal unter Verwendung von Gräserpollen. Hierbei zeigten sich verständlicherweise lokale Ekzemreaktionen, aber kaum systemische Reaktionen und ein reduzierter Symptomscore während zwei Pollenflugzeiten nach der Behandlung. Allerdings war die untersuchte Personenzahl sehr klein.

Bei Nahrungsmittelallergikern werden derzeit weltweit viele Anstrengungen unternommen, um eine Toleranzinduktion gegen bestimmte Nahrungsmittel zu erreichen, insbesondere gegen Erdnuss, Hühnerei und Kuhmilch. Dabei werden diverse Schemata verwendet, zum Teil auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen wie Anti-IgE-Antikörpern oder Vitamin D. Bislang erscheint diese orale Immuntherapie (OIT) jedoch noch nicht für die Praxis geeignet.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass eine hohe Studienaktivität im Bereich der spezifischen Immuntherapie zu verzeichnen ist, mit zum Teil hochinnovativen Konzepten. Es wird sehr interessant sein zu verfolgen, welche Ansätze davon den Weg in die praktische Anwendung im klinischen Alltag finden werden.

