

# Abstracts

## Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 2) Grundsatzreferat: Neue Therapiekonzepte beim atopischen Ekzem Vortragssitzung „Dermatotherapie und Dermokosmetik“



Gesellschaft für  
Dermopharmazie

Vorsitz: Prof. Dr. Christiane Bayerl, Wiesbaden  
Prof. Dr. Bernhard Homey, Düsseldorf

# Neue Therapiekonzepte bei der atopischen Dermatitis

*Prof. Dr. Dr. Thomas Bieber*

*Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie  
Universitätsklinikum Bonn*

Eine der größten Herausforderungen in der translationalen Forschung besteht in der möglichst raschen Umsetzung des Fortschrittes im Verständnis der Pathophysiologie einer Krankheit in neuartige Therapieansätze. Trotz der signifikanten neuen Erkenntnisse in der Genetik und Immunologie der atopischen Dermatitis (AD) und im Gegensatz zu den Entwicklungen im Bereich der Psoriasis, gab es bis vor wenigen Jahren keine neuen Ansätze, die Schlüsselstrukturen gezielt ansprechen und das kritische Stadium der „proof-of-concept“-Studien in der Arzneimittelentwicklung überlebt haben. Diese „Durststrecke“ scheint nun vorbei. Weltweit gibt es mehr als 70 Pharmaunternehmen, die mindestens einen neuen Wirkstoff für die Indikation „atopische Dermatitis“ in der Entwicklung haben.

Crisaborol, ein neuartiger PDE4-Inhibitor, wurde in den USA für die lokale Therapie der milden bis moderaten Form der AD zugelassen, und der Antrag zum europäischen zentralen Zulassungsverfahren liegt bei der EMA zur Begutachtung vor. Weitere PDE4-Inhibitoren sind noch in der Entwicklung.

Neben dem schon zugelassenen Dupilumab befinden sich derzeit einige andere Biologika in Phase 3-Studien, die IL-13, IL-22, IL-17C oder IL-31 als Zielstrukturen haben. Auch gegen das für die Antigenpräsentation wichtige Molekül OX40 sowie das Alarmin IL-33 wurden therapeutische Antikörper entwickelt, die als neue Hoffnungsträger für die Behandlung dieser Krankheit gelten.

Neben den Biologika finden sich auch zahlreiche „small molecules“ in der Entwicklung, die mehrheitlich gegen ein oder mehrere so genannte JAK-Kinasen gerichtet sind. Neben diesen eher klassischen Entwicklungsprojekten, die bereits in klinischen Prüfungen sind, befinden sich auch Wirkstoffe gegen andere Zielstrukturen, zum Beispiel gegen S1P, GATA3 oder gegen den Cannabinoid-Rezeptor CBR1, in frühen Entwicklungsphasen. Allerdings zeigen die zur Verfügung stehenden Daten dieser neuen Wirkstoffe, dass keiner in der Lage ist, eine sehr gute Wirksamkeit bei nahezu allen AD-Patienten zu erzielen.

Deshalb ist davon auszugehen, dass die Zukunft eher in der Biomarker-basierten Stratifizierung des komplexen Phänotyp AD liegen sich diese Krankheit somit als optimaler Kandidat für eine personalisierte Medizin anbieten wird.



Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 2): Vortragsitzung „Dermatotherapie und Dermokosmetik“

## Wirksamkeit und Verträglichkeit von Biologika zur Behandlung der Psoriasis – Ergebnisse von vergleichenden Studien

*Prof. Dr. med. Andreas Körber  
Dermatologische Gemeinschaftspraxis, Essen*

Die systemische Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris hat in den vergangenen 10 Jahren eine Revolution durchlaufen. Neben den klassischen DMARDs (FSE, MTX, CSA) haben die Biologika neue Standards gesetzt.

Nach Etablierung der TNF-Inhibitoren konnte durch die neuen Klassen der IL17- und IL23-Inhibition die Ansprechwahrscheinlichkeit der Therapien weiter erhöht werden. So kann heute ein Großteil der Patienten das Therapieziel einer PASI-75-Reduktion erreichen.

Jede der einzelnen Biologika-Klassen birgt Vor- und Nachteile. So zeigen sich Unterschiede des Ansprechens in einzelnen Patientenpopulationen, in der Geschwindigkeit des Ansprechens sowie im Langzeitansprechen. Auch müssen bezüglich des Sicherheitsprofils Besonderheiten der einzelnen Klassen berücksichtigt werden.

Auch wenn eine „Targeted Therapy“ analog onkologischer Therapiestrategien noch nicht möglich ist, gibt es mittlerweile Optionen zur Stratifizierung.



## Vakzinierungen in der Dermatologie

*Prof. Dr. med. Amir S. Yazdi  
Klinik für Dermatologie und Allergologie,  
Universitätsklinikum Aachen*

Eines der Hauptziele in der Medizin ist die Prävention von Erkrankungen. Neben der Verbesserung hygienischer Standards sind Impfungen die wichtigste vorbeugende Maßnahme bei Infektionskrankheiten. Nicht nur Kinder- und Jugendärzte, Reisemediziner und Allgemeinmediziner sollten die Eltern, Kinder und Erwachsenen an die empfohlenen Impfungen erinnern, sondern jeder Arztkontakt sollte den Impfstatus überprüfen, um einen vollständigen Impfschutz entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut sicherzustellen. Dermatologen und Allergologen sollten vor allem die Patienten beruhigen, dass Allergien oder auch eine Neurodermitis durch Impfungen nicht negativ beeinflusst werden.

Die Dermatologie ist schon historisch eine Fachrichtung, in der Vakzinierung eine große Rolle spielt, denn die Impfung gegen Pocken mit der speziellen Impfabplikation war einer der größten Erfolge der Impfmedizin.

In den letzten Jahren wurde das Ziel einer Impfung breiter definiert: Klassischerweise ist das Ziel einer Impfung die Vorbeugung einer Infektion und somit die Elimination der Erkrankung durch Reduktion der Infizierten. Seit einigen Jahren werden auch Impfungen gegen Humane Papillomviren (HPV) zunächst für Mädchen, seit 2018 auch für Jungen, von der STIKO empfohlen.

Je nach Subtyp können HPV-Viren Kondylome, vor allem im Anogenitalbereich als überwiegend sexuell übertragbare Erkrankung, hervorrufen. Andere HPV-Typen, wie HPV 16, 18, 31, verursachen unkontrolliertes Zellwachstum, das zum Zervixkarzinom der Frau oder auch zu Karzinomen an Anus, Penis und im Mund-Rachen-Raum führt. Um Erkrankungen durch die wichtigsten HPV vorzubeugen und hier vor allem vor der malignen Entartung zu schützen, empfiehlt die STIKO die Impfung für Mädchen und Jungen im Alter zwischen neun und 14 Jahren. Die Impfung sollte vor dem ersten Geschlechtsverkehr und damit einer möglichen Ansteckung erfolgt sein.

Auch die Zoster-Impfung, die seit 2018 als Totimpfstoff von der STIKO bei Patienten älter als 60 Jahre und Immunsupprimierten älter als 50 Jahre angeraten wird, schützt nicht vor einer Re-Infektion durch andere Überträger, sondern vor einer endogenen Reaktivierung des Virus. Ziel der Impfung ist es hier, einerseits vor der Manifestation einer Gürtelrose, aber vor allem vor der postzosterischen Neuralgie zu schützen. Vorteil des Totimpfstoffes gegenüber dem



Lebendimpfstoff, für den keine Impfempfehlung vorliegt, ist die Möglichkeit der Behandlung immunsupprimierter Patienten, die häufiger an schweren Zoster-Erkrankungen leiden und die bessere Wirksamkeit im Alter.



## Nutzen von Hautpflegepräparaten bei Ekzemen – Was ist evidenzbasiert?

*Prof. Dr. med. Christiane Bayerl  
Klinik für Dermatologie und Allergologie  
HELIOS Dr. Horst Schmidt Kliniken, Wiesbaden*

In der internationalen Literatur wird nach den revidierten Kriterien der Begriff „Ekzem“ synonym nur für das atopische Ekzem verwendet (Johansson 2004, Revised nomenclature for allergy for global use). Die Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern liegt bei 15 bis 30 Prozent und bei Erwachsenen bei zwei bis zehn Prozent. Dabei entwickeln 60 Prozent der Betroffenen ihre Neurodermitis bereits im Kindesalter.

Einer der bedeutenden genetischen Risikofaktoren sind die Mutationen im Filaggrin-Gen mit Einfluss auf die Hautbarriere und das Stratum corneum. Sie führen zu erhöhtem transepidermalem Wasserverlust, zu Reaktionen auf Irritantien, Allergene, Umweltnoxen und pathogene Mikroben sowie zur Ausbildung des Mikrobioms mit typischerweise vermehrt *Staphylococcus aureus* und dessen Proteasen, die Entzündung fördern.

Bei genetischer Anlage zur atopischen Dermatitis erlangt ein Säugling „nur“ durch Auftragen von „rückfettenden“ Externa ohne spezifische Inhaltsstoffe, das heißt bereits ohne spezifische Feuchthaltefaktoren wie Urea oder Glycerin, einen Schutz vor dem frühen Auftreten einer atopischen Dermatitis. Das Krankheitsbild tritt dann in den ersten Lebensjahren signifikant seltener auf, wie in mehreren unabhängig voneinander konzipierten Studien gezeigt werden konnte. Diese Daten haben Eingang in die Empfehlungen zur Prävention des atopischen Ekzems gefunden.

Wie ist die Evidenz zum Nutzen von Hautpflegepräparaten für Patienten mit bestehendem atopischen Ekzem? In der internationalen Literatur werden die Termini „Moisturizer“ und „Emollient“ (eigentlich ein Inhaltsstoff von Moisturizern) wechselnd und nicht klar definiert eingesetzt. Eine Metaanalyse von van Zuuren und Mitarbeitern hat beide Termini in ihre Suche auf evidenzbasierte kontrollierte Studien eingeschlossen (van Zuuren EJ et al. Emollients and moisturizers for eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2, Art.No CD012110).

In die Auswahl gelangten 160 Studien, von denen 77 mit insgesamt 6.603 eingeschlossenen Probanden für qualitative Aussagen und 26 Studien für die quantitative Metaanalyse herangezogen werden konnten. Unter den in den Studien eingesetzten „leave-on“-Präparaten fanden sich Öl-in-Wasser- und Wasser-in-Öl-Zubereitungen sowie Öle, Gele und Sprays. Es konnten Gruppen gebildet und im Vergleich statistisch ausgewertet werden.



1. Alle Moisturizer versus keine Therapie:

Der Schweregrad-Score für atopische Dermatitis war in den behandelten Gruppen (drei Studien) niedriger, wurde aber wegen des geringen statistischen Unterschieds als nicht bedeutsam für die Probanden gewertet. Es traten weniger Schübe auf (zwei Studien). Der Verbrauch an topischen Kortikosteroiden war reduziert (zwei Studien).

2. Atopiclair (enthält Glycyrrhetinsäure) versus Grundlage:

Der Schweregrad-Score war in der Atopiclair-Gruppe niedriger als in der Grundlagengruppe (drei Studien), aber mit einem geringen klinischen Unterschied, der für die Probanden als nicht bedeutsam gewertet wurde. Deutlich war die Reduktion des Juckreizes (vier Studien). Schübe traten seltener auf (drei Studien). Der Effekt wird über eine Wirkung auf die 11- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase erklärt, die inaktives zu aktivem Kortisol und umgekehrt konvertiert und dadurch die Bindung an die Glukokortikoid-Rezeptoren der Haut erhöht.

3. Urea-haltiges Externum versus Grundlage (vier Studien):

Das Urea-Externum reduzierte die Trockenheit (eine Studie). Es traten seltener Schübe auf (eine Studie), jedoch häufiger Nebenwirkungen wie das bekannte vorübergehende Brennen und Stechen.

4. Glycerin-haltige Creme versus Placebo-Creme (drei Studien):

Der Schweregrad-Score war in der Glycerin-Gruppe niedriger, aber klinisch nicht bedeutsam im Unterschied. Es traten keine Nebenwirkungen auf. Probanden fanden ihren Hautzustand besser als ihn die Studienärzte einschätzten (eine Studie).

5. Weizen enthaltende Creme versus Grundlage oder keine Behandlung (vier Studien):

Keine statistisch signifikanten Unterschiede fanden sich in der Schweregrad-Einschätzung von Probanden und Studienärzten. In den Weizen-Externum-Gruppen traten um ein Drittel weniger Schübe und um den Faktor 5 schwächere Schübe auf (eine Studie). Weniger topische Kortikosteroide wurden eingesetzt (zwei Studien). Es wurden häufiger Nebenwirkungen angegeben.

6. Alle Moisturizer versus Vehikel, Placebo oder keine Behandlung:

Die Anwender bewerteten die Moisturizer grundsätzlich besser für ihr Ekzem (fünf Studien) und besser juckreizstillend (sieben Studien). Die Schweregrad-Scores waren bei Moisturizern signifikant geringer (12 Studien), und es traten seltener Schübe auf (sechs Studien). Es bestanden keine Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum.

7. Licochalcon A versus Hydrocortisonacetat:

Lichocalcone A ist ein phenolischer Inhaltsstoff aus der Wurzel des chinesischen Süßholzes mit antientzündlichen und antimikrobiellen Eigenschaften. Beim atopischen Ekzem zeigten sich keine Unterschiede zu Hydrocortison hinsichtlich Wirksamkeit, Probandenzufriedenheit und Nebenwirkungen.



8. Grundlage und rückfettendes Externum versus Fluticasonpropionat und rückfettendes Externum (vier Studien) sowie aktive Behandlung (Pimecrolimus, Tacrolimus) plus Moisturizer versus aktive Behandlung allein (sieben Studien):

Die Kombination von topischen intermittierenden Kortikosteroiden und Moisturizern wurde von den Anwendern bevorzugt, und es wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Der Schweregrad war bei der aktiven Behandlung mit Moisturizern statistisch signifikant reduziert (drei Studien), und es traten weniger Schübe auf (eine Studie). Das sind wichtige Ergebnisse für die Behandlung von Schüben, auch im Hinblick auf die Intervalltherapie und die Prophylaxe von Schüben.

Als primäre Beurteilungskriterien wurden bei den meisten Studien (65 von 77) die Schweregradindices eingesetzt und weniger häufig die Kriterien zum Schweregrad in der Anwenderbeurteilung (23 von 77 Studien) oder zur Patientenzufriedenheit mit der Therapie (13 von 77 Studien). Dies sollte bei zukünftigen Studien geändert werden.

In der Cochrane-Analyse zeigten fast alle Feuchthaltesubstanzen einen günstigen Effekt beim Hinauszögern von Schüben und reduzierten den Bedarf an topischen Kortikosteroiden. Die höchste Evidenz in der Studienarztbeurteilung (Schweregrad-Scores) fand sich für Glycerol-haltige Cremes versus Kontrolle und bei allen Moisturizern versus Kontrolle. Moisturizer, die mit aktiver Behandlung kombiniert wurden, zeigten noch bessere Ergebnisse. Unter den verschiedenen hydrophilen und lipophilen Moisturizern mit Feuchthaltesubstanzen wie Urea, Glycerol und Milchsäure bzw. Lipiden wie Vaseline, Dimethicon, Lanolin, Glycerolstearat, Sojasterole oder Ceramide konnte jedoch nicht gezeigt werden, dass einer besser als der andere wäre.





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

## Neue Studiendaten zur Wirksamkeit von Thiazolyresorcin-Derivaten bei Hyperpigmentierungen der Haut

*Dr. Ludger Kolbe*  
*Beiersdorf AG, Hamburg*

Für die Behandlung von Melasma, Altersflecken und post-inflammatorischer Hyperpigmentierung gibt es bislang noch keine zufriedenstellende kosmetische Behandlungsoption. Als Schlüsselenzym der Melaninproduktion ist die Tyrosinase ein prominentes Target für Inhibitoren der Hyperpigmentierung. Aufgrund ihrer schnellen und reversiblen Wirksamkeit werden selektive Tyrosinase-Inhibitoren als sehr effektive und sichere Wirkstoffe angesehen.

Allerdings sind die meisten Tyrosinase-Inhibitoren klinisch kaum wirksam, da sie auf Grundlage der Inhibition von Pilz-Tyrosinase selektiert wurden. Deshalb haben wir humane Tyrosinase in HEK Zellen exprimiert und diese rekombinante, lösliche Tyrosinase genutzt, um eine Bibliothek von mehr als 50.000 Substanzen auf Tyrosinase-Inhibition zu testen. Die resultierenden Screening Hits wurden analysiert und in einem klassischen Hit-to-Lead-Medizinal-Chemieprogramm zum finalen Wirkstoff weiter-entwickelt.

Die Inhibition der L-Dopa-Oxidase-Aktivität der Tyrosinase wurde in einem hochdurchsatzfähigen Testverfahren genutzt, um IC<sub>50</sub>-Werte zu bestimmen. In Monolayer- und Hautmodell-Kulturen wurde der Melaningehalt mittels Absorptions-messung ermittelt. Für die Bestimmung der In-vivo-Effektivität wurden Studien an Altersflecken auf Unterarmen und an Pigmentflecken im Gesicht durchgeführt. Die Intensität der Pigmentierung wurde mit Spektrometrie, digitaler Photographie und durch klinische Evaluierung (MASI Score) zu Studienstart und verschiedenen Zeitpunkten (4, 8, 12 Wochen) bestimmt.

Isobutylamidothiazolyresorcinol (Thiamidol) wurde als sehr effektiver und hoch potenter Inhibitor der Aktivität humaner Tyrosinase identifiziert. Im Vergleich zu bisher bekannten Wirkstoffen war Thiamidol im melanoDerm-Hautmodell der bei weitem potenteste Inhibitor der Melanogenese. Eine Analyse des Mechanismus zeigte, dass Thiamidol ein strikt kompetitiver Inhibitor des humanen Enzyms ist und nur marginal die Pilz-Tyrosinase hemmt.

Die In-vivo-Studien zeigten eine starke Aufhellung von Altersflecken durch die Behandlung mit einer Thiamidol-haltigen Formulierung. Die Behandlung der Hyperpigmentierung im Gesicht führte zu einer deutlichen Reduktion der MASI Scores und auch die Selbsteinschätzung der Probanden zeigte eine hochsignifikante Abnahme der Sichtbarkeit von Pigmentflecken.



Thiamidol ist somit ein sehr effektiver Inhibitor der humanen Tyrosinase (in vitro) und ein hoch effektiver Inhibitor der Hyperpigmentierung (in vivo). Im Vergleich zu bekannten Wirkstoffen, wie Hydrochinon, Arbutin, Koji-Säure und Butylresorcinol, ist Thiamidol wesentlich potenter. Das volle Potential der Substanz muss jedoch noch in weiteren Studien exploriert werden.

