

Abstracts

Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 2



Gesellschaft für Dermopharmazie

Grundsatzreferat in Anlehnung an den Medizin-Nobelpreis 2017

Vortragssitzung „Dermatotherapie und Dermokosmetik“:

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

Chronobiology and Skin

*Prof. Dr. med. Achim Kramer
Institut für Medizinische Immunologie
Charité Universitätsmedizin Berlin*

Circadian clocks are endogenous oscillators that regulate the temporal organization of physiology, metabolism and behaviour. They provide organisms, ranging from unicellular algae to humans, with an internal representation of local time, thus allowing them to anticipate daily recurring chances and challenges in their environment.

Circadian clocks oscillate in a self-sustained manner with an endogenous (freerunning) period close to 24 hours. In a natural environment, these free-running rhythms are synchronized (entrained) to external time cues (Zeitgeber), such as 24-hour light-dark and ambient temperature cycles.

The master circadian clock resides in the hypothalamic suprachiasmatic nuclei (SCN) and not coordinates daily rhythms of sleep and wakefulness, core body temperature and hormone secretion. In addition, it keeps the clocks in peripheral tissues in synchrony with the outside world. Such peripheral clocks are present in virtually every cell of the body including dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes.

Whole-genome microarray analysis of epidermis and dermis obtained throughout the day revealed a functional circadian clock in epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts with hundreds of transcripts regulated in a daytime-dependent manner contributing to the daily rhythms of a huge variety of physiological and metabolic activities in skin such as proliferation and wound healing.



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

Neue Therapiekonzepte bei kutanen Lymphomen

*Prof. Dr. med. Rudolf Stadler,
Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Phlebologie,
Johannes Wesling Klinikum, Minden*

Kutane T-Zell-Lymphome sind eine Gruppe extranodaler Non-Hodgkin-Lymphome, die eine klonale Proliferation von überwiegend CD4-positiven T-Zellen darstellen.

Die Klassifikation dieser zum Teil heterogenen Gruppe wurde von Swerdlow 2016 aktualisiert in der Zeitschrift Blood publiziert. Nach dieser Klassifikation repräsentieren kutane T-Zell-Lymphome ca. 75 - 80 % der kutanen Lymphome, während B-Zell-Lymphome ca. 25 % ausmachen. Die jährliche Inzidenz der kutanen Lymphome liegt bei 1:100.000.

Aufgrund der Heterogenität basieren die Behandlungsstrategien auf der exakten Diagnose (Entitäten-gerecht), der Prognose, den Vorbehandlungen und dem Tumorstadium (Stadien-gerecht). Es liegen aufgrund des orphan-disease-Status dieser Erkrankungsgruppe nur wenige kontrollierte Studien vor.

In der kürzlich veröffentlichten S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“, Update 2016, die in Kurzversion 2018 veröffentlicht wurde, werden die gegenwärtigen Therapiestrategien Hautgerichteter wie Systemtherapien zusammengefasst dargestellt. Parallel hierzu wurde die europäische Leitlinie im European Journal of Cancer 2017 veröffentlicht. Neben der Standard Hautgerichteten Therapie, bestehend aus Schmalband-UVB oder PUVA, wird in diesem Jahr Chlormethin-Gel zur Lokaltherapie des umschriebenen kutanen T-Zell-Lymphoms eingeführt. Komplette, partielle Remissionen und stabile Krankheitsverläufe wurden in 80 % der Patienten beobachtet. Als wesentlichen Nebenwirkungen gelten irritative Dermatitis.

Der wesentliche Fortschritt, den wir in diesem Jahr erwarten können, basiert jedoch auf dem Einsatz eines Fusionstoxins, bestehend aus einem CD30-Antikörper verbunden mit einem Linker und einem Spindelzelltoxin, ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. In einer kontrollierten Phase-III-Studie konnten Ansprechraten bis zu 80 % erzielt werden mit einem progressionsfreien Überleben von 17 Monaten. Mit dieser Substanz steht somit erstmalig ein nachhaltig wirkendes Fusionstoxin für das fortgeschrittene kutane T-Zell-Lymphom zur Verfügung.

Ende letzten Jahres wurde eine weitere große Phase-III-Studie zum Einsatz des Anti-CCR4-Monoklonalen Antikörpers Mogamulizumab auf dem ASH vorgestellt. Es wurde der CCR4-Antikörper gegen Vorinostat geprüft. Hierbei konnte vor allem eine komplette Remission im Blutkompartiment von 44 % der behandelten Fälle und eine objektive Ansprechrate von 68 % erreicht werden. Es ist damit zu rechnen, dass in den kommenden Jahren auch Mogamulizumab



zur Behandlung leukämischer Formen des kutanen T-Zell-Lymphoms zur Verfügung stehen wird.

Darüber hinaus sind sowohl für die Lokalthherapie mit Toll-like-8-Antagonisten bzw. zur Systemtherapie mit PDL1-Antikörpern Studien initiiert worden. In der Erhaltungstherapie wird der HDAC-Inhibitor Reminostat europaweit in einer Phase-II-Studie geprüft.



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.



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

Dermokosmetika gegen Hyperpigmentierungen – Vorstellung einer neuen Leitlinie der GD

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

Pigment ist die neue Falte! Gleiche Gesichtsaufnahmen, die mit und ohne Pigmentunregelmäßigkeiten erstellt wurden, werden trotz gleichem Faltenbild von unabhängigen Beurteilern mit bis zu 10 Jahren Altersunterschied bewertet. Menschen mit irregulärer Pigmentierung wurden älter geschätzt. Der asiatische Markt hat einen großen Bedarf an Anti-Aging-Zubereitungen, die das Pigmentbild regulieren sollen.

Die neue Leitlinie der GD hat eine Wertung aufgrund der Studienlage – soweit in wissenschaftlichen Datenbanken zugänglich – zu „Dermokosmetika zur Anwendung bei Hyperpigmentierungen“ vorgenommen. Hauptindikation in den Studien waren Melasma und Hyperpigmentierungen, Lentigines wurden kaum adressiert.

Wirksamkeitsnachweise in placebokontrollierten, d.h. im Fall von Externa gegen Grundlage kontrollierten, Doppelblindstudien für Einzelsubstanzen und Pflanzeninhaltsstoffe liegen danach vor für Vitamin-A-Säurederivate, vor allem Retinol und Retinaldehyd, für Niacinamid (Vitamin B3), für N-Acetylglucosamin, für β -Arbutin (aus der Pflanze *Serratula quinquefolia*), für 2-Hexyldecanol, für 4-Hexylresorcinol und Rucinol (Regulation der Tyrosinase-Aktivität), für *Morus alba*-Extrakt (Mulberry Extrakt Öl), für Silymarin (Mariendistel), für Undecylenoyl-Phenylalanin (α -Melanozyten stimulierendes Hormon Antagonist), für ein Adamantyl-Benzylbenzamid-Derivat (AP736), für α -Bisabolol (synthetisch, in der Natur im ätherischen Öl der Kamille), für Lakritzextrakt (Liquiritin als Tyrosinase-Hemmer) und für Lignin-Peroxidase (Oxidoreduktase in Pilzen).

In kontrollierten Studien ohne Vergleich zu Grundlage und mit objektivierbaren Messmethoden bei Probanden wurden weitere Stoffe untersucht mit der Auslobung „blemishing“ oder aufhellende Pigment regulierende Wirkung wie Ascorbinsäure, Dioicssäure, Ellaginsäure, Glycyrrhiza glabra-Extrakt, Tranexamsäure, Zink, NNicotinoyldopamin, ein Oligopeptid und Sakeextrakt.



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

Tiefenaufgelöste Messung der Hautfeuchte mittels konfokaler Spektroskopie

*Dipl.-Ing. Ralf Hagens
Beiersdorf AG, Hamburg*

Mit dem neuentwickelten Kosim können konfokale spektroskopische In-vivo-Messungen zur Bestimmung tiefenabhängiger Hydratationsprofile der menschlichen Haut durchgeführt werden.

Das konfokale Messverfahren ermöglicht die Aufnahme von Infrarotabsorptionsspektren als Funktion der Hauttiefe. Dabei deckt das spektroskopische Signal den Spektralbereich von 810 bis 2100 nm ab und schließt somit die charakteristischen Wasserbanden bei 1450 μm und 1950 μm ein. Aus diesen Infrarotabsorptionsspektren lassen sich – basierend auf einem speziellen Algorithmus – die Änderungen realer Wassermassekonzentrationen in Abhängigkeit der Hauttiefe in einem Bereich von bis zu 300 μm bestimmen.

Die neue Technologie ermöglicht es, die spezifische tiefenaufgelöste Hydrationsdynamik der Haut vor und nach einer Behandlung mit verschiedenen Hautmoisturizern für kosmetische Fragestellungen oder generell den Einfluss von kosmetischen Inhaltsstoffen auf die Hydratation der Haut zu untersuchen.

