

Dermatologie

Von der topischen zur systemischen Therapie

Der Kongress der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Dresden zeichnet neue Wege auf und nimmt Stellung zum angeblichen Krebsrisiko von Calcineurin-Inhibitoren.

Ob atopisches Ekzem oder Psoriasis, virale Infektionen oder Hautkrebs – die Immunologie spielt in der Dermatologie eine herausragende Rolle. Zu den „Spielern“ des Immunsystems gehört das Enzym Calcineurin, das für die Signalweiterleitung in aktivierten T-Lymphozyten verantwortlich ist. Calcineurinhemmer verhindern diese Signalweiterleitung und damit die Aktivierung des Immunsystems. Eine Förderung von Karzinogenese komme dadurch aber nicht zustande, so der Tenor beim diesjährigen Dermatologenkongress in Dresden.

Den in den USA veröffentlichten Warnhinweis, wonach die Calcineurin-Inhibitoren* Pimecrolimus und Tacrolimus möglicherweise die Entstehung von Hauttumoren und Lymphomen begünstigen könnten, sieht die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) als nicht gerechtfertigt an. Die Ankündigung der Food and Drug Administration (FDA) entbehrt laut Tagungsleiter Prof. Dr. med. Thomas Luger (Münster) der wissenschaftlichen Rechtfertigung, da die Befürchtung durch keinerlei neue Daten gestützt werde.

Im Rahmen der klinischen Studien mit Pimecrolimus und Tacrolimus wurden nahezu 40 000 Patienten mit Neurodermitis (atopischer Dermatitis) behandelt, seit der Zulassung sind es mehr als 7,5 Millionen – mehr als die Hälfte davon Kinder. In den Studien wurde für keine der beiden Substanzen ein vermehrtes Auftreten von Tumoren dokumentiert – lediglich in Tierversuchen

nach oraler Gabe extrem hoher Dosen, betonte Luger, Generalsekretär der Gesellschaft. Die wenigen beobachteten Fälle von Lymphomen lassen ebenfalls keinen kausalen Zusammenhang erkennen, sagte der Experte. Denn weder das klinische noch das histologische



Foto: Grunenthal GmbH

Eine Sonderform der Neurodermitis ist die Prurigoform, die bei Erwachsenen auftritt.

Bild stimme mit demjenigen überein, das bei immunsupprimierten Patienten nachzuweisen ist.

Nach lokaler Anwendung von Pimecrolimus und Tacrolimus konnten nur bei wenigen Patienten – und auch nur vorübergehend – extrem niedrige Blutspiegel gemessen werden, die weit unter den für eine Hemmung des Immunsystems benötigten Werten liegen, heißt es in einer Stellungnahme der

DDG. Demnach konnte weder ein vermehrtes Auftreten von systemischen Infekten noch eine verminderte Immunantwort nach Impfungen beobachtet werden. Die sorgfältige kritische Überprüfung aller zur Verfügung stehenden Informationen hat nach Mitteilung von Luger keinen Hinweis darauf ergeben, dass die lokale Anwendung beider Substanzen zu dauerhaften gesundheitlichen Schäden führt – die Warnung der FDA entbehre jeglicher Evidenz. Für notwendig erachten die Dermatologen allerdings ein klinisches Programm zum Monitoring der Sicherheit.

In der Behandlung der Psoriasis zeigt sich nach Angaben des Dermatologen eine deutliche Verlagerung von der lokalen zur systemischen Therapie. „Biologics“ bereichern die therapeutische Palette. Ihre Wirkung zielt auf spezifische Zellstrukturen – Rezeptoren an den Zelloberflächen, Adhäsionsmoleküle, intrazelluläre Strukturen, Transkriptionsfaktoren und Zytokine – ab, die in der unkontrollierten Immunantwort bei der Psoriasis eine Rolle spielen.

Die meisten der Substanzen sind Antagonisten des Tumornekrosefaktors alpha – wie Etanercept, Infliximab und Adalimumab. Sie wurden ebenso wie Anakinra ursprünglich für die Rheumatologie entwickelt und sind erst nach Versagen oder bei Kontraindikationen gegen die Basistherapie einzusetzen.

Efalizumab ist die einzige Substanz, die speziell für die Dermatologie, und zwar seit „Erfindung“ der PUVA-Therapie vor rund 30 Jahren, als erstes Präparat gezielt für die Behandlung der Psoriasis entwickelt wurde. Wie Prof. Dr. med. Wolf-Henning Boehnke (Frankfurt/Main) darlegte, haben sich Wirksamkeit und Verträglichkeit über drei Jahre bestätigt. Es gebe keine Anzeichen für eine kumulative Toxizität oder ein vermehrtes Auftreten von Tumoren bei diesem „Last-line“-Medikament.

Als „extrem wirksam“ stufte sein Kollege Luger einen IL-12-(p40-)Antagonisten ein, der nur alle drei Monate injiziert werden muss. Bei allen „Biologics“ stellt sich die Frage, ob – wie in der Rheumatologie üblich – die Kombination mit einem niedrig dosierten Immunsuppressivum vorteilhaft ist; möglicherweise lässt sich dadurch die Bildung von neutralisierenden Antikörpern hinaus-

*Die Calcineurin-Inhibitoren Pimecrolimus und Tacrolimus sind in Deutschland zugelassen als Elidel® 1 % Creme oder Douglan 1 % Creme beziehungsweise Protopic® 0,03 % und 0,1 % Salbe.

zögern. Neben fachlichen Fragen wurden in Dresden aber auch die Auswirkungen der Gesundheitspolitik auf die Dermatologie erörtert.

Nach Angaben von Prof. Dr. med. Harald Gollnick (Magdeburg), Präsident der Gesellschaft, seien einerseits durch die AMG-Novelle sehr hohe Hürden für die firmenunabhängige Forschung errichtet worden, andererseits durch das GKV-Modernisierungsgesetz zum Teil medizinisch notwendige Intervalltherapien zur kostenträchtigen „Privatsache“. Bei der Vorsorge wollen die Dermatologen die Früherkennung des malignen Melanoms fördern, nachdem weiterhin kein Plateau in der Statistik dieser Karzinomart abzusehen ist. Patienten, die einen Verdacht äußern, sollten vom Hausarzt direkt zum Dermatologen überwiesen werden.

Jährlich fast 20 000 neue Berufserkrankungen

Prof. Dr. med. Peter Elsner (Jena) sieht Korrekturbedarf bei den Fallpauschalen (DRG): Hier seien die Berufserkrankungen nicht berücksichtigt worden, wodurch mehrwöchige stationäre Heilverfahren nicht kostengerecht erfasst würden. Der Dermatologe forderte Nachbesserungen, weil durch diese Behandlungen sehr häufig eine Umschulung des Patienten vermieden werden könne. Immerhin sei jede zweite Berufskrankheit, die den Berufsgenossenschaften (BG) gemeldet wird, eine Hauterkrankung. „Das sind fast 20 000 neue Fälle jährlich“, so Elsner.

Am häufigsten betroffen sind Beschäftigte im Friseurgewerbe, in der Krankenpflege, im Nahrungsmittelbereich und in der Metallindustrie. Da die Heilbehandlung kostengünstiger ist als die Umschulung, starten die BG in den nächsten Monaten ein bundesweites Projekt mit Berufsdermatologen aus Heidelberg, Jena und Osnabrück zu einem „modifizierten stationären Heilverfahren“. Als einen erfolgreichen Ansatz wertete der Dermatologe die Projekte zur Frühintervention – interdisziplinäre Hautschutzseminare, bei denen Hautärzte, Arbeitsmediziner, Psychologen und Berufshelfer der BG kooperieren. Dr. rer. nat. Renate Leinmüller

Xenotransplantation

Vorwärts in kleinen Schritten

Abstoßungsreaktionen bleiben ein Hauptproblem.

Die Idee ist bestechend: Transplantationen von Tierorganen können den Mangel an Spenderorganen beheben oder zumindest die Wartezeit überbrücken. Doch noch ist es nicht so weit. Konkrete Hoffnungen wollten die Transplantationsmediziner, Immunologen, Mikrobiologen und Ethiker nicht wecken, die auf dem Symposium der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Xenotransplantation und der Deutschen Transplantationsgesellschaft am 9. und 10. Juni in Berlin den Stand der internationalen Forschung diskutierten. Die Xenotransplantation entwickle sich „ruhig, aber konstant“ in Richtung humaner Anwendung, hieß es einmütig.

Erste präklinische Studien zur Übertragung porciner Inselzellen liefen bereits in den USA, Korea und China, berichtete Dr. rer. nat. Joachim Denner vom Robert Koch-Institut (Berlin). Sogar eine experimentelle klinische Untersuchung beim Menschen gab es – wenn auch illegal. So berichtete eine mexikanische Forschergruppe jüngst über die erstmalige Behandlung 24 junger Typ-1-Diabetiker mit Inselzellen vom Schwein. Die Transplantation habe für die Patienten zwar keine Insulinfreiheit gebracht, ihnen aber auch nicht geschadet, erläuterte Prof. Dr. rer. nat. Karin Ulrichs (Universität Würzburg). Die Leiterin der Sektion Xenotransplantation der Deutschen Transplantationsgesellschaft ist optimistisch, dass die xenogene Inselzelltransplantation auch in Deutschland bald in die klinische Prüfung kommt. Inselzellen des Schweins gelten als geeignetes Transplantationsmaterial, da sie ein Insulin produzieren, das sich nur in einer Aminosäure von dem des Menschen unterscheidet.

Trotz erster Forschungserfolge – vor allem bei der Virussicherheit der Xenotransplantate – müssen hauptsäch-

lich noch drei Hürden überwunden werden, um einen Einsatz der Tierorgane in der klinischen Praxis zu ermöglichen: die immunologische Abstoßungsreaktion, die physiologische Inkompatibilität von Mensch und Tier und das Risiko der Übertragung von Mikroorganismen.

Hauptproblem bleibt nach wie vor der Kampf mit der körpereigenen Abwehr. „Wir brauchen neue Wege der Immunsuppression“, sagte Prof. Dr. med. Dietmar Abendroth vom Transplantationszentrum der Universität Ulm. Nicht nur das $\alpha(1,3)$ Galactose-Epitop allein führe zu einer akuten vasculären Abstoßung. Auch die Aktivierung der Endothelzellen durch Bindung der xenoreaktiven Antikörper und die Aktivierung von Interleukin 1a seien dafür verantwortlich. Überwinden konnte man inzwischen zumindest die erste Stufe der Abstoßung: die binnen weniger Stunden einsetzende hyperakute Abstoßung. Erfolgskonzept ist der Einsatz von Organen transgener Schweine, die entweder Enzyme zur Verringerung der Anzahl der zur hyperakuten Abstoßung führenden $\alpha(1,3)$ Galactose-Epitope exprimieren oder durch Entfernung des Gens für die $\alpha(1,3)$ Galactosyl-Transferase diese Zuckerreste nicht mehr exprimieren.

Gefahrenpotenzial: Retroviren

Ein weiteres Problem bei der Xenotransplantation ist die mögliche Übertragung von humanpathogenen Viren. Transgene Schweine bergen zusätzlich das Risiko, porcine endogene Retroviren (PERV) zu übertragen. Bisher wurden zwar bei keinem der weltweit mit Schweinematerialien behandelten Patienten PERV oder andere Schweineviren übertragen, doch angesichts der internationalen Entwicklung forderte die Weltgesundheitsorganisation in ihrer Stellungnahme vom Mai strenge Richtlinien für die Xenotransplantation. Diese sollen durch die nationalen Gesundheitsbehörden und Gesetzgeber etabliert werden. Existieren sie nicht, dürfen Xenotransplantationen nicht vorgenommen werden. Harmonisierte Sicherheitskontrollen sollen dies gewährleisten. Dr. med. Eva A. Richter-Kuhlmann