

Vortragsszusammenfassungen

Symposium



**Entwicklung innovativer Dermatika im
deutschsprachigen Raum**

Nanopartikulär formuliertes Sphingosin-1-phosphat zur Behandlung der Akne

*Prof. Dr. Burkhard Kleuser
Pharmazeutisches Institut, Pharmakologie
Freie Universität, Berlin*

Das zur Gruppe der Sphingolipide gehörende Sphingosin-1-phosphat (S1P) stellt ein neuartiges Molekül mit idealen Eigenschaften zur Behandlung der Akne dar. Heute weiß man, dass bei der Entstehung der Akne mehrere pathogenetische Faktoren beteiligt sind. Hierzu gehören eine erhöhte Talgproduktion, eine folliculäre Hyperkeratose, eine mikrobielle Besiedlung sowie immunologische und entzündliche Prozesse. Diese Faktoren sind wechselseitig miteinander verbunden. So induzieren Seborrhö und Hyperkeratose im Haarfollikel ein Milieu, das ideal für das Wachstum von Propionibakterien ist. Bakterienbestandteile und Stoffwechselprodukte lösen eine immunologische Reaktion aus, die eine folliculäre und perifolliculäre Entzündung begünstigen. Die bisherigen Therapien zur Behandlung von entzündlichen Hautkrankheiten, wie der endogenen Akne, sind häufig durch eine geringe Wirksamkeit oder das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen begleitet. Deshalb besteht bei entzündlichen Hautkrankheiten ein großer Bedarf an neuen, gut wirksamen Arzneistoffen, die eine gezielte, möglichst topische Therapie erlauben. Der Wirkstoff S1P beeinflusst nun sehr spezifisch mehrere pathogenetische Faktoren der Akne. Zum einen wird die Proliferation der Keratinozyten inhibiert und deren Differenzierung gefördert. Zum anderen werden aber auch immunologische und entzündliche Prozesse effektiv moduliert. S1P hemmt die Aktivierung von Langerhanszellen und inhibiert die Bildung von Entzündungsmediatoren. Diese Wirkungen werden spezifisch über G-Protein gekoppelte S1P-Rezeptoren vermittelt.

Aufgrund seiner Struktureigenschaften ist S1P ideal für den Einbau in nanopartikuläre Systeme auf Lipidbasis geeignet. Es lassen sich Lipidnanopartikel im hohen Nano- und Mikrometerbereich herstellen, die die folliculäre Aufnahme begünstigen, so dass ein Targeting des Aknemittels zur Talgdrüse möglich erscheint, denn diese mündet in das mittlere Haarfollikel-Infundibulum. Auch eine stärkere und damit weniger variable Penetration in die Haut wird die Wirksamkeit erhöhen und dem Auftreten von unerwünschten systemischen und lokalen Wirkungen vorbeugen.



Innovative topische Zytostatika zur Behandlung der aktinischen Keratose

Prof. Dr. Monika Schäfer-Korting,
Pharmazeutisches Institut, Pharmakologie,
Freie Universität Berlin, Berlin

Die aktinische Keratose, ein Plattenepithelkarzinom in situ mit einer hohen, von der UV-Exposition-abhängigen Prävalenz, entwickelt sich bei 10 % der Betroffenen zu einem invasiven Plattenepithelkarzinom der Haut. Daher ist eine effiziente Behandlung erforderlich. Einzelne Läsionen können operativ beziehungsweise physikalisch entfernt werden. Die Pharmakotherapie eröffnet das Potential, auch noch unentdeckte kleinere Läsionen zu eliminieren. Zur topischen Therapie sind 5-Fluorouracil, Diclofenac/-Hyaluron-säure und Imiquimod zugelassen, doch befriedigen die Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit nicht vollständig. Daher wird nach besser wirksamen und verträglichen Pharmaka gesucht, wobei in den letzten Jahren neben Flavonoiden des grünen Tees eine Hemmung der humanen Polymerase- α und der Telomerase besonderes Interesse gefunden haben. Darüber hinaus wird auch versucht, mittels innovativer Träger-systeme die Nutzen-Risiko-Relation zu verbessern.

In Zusammenarbeit mit der Universität Düsseldorf, Prof. H.-D. Höltje, konnte die Struktur der Bindungsstelle der humanen Polymerase- α mittels Aminosäure-Alignment aus der Struktur der kristallinierten viralen Form bestimmt werden (Richartz et al., in press). Mittels Molecular Modelling wurden sodann Strukturen potentieller nukleosidischer Inhibitoren entwickelt. Diese Substanzen erwiesen sich in der Keratino-zytenkultur ausnahmslos als wirksam. Besonderes Interesse verdienen Derivate von Guanosin-Monophosphat, welche die Proliferation transformierter, nicht aber normaler humaner Keratinozyten hemmen. Die höhere Lipophilie dieser Substanzen lässt auch die Herstellung stabiler Lipid-basierter partikulärer Arzneistoff-Trägersysteme erwarten, wodurch die nicht unproblematische kutane Penetration der vergleichsweise voluminösen Wirkstoffe steigen sollte.

Richartz A, Höltje M, Brandt B, Schäfer-Korting M, Höltje H-D: *J Enzyme Inhibition Med Chem* (in press)

Dem BMBF sei für die finanzielle Förderung im Rahmen des NanoforLife Programms gedankt.



Fosfluridine - ein Prodrug-Konzept zur systemischen Therapie von Hauttumoren

*Prof. Dr. med. Eggert Stockfleth
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité Universitätsmedizin, Berlin*

Aktinische Keratose (AK) ist das in situ am häufigsten auftretende Karzinom im Menschen (1). Daten aus Großbritannien weisen darauf hin, dass bei mindestens 19 % der über 60-jährigen mindestens eine Aktinische Keratose entdeckt wurde (2). Es wurde berechnet, dass die Wahrscheinlichkeit der Bildung eines Plattenepithel-zell-karzinoms (SCC = squamous cell carcinoma) in einem Zeitraum von 10 Jahren bei einem Patient mit einem Durchschnitt von 7,7 Aktinischen Keratosen etwa bei 10 % liegt (3).

Foot et al. (4) haben festgestellt, dass unter 918 Erwachsenen mit zehn oder mehr klinisch relevanten Aktinischen Keratosen 129 (= 14 %) innerhalb von fünf Jahren ein erstes Plattenepithelzellkarzinom entwickelten. Dies deutet sogar auf ein noch höheres Risiko hin. Die Daten zeigen, dass eine höhere Anzahl von Aktinischen Keratosen mit einem erhöhten Risiko für ein Plattenepithelzellkarzinom einhergeht. Eine weitere Methode, den Verlauf der Aktinischen Keratose zu beschreiben, ist die histologische Einstufung nach Roewert-Huber et al. (Wertebereich: AK1-AK3) (5).

Fasst man diese Informationen zusammen, kommt man zu der Schlussfolgerung, dass Patienten mit mindestens 10 Aktinischen Keratosen, von denen die am häufigsten fortgeschrittenen Läsionen als AK II oder III eingestuft sind, einem erhöhtem Risiko der Bildung eines Plattenepithelzellkarzinoms ausgesetzt sind.

Fosfluridine Tidoxil ist eine neue, oral verfügbare, wachstumshemmende Substanz, die auf 5-Fluorouridine Monophosphat, dem aktiven Metaboliten von 5-Fluorouracil, basiert und darüber hinaus mit einer Lipid-Einheit verbunden ist. Als Folge der Lipidverbindung sind folgende Eigenschaften festgestellt worden, die Fosfluridine Tidoxil eindeutig von 5-FU abgrenzen: Der einzigartige Mechanismus der Aktivierung an der Zielzelle; fast keine Ausbreitung in das Knochenmark; die Erhöhung der Halbwertszeit von 20 Minuten (5-FU) auf 24 h (Fosfluridine Tidoxil); das verbesserte Sicherheitsprofil.

Auf Grund des guten Sicherheitsprofils und der wachstumshemmenden Eigenschaften wurde Fosfluridine Tidoxil an Patienten mit schwerer Aktinischer Keratose untersucht. Schwere Aktinische Keratose wurde durch mindestens 10 Läsionen definiert, von denen die fortgeschrittensten nach Roewert-Huber et al. (5) bei AK II oder III lagen. Das Studiendesign von HDP 605 bestand aus zwei aufeinander folgenden Phasen. Im ersten Teil wurde Placebo mit 50 mg und 100 mg Fosfluridine an 46 Patienten mit schwerer Aktinischen Keratose verglichen. Zusätzlich wurde aus Sicherheitsgründen eine entblindete Interim-Analyse durchgeführt. Im zweiten Teil erhielten 41 Patienten 150 mg Fosfluridine Tidoxil oder Placebo². Der Nachbehandlungszeitraum wurde im zweiten Teil von einem auf vier Monate verlängert.



Insgesamt wurden 87 Patienten eingeschlossen. Der Median der Ausgangsläsionen aus den fünf Gruppen lag zwischen 21 und 32 bei einem Wertebereich von 10 bis 65 Läsionen. Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse zur partiellen Eliminierung der Läsionen bei Gabe von 150 mg Fosfluridine Tidoxil. Bei Gabe von 50 mg und 100 mg konnten keine Verbesserungen beobachtet werden.

	150 mg (n = 19)	Placebo ² (n = 22)
partielle Eliminierung der Läsionen	26 % (p < 0.05)	0 %
Verbesserung gesamt	5 % (n. s.)	0 %
n. s. = nicht signifikant		

Des Weiteren verbesserte sich der histologisch ermittelte Schweregrad der Aktinischen Keratose bei Gabe von 150 mg Fosfluridine Tidoxil signifikant. Als einzig relevante Nebenwirkung wurden Fälle von Diarrhöe berichtet (s. folgende Tabelle):

50 mg (n = 19)	100 mg (n = 18)	Placebo ¹ (n = 9)	150 mg (n = 19)	Placebo ² (n = 22)
26 %	22 %	0 %	68 %	18 %

In der 150 mg Fosfluridine Tidoxil Gruppe wurden 85 % aller Diarrhöen als CTC I eingestuft. Die übrigen Fälle wurden als CTC II klassifiziert, was auf einen leichten Schweregrad der meisten Diarrhöen hinweist. Darüber hinaus wurden nur leichte Nebenwirkungen beobachtet. Ein Patient (150 mg) wies einen vorübergehenden Hämoglobinabfall sowie eine leichte reversible Neutropenie auf. Es gab keine Hinweise auf arzneilich bedingte Leber- oder Nierenschädigung. Es wurde weder von Stomatitis noch von Hand-Foot-Syndromen, typisch für Fluoropyrimidine, berichtet.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Fosfluridine ein wirksames und gut verträgliches Arzneimittel bei Patienten mit schwerer Aktinischer Keratose darstellt.

Referenzen

- (1) Stockfleth E, Kerl H.: Guidelines for the management of actinic keratoses. Eur J Dermatol 16[6], 599-606, 2006
- (2) de BD, McGregor JM, Hughes BR.: Guidelines for the management of actinic keratoses. Br J Dermatol 156[2], 222-230, 2007
- (3) Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP: Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. Arch Dermatol 127[7], 1029-1031, 1991
- (4) Foote JA, Harris RB, Giuliano AR, Roe DJ, Moon TE, Cartmel B et al.: Predictors for cutaneous basal- and squamous-cell carcinoma among actinically damaged adults. Int J Cancer 95[1], 7-11, 20-1-2001
- (5) Rowert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H et al.: Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. Br J Dermatol, 2007 May;156 Suppl 3:8-12



Polyphenon® E-Salbe – ein Extrakt aus grünem Tee zur Behandlung von externen Genitalwarzen

*Dr. med. Stephanie Siebert,
MediGene AG, Planegg/Martinsried*

Polyphenon® E-Salbe ist ein Produkt des deutschen Biotechnologie-Unternehmens MediGene AG. Es handelt sich um ein definiertes Grüntee-Extrakt, dessen wirksame Bestandteile Tee-Polyphenole (vor allem Catechine) sind. Die Salbe wurde für die Behandlung externer Genital- und Perianalwarzen (*Condylomata acuminata*) entwickelt. Für Catechine im Allgemeinen sind immun-modulatorische, antiproliferative, antioxidative und antivirale Wirkungen in zahlreichen Publikationen beschrieben. Polyphenon® E-Salbe ist von der amerikanischen Behörde FDA bereits zugelassen und wird in den USA unter dem Handelsnamen Veregen™ vertrieben. Das europäische Zulassungsverfahren läuft derzeit, eine europäische Marktzulassung wird Ende 2008 erwartet. Die Behandlung mit Polyphenon® E-Salbe erfolgt durch 3-mal tägliches Auftragen der Salbe durch den Patienten bis zur Abheilung aller Warzen beziehungsweise über maximal 16 Wochen. Polyphenon® E-Salbe hat ein umfassendes klinisches Entwicklungsprogramm in den Phasen I - III durchlaufen. Zwei identische, multinationale Zulassungsstudien wurden in einem randomisierten, doppelt-blinden, placebo-kontrollierten, 3-armigen Design in Europa, Südafrika sowie in Nord- und Südamerika durchgeführt. Zwei Konzentrationen der Polyphenon® E-Salbe (10 % und 15 %) wurden gegen entsprechendes Placebo getestet. Auf eine maximal 16-wöchige Behandlungsphase folgte eine 12-wöchige behandlungsfreie Nach-beobachtungsperiode. Es konnte eine signifikant höhere Behandlungseffektivität in den beiden Verumgruppen gegenüber der Placebogruppe nachgewiesen werden. Die Rezidivrate lag insgesamt niedrig, und es zeigte sich ein positives Sicherheitsprofil. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen manifestierten sich zumeist als transiente lokale Hautreaktionen an der Applikationsstelle und waren meist von milder bis moderater Intensität.



Alitretinoin – the first retinoid for the treatment of chronic hand eczema

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Ruzicka
Head of the department of Dermatology and Allergology
Ludwig-Maximilian-University of Munich

Chronic hand eczema represents a major problem in everyday's dermatological practice. Approximately 7 % of the population are estimated to suffer from this disease, which can cause major morbidity, as well as high costs to society. Occupational disability may occur in a large number of cases.

Chronic hand eczema may have different causes, such as atopy, contact with irritants and allergens, but many cases have to be classified as idiopathic. Besides the etiologic heterogeneity, there is also a marked variability in the clinical presentation. Dyshidrotic, (vesicular) eczema, hyperkeratotic - rhagadiform type, or finger tip eczema are a few examples.

Recent reviews on therapeutic options revealed an astonishingly low number of controlled trials for chronic hand eczema, despite the frequency of the disease. For very few therapeutics, sufficient evidence exists to support their therapeutic facts. No drug has so far been registered for the systemic treatment. For the topical therapy, glucocorticosteroids represent the most of effective option, but due to their negative effects on the skin barrier function they exert negative effects in the long term. Ultraviolet treatment is widely used, but is not effective in all cases, and requires special equipment and expertise. It is also time consuming for the patients.

Therefore, the discovery of the therapeutic action of the pan-retinoid receptor agonist alitretinoin represents a major step forward. With doses between 10 mg and 30 mg daily a large majority of patients achieves full or almost complete remission. Retreatment with a drug shows the same efficacy – tachyphylaxis has not been observed. In a large international multicentre double-blind, placebo controlled trial, the drug showed good tolerability with only mild to moderate retinoid – class side effects.

The available evidence suggests that alitretinoin holds a great promise for the treatment of chronic hand eczema.



Icatibant – ein Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonist zur Behandlung des hereditären Angioödems

Prof. Dr. med. Konrad Bork,
Universitäts-Hautklinik
Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

Icatibant ist ein Dekapeptid mit fünf nicht proteinogenen Aminosäuren, das eine ähnliche Struktur aufweist wie Bradykinin und ein hochspezifischer sowie potenter Antagonist des Bradykinin-B2-Rezeptors (BK2R) ist. Es weist für den BK2R die gleiche Affinität auf wie Bradykinin. Ein Mangel an C1-Inhibitor(C1-INH)-Aktivität ist die Ursache des hereditären Angioödems (HAE) vom Typ I oder II und führt zu erhöhten Plasma-Bradykininspiegeln. Bradykinin führt über die Aktivierung des BK2R zu einer erhöhten Vasopermeabilität mit nachfolgender Ödembildung. Es konnte gezeigt werden, dass Icatibant bei der C1-INH-Knockout-Maus zu einer Rückbildung der erhöhten Vasopermeabilität führt und eine Bradykinin-vermittelte Vasodilatation beim Menschen hemmt.

In einer Phase-II-Studie wurde Icatibant in verschiedenen Dosierungen 15 Patienten mit insgesamt 20 kutanen oder abdominalen HAE-Attacken entweder subkutan oder intravenös verabreicht. Der Schweregrad der Attacken wurde anhand einer standardisierten und validierten Visuellen Analogskala beurteilt. Die Intensität der Symptome ging nach Gabe von Icatibant innerhalb von 4 Stunden zurück. Die Behandlung führte im Vergleich zu unbehandelten Attacken bei den gleichen Patienten zu einer deutlichen Verkürzung der Zeit bis zum Beginn einer Symptombesserung um 97 %. Während bei intravenöser Verabreichung in Abhängigkeit von der jeweiligen Dosierung die mediane Zeit bis zur Symptombesserung 1,5, 1,42 und 1,13 Stunden betrug, belief sich die Zeit bei subkutaner Gabe auf 0,58 und 0,45 Stunden.

Die Wirksamkeit einer subkutanen Gabe von 30 mg Icatibant wurde in zwei Phase-III-Studien (FAST 1 & 2: *For Angioedema Subcutaneous Treatment*) geprüft. FAST 1, eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie schloss 56 Patienten mit mäßigen bis schweren kutanen oder abdominalen HAE-Attacken in Studienzentren in den USA, Kanada, Australien und Südamerika ein, während in der FAST-2-Studie ein Vergleich von Icatibant mit Tranexamsäure an 74 Patienten aus Europa und Israel vorgenommen wurde.

Patienten mit Larynxattacken erhielten eine offene Behandlung mit Icatibant. Nachfolgende HAE-Attacken konnten in einem offenen Studienarm mit Icatibant behandelt werden. In beiden Studien war der primäre Endpunkt die Zeit bis zum Eintritt einer klinisch signifikanten Symptombesserung (TOR30⁺). Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem den Zeitpunkt bis zur ersten Symptombesserung sowie die Zeit bis zum fast vollständigen Ende einer Attacke (TOR90⁺),



In FAST 1 betrug die mediane Zeit bis zur klinisch signifikanten Symptombesserung 2,5 Stunden für Icatibant und 4,6 Stunden für Placebo ($p = 0,142$), während sie in der FAST-2-Studie bei 2 Stunden für Icatibant und 12 Stunden für Tranexamsäure lag ($p < 0,001$). Die Nicht-Signifikanz in FAST 1 wurde auf eine unerwartet hohe Placebo-antwort bei Patienten mit abdominalen Schmerzen zurückgeführt.

Sekundäre Endpunkte, wie die von Patienten und Prüfern berichtete Zeit bis zur ersten Symptombesserung oder die Zeit bis zum fast vollständigen Ende einer Attacke, bestätigten die Wirksamkeit von Icatibant. Bei lebensbedrohlichen Larynxattacken führte die Gabe von Icatibant zu einer klinisch relevanten Verkürzung der Zeit bis zum Eintritt einer Symptombesserung. Unabhängig von der Art der Attacke war in dem offenen Studienarm die Verabreichung einer Injektion Icatibant in 90 % der Fälle von wiederholten Attacken für eine wirksame Behandlung ausreichend. Bis jetzt hat sich Icatibant in vorherigen und noch laufenden klinischen Studien als sicher und gut verträglich erwiesen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Erythembildung, Schwellungen, Juckreiz und Schmerzen am Injektionsort, jedoch bildeten sich diese Symptome spontan ohne zusätzliche Behandlung zurück. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet, die auf Icatibant zurückzuführen waren.

