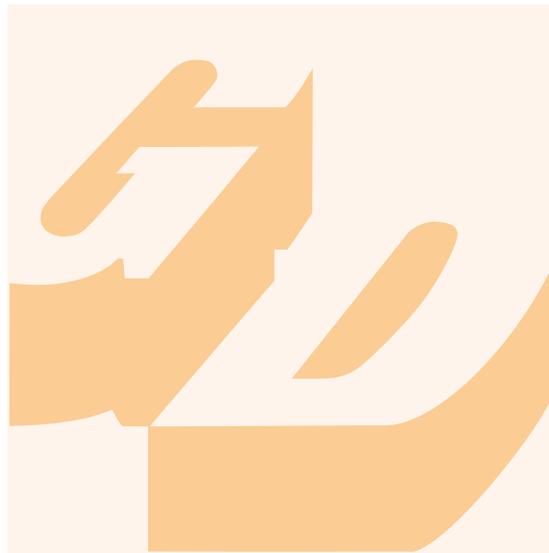


Abstracts

„Aktuelle Entwicklungen in der Dermopharmazie“



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Wissenschaftliche Tagungsleitung:
Prof. Dr. Hans F. Merk, Aachen

Hans Christian Korting-Gedächtnisvorlesung

Neues zur Prävention und Therapie des Handekzems

Prof. Dr. med. Christiane Bayerl

*Klinik für Dermatologie und Allergologie, HELIOS Dr. Horst Schmidt Kliniken
Wiesbaden*

Das chronische Handekzem (CHE) ist eine vernachlässigte Erkrankung und das völlig zu Unrecht. Die Jahres-Inzidenzrate liegt bei 5–8 %, jedoch suchen nur ein Drittel der Betroffenen einen Arzt auf. 90 % der Berufserkrankungen sind durch chronische Handekzeme bedingt. Die direkten Kosten für die medizinische Versorgung belaufen sich pro Patient auf jährlich 2.650 Euro. Die indirekten Kosten, die durch das Fehlen am Arbeitsplatz und den Produktionsverlust bedingt sind, liegen bei 6.150 Euro pro Jahr.

Das klinische Bild des CHE ist heterogen und es besteht kein Konsens zur Einteilung. Bisher übliche Klassifikationen richten sich nach der Ätiologie (allergisch, irritativ, atopisch) und/oder der Morphologie (dyshidrotisch, hyperkeratotisch). Charakteristisch für die Proteinkontaktdermatitis (Bäcker, Fleischer, Köche) sind die berufliche Auslösung und der frühe Beginn unter 40 Lebensjahren.

Evidenzbasierte Hautschutzprogramme beinhalten Patientenschulung, Vermeidung der Allergene und Irritantien, Substitution und Protektion. Über Maßnahmen nach §3 der Berufskrankheiten-Verordnung wird versucht, einem CHE, bevor es zur Umschulung zwingt, frühzeitig entgegen zu wirken. Diese Maßnahmen werden von den Berufsgenossenschaften getragen und unterstützt. Über Daten des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) sind Informationen zu den relevanten Allergenen beim CHE zu erhalten. Das Register „carpe“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) sammelt Daten zum Langzeitmanagement des Handekzems und bewertet den Erfolg von Schulungsmaßnahmen.

Die Therapie des CHE umfasst Pflegemittel, topische Glukokortikoide mit günstigem Nutzen-Risiko-Ratio gemäß den Forschungen von Prof. Korting, topische CalcineurinInhibitoren und Teer-Zubereitungen, deren Wirkung wir nun seit den Forschungen zum Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor besser verstehen. Weitere Maßnahmen sind Iontophorese und UV-Therapien wie Schmalspektrum-UVB, UVA-1 und Psoralen-UVA. Systemische Immunsuppressiva und orale Retinoide werden bei schweren Fällen eingesetzt. Langzeittherapien mit systemischen Steroiden verbieten sich, Antihistaminika sind ohne Effekt.

Eine neuere Studie hat sich mit dem Einsatz von Alitretinoin bei Kindern auseinandergesetzt; Kopfschmerzen waren die häufigste Nebenwirkung. Deglotinib, ein



Pan-Januskinase-Inhibitor für die topische Anwendung, war in einer Behandlungszeit von 8 Wochen nicht signifikant besser wirksam als die Grundlage im Kontrollarm der klinischen Studie. Als Ursache dafür wird diskutiert, dass die Behandlungszeit im Therapiearm zu kurz gewählt worden war.

Calcipotriol, als topisches Therapeutikum bei Psoriasis bekannt, zeigte bei allen klinischen Typen des CHE eine gute Wirksamkeit. Bei atopischem Handekzem mit Therapieversagen auf die üblichen, in der bisherigen Leitlinie erwähnten systemischen Immunsuppressiva war Dupilumab effektiv. Im Handekzem-Score (HECSI) zeigte sich bei 60 % der Probanden eine Besserung um 75 %. Weitere Studien mit der Indikation CHE sind notwendig, und das scheint nun verstanden zu werden.



Vortragssitzung „Dermatopharmakologie und Dermopharmazeutische Technologie“ – Vorsitz: Prof. Dr. Christel Müller-Goymann, Braunschweig, und Prof. Dr. Günther Weindl, Bonn

3D-Hautrekonstruktion ex vivo – vom Exoten der Toxikologie zum Hoffnungsträger translationaler Forschung

*Dr. Christian Zoschke
Institut für Pharmazie, Freie Universität Berlin*

Die Kultivierung von epidermalen Keratinozyten aus Hautbiospien legte 1975 die Grundlage für die Rekonstruktion gesunder und erkrankter Haut ex vivo. Nachdem erste Modelle rekonstruierter humaner Epidermis 1981 beschrieben wurden, dauerte es weitere 32 Jahre bis zu deren Anerkennung als Testverfahren zur Ermittlung des Hautirritationspotentials von Chemikalien. Trotz der besseren Prädiktivität der Hautmodelle im Vergleich zu dem bis dahin verwendeten Draize-Test bildet rekonstruierte humane Epidermis nur einen kleinen Teil der komplexen Hautphysiologie ab.

Parallel zur Kommerzialisierung von rekonstruierter humaner Epidermis erfolgte die schrittweise Integration zusätzlicher Hautzellarten. Fibroblasten und Adipozyten als wesentliche Zellarten der Dermis und der Subkutis erweiterten die Komplexität der Hautmodelle und verbesserten deren epidermale Differenzierung sowie deren Barrierefunktion. Darüber hinaus wurden Hautmodelle mit funktionsfähigen Kapillarnetzwerken generiert, die die dynamische Kultur von Hautmodellen in Bioreaktoren ermöglichte. Hautmodelle mit Haarfollikeln aus epithelialen Stammzellen und innervierte Hautmodelle mit Spinalganglionzellen gehören zu den neuesten Entwicklungen. Die patienten-spezifische Generierung komplexer Hautmodelle mit verschiedenen Zellarten aus induzierten pluripotenten Stammzellen ist Gegenstand aktueller Forschung.

3D-Hautmodelle ex vivo eignen sich hervorragend zur Erforschung von dermatologischen Erkrankungen und neuer Therapieoptionen. Durch den modularen Aufbau der Hautmodelle können einzelne Gene, Proteine oder Zellen verändert werden, ohne den Patienten zu gefährden. Zu den am weitesten fortgeschrittenen Krankheitsmodellen zählen Konstrukte entzündlicher Hauterkrankungen wie atopischer Dermatitis und Psoriasis sowie Hautmodelle mit UV-assoziierten Veränderungen wie Alterungsprozessen, hellem Hautkrebs und Melanom. Die Integration von pathologisch relevanten Immunzellen in Hautkrankheitsmodelle bleibt trotz erster Erfolge immer noch eine Herausforderung.



Die Relevanz dieser komplexen Ex-vivo-Hautkrankheitsmodelle für die präklinische Erforschung von Wirkstoffen muss für den jeweiligen Anwendungsfall nachgewiesen werden, da universelle Kriterien zur Validierung von Ex-vivo-Krankheitsmodellen fehlen. Weiterhin mangelt es insbesondere bei der Berücksichtigung von altersabhängigen Veränderungen an klinischen Daten, die für eine Validierung des Modells im Vergleich zu der jeweiligen Patientengruppe nötig sind. Um das Potential der 3D-Hautrekonstruktion auszuschöpfen, bedarf es daher dringend neuer Konzepte zur Planung und Validierung von Ex-vivo-Hautkrankheitsmodellen.



Vortragssitzung „Dermatopharmakologie und Dermopharmazeutische Technologie“ – Vorsitz: Prof. Dr. Christel Müller-Goymann, Braunschweig, und Prof. Dr. Günther Weindl, Bonn

Vorhersagekraft von In-vitro- und Ex-vivo-Testmethoden in der Entwicklung von Topika unter Einbeziehung von Einflussfaktoren wie Haut- oder Textilkontakt

Prof. Dr. Dominique Jasmin Lunter

Pharmazeutische Technologie, Eberhard Karls Universität Tübingen

Hauterkrankungen werden üblicherweise mit Hilfe von topisch applizierten halbfesten Zubereitungen behandelt. Zur Untersuchung der Freigabe des Arzneistoffs aus dem Dermatikum steht eine Anzahl von In-vitro- und Ex-vivo-Testmethoden zur Verfügung. Diese umfassen die In-vitro-Methoden der Freisetzung, welche mit synthetischen Membranen arbeiten, und die skin-PAMPA, in welcher eine Mischung von hautähnlichen Lipiden verwendet wird. In Ex-vivo-Methoden findet exzidierte Haut Anwendung. Sie kann in verschiedenen Apparaturen mit dem Dermatikum inkubiert werden. Etabliert hat sich dabei vor allem die Franz-Diffusionszelle, aber auch andere Systeme, wie die Enhancerzelle, das Saarbrücken oder das Hamburg-Penetrationsmodell, finden Verwendung. Der Ersatz von Tierversuchen im kosmetischen Bereich hat dreidimensionale In-vitro Hautmodelle hervorgebracht, welche auch im pharmazeutisch-medizinischen Bereich immer häufiger verwendet werden.

Mit Hilfe der vorhandenen Methoden kann entweder die durch die Haut aufgenommene Menge des Arzneistoffs oder, nach entsprechender Segmentierung, die Arzneistoff-Menge in den verschiedenen Hautschichten bestimmt werden. Ersteres wird als Anhaltspunkt für die systemische Absorption des Arzneistoffs, letzteres als Indikator für die in der Haut verfügbare Arzneistoffmenge angesehen. Die Methoden stellen einen wertvollen Beitrag in der Entwicklung von Dermatika dar, besitzen aber auch ihre jeweiligen Limitationen, welche bei der Bewertung der Ergebnisse und der Extrapolation auf die In-vivo-Situation beachtet werden müssen.

Die Arbeit mit synthetischen Membranen bei der In-vitro-Freisetzung gibt nur Aufschluss über die Freigabe des Arzneistoffs aus der Formulierung. Die Membranen können die Haut nicht ausreichend nachahmen, um Rückschlüsse auf das Verhalten von Arzneistoff und Zubereitung auf der Haut zuzulassen. In Ex-vivo-Untersuchungen wird daher exzidierte Haut (Humanhaut oder Haut von Schwein oder Nagern) verwendet. Es wird die Aufnahme der Arzneistoffe in die



Haut (Penetration) oder die Diffusion durch die Haut (Permeation) untersucht.

Bei der Ex-vivo-Untersuchung der Hautpenetration und -permeation wird häufig vernachlässigt, dass bis zu 90 % der Formulierung durch Kontakt mit der Umgebung von der Haut abgetragen werden, was in einer verringerten zur Aufnahme in die Haut zur Verfügung stehenden Arzneistoffmenge führt. Meine Gruppe hat Modelle entwickelt, welche den Kontakt im Laborexperiment simulieren und so eine bessere Simulation der In-vivo-Verhältnisse ermöglicht.

Die Bestimmung der Arzneistoffgehalte in den Hautschichten erfolgt üblicherweise über Methoden der HPLC-UV/Vis-Spektroskopie. Hierzu muss die Haut zunächst segmentiert und anschließend extrahiert werden. Es handelt sich also um eine zerstörende Prüfung. Moderne Methoden, wie die konfokale Raman-Mikrospektroskopie, können hier Abhilfe schaffen, da sie eine zerstörungsfreie Untersuchung der Hautproben ermöglichen. Eine Weiterentwicklung der Methode erlaubt es uns, die Penetrationskinetik von Arzneistoffen in das Stratum corneum zu erfassen.



Vortragssitzung „Dermatopharmakologie und Dermopharmazeutische Technologie“ – Vorsitz: Prof. Dr. Christel Müller-Goymann, Braunschweig, und Prof. Dr. Günther Weindl, Bonn

Neue galenische Konzepte für die topische Therapie der Acne vulgaris

*Prof. Dr. Christel Müller-Goymann und Dr. Christoph Brammann
Institut für Pharmazeutische Technologie und
Zentrum für Verfahrenstechnik (PVZ)
Technische Universität Braunschweig*

Mit einer Prävalenz von 80 % unter westeuropäischen Heranwachsenden ist Acne vulgaris eine der häufigsten Hauterkrankungen mit Beteiligung der Talgdrüse und des Haarfollikels (1). Benzoylperoxid (BPO) als OTC-Monotherapie oder verschreibungspflichtiges Kombinationspräparat mit Antibiotika oder Retinoiden spielt eine Schlüsselrolle in der topischen Aknetherapie trotz seiner unerwünschten Nebeneffekte wie Juckreiz, Austrocknung bis zur Schuppen- und Erythembildung der Haut sowie Entfärbung von Kleidung auf behandelten Hautarealen.

Formulierungskonzepte zur Minimierung unerwünschter Effekte, die häufig zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen, berücksichtigen die Kombination von BPO mit rückfettenden Substanzen und 'Moisturizern', eine Verkapselung von BPO mit zeitlich verzögerter Wirkstofffreigabe und/oder das gezielte 'Targeting' der Talgdrüse und des Haarfollikels. Um mit partikulären Arzneistoffträgern die Talgdrüse und das obere Infundibulum des Haarfollikels zu erreichen, sollte die Partikelgröße im Bereich von ca. 5 µm sein (2), während nanopartikuläre Strukturen bis in den unteren Bereich des Haarfollikels gelangen können.

Neben polymerbasierten Mikrostrukturen zur Inkorporierung von BPO (3) eignen sich auch lipidbasierte Mikropartikel der genannten Größenordnung (4-6), in denen BPO in nanopartikulärer Form dispergiert ist, während Adapalen als lipidaffines Retinoid ohne Gefahr einer Oxidation durch BPO im lipidbasierten Mikropartikel gelöst vorliegt. Nanovermahlung von BPO ist aufgrund dessen Reaktivität (Explosionsgefahr) nur als Nassmahlung in einer wässrigen Liposomendispersion erfolgreich (4).

Für die Inkorporierung in eine Lipidmatrix ist vorher eine Gefriertrocknung der Nanosuspension erforderlich. Bei Kontakt der beladenen Mikropartikel mit Sebum erodieren die Mikropartikel und setzen die Wirkstoffe frei, während bei Kontakt mit Lipiden des Stratum corneum keine derartige Interaktion stattfindet und die Mikropartikel intakt bleiben.



Literatur

1. Rzany B, Kahl C, Epidemiologie der Acne vulgaris, JDDG 2006: 4(1), 8-9
2. Schaefer H, Watts F, Brod J, Illel B, Follicular penetration, in: Prediction of percutaneous penetration. IBC Technical Services, London, pp. 163-173
3. Rolland A, Wagner N, Chetelus A, Shroot B, Schaefer H, Site specific drug delivery to pilosebaceous structures using polymeric microspheres, Pharm Res 1993: 10(12), 1738-1744
4. Brammann C, Müller-Goymann C, Incorporation of benzoyl peroxide into adapalene-loaded solid lipid microparticles: Part I – Nanocrystalline benzoyl peroxide, IJP 2019: 564, 171-179
5. Brammann C, Müller-Goymann C, Incorporation of benzoyl peroxide into adapalene-loaded solid lipid microparticles: Part II – Solid-in-oil dispersion of nanoparticulate benzoyl peroxide, IJP 2019: 572
6. Brammann C, Bornemann C, Kannewurf R, Müller-Goymann C, Solid lipid microparticles for hair follicle targeting of adapalene and benzoyl peroxide – Release through targeted erosion, JDDST 2020: 60, 101990



Mittagsseminar: Neuigkeiten von Kooperationspartner der GD aus der Industrie
Vorsitz: Prof. Dr. Dr.-Ing. Jürgen Lademann, Berlin, und Apothekerin Petra Liefeld, Mülheim/Ruhr

Trink-Kollagen zur Beeinflussung des Hautbildes – Studienlage und Bewertung in einer neuen Leitlinie der GD

Dr. Meike Streker, Ellerau

Der Vortrag wurde von der Firma QUIRIS Healthcare GmbH & Co. KG, Gütersloh, über ein Sponsoring des Symposiums unterstützt.

Das Hautbild wird sowohl durch endogene Faktoren als auch durch Umweltfaktoren beeinflusst. Die intrinsische Hautalterung ist beispielsweise abhängig von der genetischen Prädisposition und dem Hormonstatus. Dabei nimmt die hormonelle Veränderung eine tragende Rolle ein, da Alterungsprozesse an der Haut mit einer verminderten Sekretion hypophysärer, adrenaler und gonadaler Hormone einhergehen. Folge ist unter anderem ein sinkender Kollagengehalt sowie eine zunehmende Ablagerung von Glykosaminoglykanen, was durch eine sichtbare Trockenheit der Haut, durch eine Hautschlaffheit und durch eine Abnahme der Epidermis- und Dermisdicke sichtbar wird.

Umweltfaktoren wie Sonnenlicht oder Feinstaub, aber auch der individuelle Lebensstil haben ebenfalls einen sichtbaren Einfluss auf das Hautbild und können zu einer vorzeitigen Hautalterung führen. Studien der letzten 10 Jahre konnten nachweisen, dass Feinstaubpartikel sichtbar die Hautqualität mindern, indem es zu vermehrten Hyperpigmentierungen an der Haut kommt, die Regulation von Entzündungsprozessen in der Haut und die Degradation des Kollagenflechts zunimmt.

Topische Dermokosmetik kann die Haut vor exogenen Einflüssen, wie UV-Strahlung und Feinstaub, schützen und sie von außen mit Feuchtigkeit und Lipiden versorgen. Auch wirken Wirkstoffe, wie die Vitamine A, C, E oder Vitamin B3 sowie Peptide, nachweislich den Zeichen der Hautalterung entgegen, jedoch haben sie, bedingt durch die geringe Penetrationstiefe, ihr Limit.

In den vergangenen Jahren haben klinische Studien gezeigt, dass die orale Supplementierung von Kollagen-Peptiden sich positiv auf das Hautbild auswirkt. Insbesondere Kollagen-Peptide, die eine hohe Übereinstimmung mit dem menschlichen Kollagen aufweisen, können in Kombination mit anderen hautrelevanten Inhaltsstoffen, wie Biotin, Zink, Vitamin E und C, die Fibroblasten-Aktivität anregen und nachweislich



eine Steigerung der Kollagensynthese induzieren.

Ferner konnten in produktspezifischen Studien positive Effekte auf hautphysiologische Parameter evaluiert werden. In einer placebo-kontrollierten Studie an 72 Frauen konnte beispielsweise mittels biophysikalischer Messverfahren eine Verbesserung der Hydratation des Stratum corneum, der Hautelastizität sowie der Hautrauhigkeit und Hautdicke demonstriert werden.

In einer weiteren klinischen Studie konnte nachgewiesen werden, dass Trink-Kollagene, im Vergleich zu klassischer Kosmetik, den Vorteil haben, dass sie nicht nur an applizierter Stelle wirken, sondern das Hautbild am ganzen Körper verbessern. In weiteren Untersuchungen konnten die positiven Effekte von Trink-Kollagen auf hautphysiologische Parameter bestätigt werden. Damit stellen Kollagen-Peptide ein effektives Nutraceutical zur Beeinflussung des Hautbildes dar.



Mittagsseminar: Neuigkeiten von Kooperationspartner der GD aus der Industrie
Vorsitz: Prof. Dr. Dr.-Ing. Jürgen Lademann, Berlin, und Apothekerin Petra Liefeld, Mülheim/Ruhr

Schutz, Stärkung und Erhaltung der kindlichen Hautbarriere – ein Ansatz mit ortholamellaren Pflegekonzepten

*Dipl.-Ing. Martin Albrecht
gct GmbH – german cutaneous technology, Leichlingen*

Der Vortrag wurde von der Firma Dermapharm AG, Grünwald, über ein Sponsoring des Symposiums unterstützt.

Die größte Grenzfläche des menschlichen Körpers ist zugleich sein größtes Organ, die Haut. Sie erfüllt vielerlei Funktionen, wie die Regelung der Permeation und die Aufrechterhaltung des Mikrobiom-Haushaltes in seiner physiologischen Diversität. Außerdem bildet sie eine mechanische, osmoprotektive, thermale und UV-Barriere und ist dazu noch eine psychosensorische Schnittstelle. Die Barrierefunktion des Stratum corneum (SC) bestimmt signifikant die Wechselwirkung von epikutan applizierten Substanzen mit der Haut. Es ist unzweifelhaft, dass die interzelluläre Lipidzusammensetzung und deren Strukturordnung im SC an dieser Wechselwirkung signifikant beteiligt sind.

Schon nach der Geburt bildet sich das von Kligmann beschriebene komplexe Inside-Out- und Outside-In-System aus, welches jedoch nicht die Funktionalität einer ausgebildeten, adulten Barriere erfüllt. Die Barriere weist noch gewisse Fragilitätspunkte auf, welche sich in einem, im Vergleich zur adulten Haut, höheren TEWL, erniedrigten NMF-Gehalt und einer geringeren Dicke des Stratum corneum manifestieren lassen. Die vollständige Funktionsfähigkeit der Hautbarriere ist nach Studienlage (Reduktion von TEWL, Reduktion der Rate des Wassermassenverlustes, Zunahme der SC-Dicke) zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr zu erwarten.

Wegen der signifikanten sozioökonomischen Auswirkungen der Neurodermitis und ihrer Auswirkungen auf die Lebensqualität von Kindern und Familien wurden Untersuchungen durchgeführt, die belegen, dass Hautbarrieredefekte wichtige Auslöser für atopische Dermatitis und möglicherweise für eine allergische Sensibilisierung sein können. Es ist daher aus therapeutischer Sicht sinnvoll, die in den ersten Lebensjahren fragile Lipidbarriere dahingehend zu unterstützen, dass Schäden durch externe Einflüsse wie Noxen etc. zum Schutz des Kleinkindes möglichst unterbunden werden. Dieses ist umso wichtiger, wenn eine Prävalenz zu genetisch bedingten Hautdysfunktionen wie



dem atopischen Ekzem vorliegt. Präventiv eingeleitete Maßnahmen sind von Vorteil für den Patienten, die Eltern und auch das Gesundheitssystem.

Es ist bekannt, dass topische Produkte auf Basis klassischer Emulsionssysteme sehr intensiv mit Lipidmembranen interagieren; sie können integriert werden, fluidisieren oder durchdringen das Stratum corneum und interagieren folgend mit den vitalen Bereichen der Haut. Bei einer fragilen Barriere, wie sie im Frühkind-Stadium vorliegt, ist dies nicht erwünscht, insbesondere nicht bei Barriere stärkenden, topischen Präparaten. Vorliegende Arbeiten belegen, dass Produkte auf Basis klassischer Emulsionssysteme die Phasenübergangstemperatur des Stratum corneum erniedrigen und so die Barriereeigenschaften schwächen können.

Des Weiteren sind Hautfunktionsstörungen beschrieben, bei denen sich die Lipidorganisation in der interzellulären Matrix des Stratum corneum von der gesunden menschlichen Haut unterscheidet. Dieses wurde zunächst bei Patienten mit atopischer Dermatitis und lamellarer Ichthyosis gezeigt, jedoch ist dieses auch zum Beispiel bei Netherton-Syndrom-Patienten bekannt. Die Patientengruppen weisen einen erhöhten transepidermalen Wasserverlust auf, was auf eine beeinträchtigte Barrierefunktion hindeutet.

Bei atopischer Dermatitis wurde festgestellt, dass im Vergleich zu gesundem Stratum corneum die Anwesenheit des hexagonalen Gitters (Gelfase) gegenüber der orthorhombischen Packung (kristalline Phase) deutlich erhöht ist. Bei lamellarem Ichthyose-Stratum-corneum ist die hexagonale Packung überwiegend vorhanden, während die orthorhombische Packung fast komplett fehlt. Auch im Falle des Netherton-Syndroms treten diese Defizite auf. Diese Erkenntnisse heben die Bedeutung lamellarer, hoch geordneter Systeme als Grundlage für dermokosmetische Produkte für barrieregestörte Haut hervor.

Eine Hautpflege auf Basis lamellarer Systeme ist der erste Angriffspunkt, um die kindliche Entwicklung der Hautbarriere physiologisch zu unterstützen und gleichzeitig vor externen Noxen zu schützen.



Mittagsseminar: Neuigkeiten von Kooperationspartner der GD aus der Industrie
Vorsitz: Prof. Dr. Dr.-Ing. Jürgen Lademann, Berlin, und Apothekerin Petra Liekfeld, Mülheim/Ruhr

Pharmazeutische Qualität von Ausgangsstoffen für dermatologische Rezepturen – Möglichen Stolpersteinen auf der Spur

Ingrid Tieke

Caesar & Loretz GmbH, Hilden

Der Vortrag wurde von der Firma Caesar & Loretz GmbH, Hilden, über ein Sponsoring des Symposiums unterstützt.

Alle Bestandteile von Rezepturen und Defekturen bedürfen einer nachgewiesenen pharmazeutischen Qualität. Bei Wirkstoffen wird zusätzlich die Auskunft über die GMP-gerechte Herstellung gefordert. So schreibt es die Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) im §11 vor.

Diese ordnungsgemäße Qualität ist in der Apotheke sicherzustellen. Sichtbares Zeichen für die notwendige Qualität bei den einzelnen Rezepturbestandteilen – ob als Hilfs- oder Wirkstoff – ist das Prüfzertifikat nach §6 (Abs. 3) der Apothekenbetriebsordnung. Liegt ein valides Prüfzertifikat vor, kann in der Apotheke auf eine Komplettprüfung verzichtet werden. Wobei jedoch immer die Identität des Ausgangsstoffes festzustellen ist.

Die Daten der Analysenzertifikate darf die Apotheke nur vom Hersteller/Lieferanten übernehmen, wenn dieser in Besitz der Herstellungserlaubnis nach §13 AMG und des GMP-Zertifikates ist. Ansonsten gilt es, eine Vollanalytik in der Apotheke durchzuführen.

Daher ist es empfehlenswert, die Rohstofflieferanten von pharmazeutischen Ausgangsstoffen zu qualifizieren und die dementsprechenden Unterlagen anzufordern. Denn es gilt: Trotz Vorliegen eines Prüfzertifikats verbleibt die uneingeschränkte Verantwortung für die Qualität der Ausgangsstoffe bei dem zuständigen Apotheker, der den Rohstoff für die Herstellung freigibt!

Wichtig ist, die verschiedenen auf dem Markt befindenden Wirkstoff- und Hilfsstoffqualitäten zu erkennen und die Vorgehensweise bei Problemen mit der pharmazeutischen Qualität festzulegen. Dafür können zum Beispiel folgende Maßnahmen in Betracht kommen:



1. Einschätzung des Risikos für den Patienten/Anwender
2. Schriftliche Rücksprache mit dem Arzt: Nutzen/Risiko abwägen und Entscheidung über die Verwendung schriftlich dem Herstellungsprotokoll anfügen
3. Im Zweifelsfall die zuständige Kammer/Überwachung hinzuziehen.



Mittagsseminar: Neuigkeiten von Kooperationspartner der GD aus der Industrie
Vorsitz: Prof. Dr. Dr.-Ing. Jürgen Lademann, Berlin, und Apothekerin Petra Liefeld, Mülheim/Ruhr

Plausibilität von dermatologischen Rezepturen auf der Basis von Markengrundlagen

Dr. Andreas S. Ziegler
Großhabersdorf

Der Vortrag wurde von der Firma Ichthyol-Gesellschaft Cordes, Hermann & Co. (GmbH & Co. KG), Hamburg, über ein Sponsoring des Symposiums unterstützt.

Dermatologische Rezepturen als besondere Herausforderung

Laut § 7 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) ist vor der Anfertigung eines Rezepturarzneimittels eine Plausibilitätsprüfung durchzuführen. Zu evaluieren sind dabei insbesondere die Dosierung, die Applikationsart, die Art, Menge und Kompatibilität der Ausgangsstoffe untereinander sowie die gleichbleibende Qualität des abzugebenden Produkts über dessen gesamte Laufzeit.

Aufgrund ihrer mitunter recht komplexen Zusammensetzung stellen insbesondere frei komponierte dermatologische Rezepturen diesbezüglich häufig eine große Herausforderung dar. So gilt es, bei wasserhaltigen Grundlagen den rezeptierbaren pH-Bereich des/der Wirkstoffe zu berücksichtigen, anionische Emulgatoren können mit kationischen Wirkstoffen wechselwirken und macrogolische Emulgatoren mit phenolischen Substanzen, auch die mikrobiologische Stabilität der Zubereitung ist im Auge zu behalten, um nur einige potentielle Probleme zu nennen.

Eine vollständige Plausibilitätsprüfung bei Markengrundlagen ist in aller Regel nur dann möglich, wenn der jeweilige Hersteller bereit ist, den Apotheken Informationen zur Verfügung zu stellen, die über die gesetzliche Deklarationspflicht hinausgehen (zum Beispiel pH-Wert der Grundlage, Wassergehalt, Phasenlage etc.), zumal einige industriell verwendete Ausgangsstoffe (insbesondere Emulgatoren und Konservierungsmittel) nicht standardmäßig in Apotheken eingesetzt werden, was die Beurteilung erschwert und den Zugang zu entsprechender Literatur oder Datenbanken voraussetzt.

Standardrezepturen erleichtern die Plausibilitätsprüfung

Die Verordnung geprüfter Standardrezepturen erleichtert den Apotheken die Plausibilitätsprüfung demgegenüber enorm, da galenische Kompatibilität und Stabilität in diesem Fall als gegeben angesehen werden können. Die monographierten Wirkstoffkonzentrationen sind therapeutisch



üblich, bedenkliche Ausgangsstoffe nicht enthalten und die Laufzeit wurde auf Grundlage laboranalytischer Befunde festgelegt. In diesen Fällen genügt es daher, patientenindividuelle Aspekte, wie etwa Anwendungsbeschränkungen bei Kindern oder Schwangeren, zu prüfen.

Sind die Auswahl von Rezeptur, Darreichungsform und Dosierung der Indikation beziehungsweise den patientenindividuellen Bedürfnissen angemessen, ist eine verkürzte Dokumentation der Plausibilitätsprüfung ausreichend. Mitunter genügt es, auf dem Herstellungsprotokoll zu vermerken, dass es sich um eine standardisierte Rezeptur handelt, die galenisch plausibel ist und dass das Therapiekonzept patientenindividuell überprüft und für geeignet befunden wurde. Ein separates Plausibilitätsprüfungsprotokoll ist dann entbehrlich.

Markengrundlagen schließen Bedarfslücke

Eine bewährte Sammlung standardisierter Rezepturformulierungen, für die eine solche vereinfachte Plausibilitätsprüfung mit Kurzdokumentation auf dem Herstellungsprotokoll in Frage kommt, ist das Neue Rezeptur-Formularium (NRF). Allerdings verzichtet das NRF aus grundsätzlichen Erwägungen konsequent auf den Einsatz von proprietären Handelspräparaten, wie Fertigarzneimitteln oder Spezialgrundlagen einzelner Hersteller. Im Rezepturalltag zeigt sich jedoch, dass derlei Handelspräparate von Ärzten sehr gerne als Bestandteil von Rezepturarzneimitteln verordnet werden.

Diese Lücke zwischen NRF und ärztlicher Verordnungspraxis schließt die Ziegler Rezepturbibliothek® ZRB. Die Rezepturauswahl stützt sich unter anderem auf statistische Erhebungen, mit deren Hilfe besonders häufig verordnete und damit im Alltag besonders relevante Rezepturen ermittelt wurden, für die dann in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie gezielt geeignete Herstellungsanweisungen ausgearbeitet wurden. Die ZRB orientiert sich demnach vor allem an der praktischen Relevanz und bietet mit ihren ebenfalls geprüften und standardisierten Rezepturen eine praxisnahe Ergänzung zum NRF. Infolge der wissenschaftlichen, praktischen und analytischen Überprüfung bieten beide Rezeptursammlungen in gleicher Weise die Möglichkeit, auf eine galenische Plausibilitätsprüfung zu verzichten.



Vortragssitzung „Dermatotherapie und Dermokosmetik“

Vorsitz: Prof. Dr. Christiane Bayerl, Wiesbaden, und Prof. Dr. Hans F. Merk, Aachen

Dermatotherapie mit Biologika in Zeiten der Corona-Pandemie

Prof. Dr. med. Randolph Brehler

Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

Nach Angaben der Johns Hopkins Universität am 1.11.2020 wurden global 46.168.459 SARS-CoV-2-Infektionen und 1.196.891 Todesfälle durch COVID-19 verzeichnet. Bei aktuell weiter steigenden Infektionszahlen wird auch im Bereich der Dermatologie über neue Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere chronischer Erkrankungen, diskutiert. Abgeschätzt werden muss

- die Suszeptibilität für eine SARS-CoV-2-Infektion
- das Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung

durch die Erkrankung selbst und die Veränderung der Risiken durch moderne zielgerichtete Therapien im Vergleich zur konventionellen Behandlung.

Prinzipiell weisen Patienten mit Erkrankungen, die das Immunsystem kompromittieren, im Vergleich zu Kontrollgruppen eine erhöhte Suszeptibilität für Mykosen, virale und bakterielle Erkrankungen auf. In den aktuellen Statistiken gelten als Risiko für Letalität durch COVID-19 insbesondere hohes Alter, Übergewicht, Diabetes, Leber- und Nierenerkrankungen, maligne Erkrankungen, Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen, neurologische Erkrankungen und Demenz, Zustände nach Organtransplantationen und Immunsuppression; ein Risiko stellen danach auch Lupus erythematoses und Psoriasis da.

Psoriasis vulgaris

Exazerbationen einer Psoriasis sind durch virale und bakterielle Infektionen beschrieben, Psoriatiker haben nach Literaturangaben ein ca. 1,5-fach erhöhtes Risiko für schwere Infektionen.

Zur Behandlung stehen verschiedene Biologika (TNF-, IL-12/23-, IL-17- und IL-23-Blockade) zur Verfügung. Aufgrund theoretischer Erwägungen wurde angenommen, dass diese Therapien ungünstige Effekte auf das Infektionsrisiko und die Schwere einer COVID-19-Erkrankung haben könnten. Publiziert wurden Daten aus dem PSO Protect Register (Internationales Register); 71% von 374 Patienten mit belegter bzw. suspekter COVID-19-Infektion waren mit Biologika therapiert worden. Eine stationäre Behandlung war aufgrund der COVID-19-Erkrankung bei 21% der Patienten notwendig geworden, 9



Patienten (2%) verstarben. Für Patienten, die mit Biologika wegen ihrer Psoriasis therapiert wurden, war das Risiko für die Notwendigkeit einer stationären Behandlung wegen COVID-19 geringer als für Patienten unter einer sonstigen systemischen Therapie (17% versus 34%). Aus den Daten wird geschlossen, dass die Biologikatherapie möglicherweise das Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung reduziert.

Die Wahrscheinlichkeit für eine SARS-CoV-2-Serumkonversion war im Vergleich zu Kontrollkollektiven für Patienten mit immunologischen Erkrankungen unter Zytokininhibitoren vermindert. Zytokine, die mit der Virusclearance korrelieren sind keine Zielstrukturen bei diesen Erkrankungen, Zielstrukturen sind vielmehr Zytokine die mit Hyperinflammation assoziiert sind.

Empfehlungen der Deutschen Fachgesellschaften halten bei Psoriasis eine zielgerichtete Therapie vermutlich für vorteilhaft im Vergleich zu einer systemischen Therapie im Sinne einer konventionellen Immunsuppression.

Neurodermitis

Neurodermitiker sind prinzipiell suszeptibel für Infekte; nach bisher vorliegenden Daten besteht aber vermutlich kein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit SARS-CoV-2. Daten aus Korea haben gezeigt, dass positive Testergebnisse auf SARS-CoV-2 bei Neurodermitikern eher unterdurchschnittlich häufig waren. Im Vergleich zu anderen Erkrankungen besteht ein eher vermindertes Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung.

Zur Behandlung der moderaten bis schweren Neurodermitis ist in Deutschland als einziges Biologikum bislang Dupilumab (IL-4/13-Blockade) zugelassen. Schwere Infektionen waren in Zulassungsstudien unter Dupilumab weniger häufig beobachtet worden als unter Placebo. In Italien war bei keinem von 200 Neurodermitikern unter Therapie mit Dupilumab eine SARS-CoV-2-Infektion bestätigt worden; berichtet wurde über zwei Patienten, die trotz Kontakt mit SARS-CoV-2-infizierten Patienten keine Infektion zeigten.

In Deutschland ist für die schwere Neurodermitis ansonsten Ciclosporin A zugelassen; aufgrund der generellen immunsuppressiven Wirkung könnte unter dieser Behandlung ein erhöhtes Infektionsrisiko bestehen, wobei auf der anderen Seite in tierexperimentellen Studien eine Anti-Corona-Virusaktivität durch Verhinderung der Virusreplikation durch Ciclosporin A konstatiert wurde. Untersuchungen im humanen System existieren dazu bislang nicht.

Bei unzureichender Kontrolle der Neurodermitis durch Therapieunterbrechung besteht insbesondere das Risiko für die Notwendigkeit einer systemischen Kortikosteroid-Therapie, die während der COVID-19-Pandemie als ungünstig angesehen wird.

Empfehlungen der Deutschen Fachgesellschaften beurteilen bei Neurodermitis die zielgerichtete Therapie als vermutlich vorteilhaft im Vergleich zu einer konventionellen



Systemtherapie.

Urtikaria

Urtikaria ist gelegentlich Infekt-getriggert, eine erhöhte Suszeptibilität für Infekte ist nicht anzunehmen. Urtikaria gilt nach Literatur nicht als Risikofaktor für eine Infektion mit SARS-CoV-2, ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung wurde bei Patienten mit Urtikaria ebenfalls nicht berichtet. Bekannt ist, dass eine COVID-19-Erkrankung neben anderen Hautreaktionen auch eine Urtikaria auslösen kann, die in der Regel nur relativ kurz besteht und meist auf Antihistaminika ausreichend anspricht.

Zur Therapie der Urtikaria steht nach Leitlinie in der Stufe 3 Omalizumab (Add-on zu Antihistaminika) zur Verfügung, ansonsten in der Stufe 4 Ciclosporin (ebenfalls als Add-on zu Antihistaminika).

Omalizumab ist zur Behandlung des schweren allergischen Asthmas schon lange zugelassen. Für Asthmatiker wurde belegt, dass die Inzidenz von Viruserkrankungen, die mit einem Risiko für eine Asthma-Exazerbation einhergehen, durch Omalizumab reduziert wird. Bzgl. der alternativen Therapie mit Ciclosporin A kann auf die Beurteilung bei Neurodermitis verwiesen werden. Die unzureichende Kontrolle einer Urtikaria birgt eine hohe Gefährdung für die Notwendigkeit systemischer Kortikosteroide und für Krankenhausaufenthalte.

Die Deutschen Fachgesellschaften empfehlen bei Urtikaria die Behandlung mit Omalizumab fortzuführen, auch während der Pandemie kann die Therapie eingeleitet werden. Das Präparat ist für die Selbstapplikation zugelassen, Patienten sollen in die Selbstapplikation eingewiesen werden.

Hereditäres Angioödem (HAE)

In Abgrenzung Histamin-bedingter Angioödeme bei Urtikaria ist das komplementbedingte HAE mit einer Inzidenz von etwa 1:50.000 eine seltene Erkrankung. Zugrunde liegt ein genetisch determinierter Mangel oder eine Dysfunktion des C1-Esterase-Inhibitors. Die Erkrankung manifestiert sich mit Schwellungen der Haut und Schleimhäute und kann bei Beteiligung der Glottis zur Erstickung führen. Häufig sind neben Schwellungen der Haut auch Bauchattacken durch Ödem der Darmwand. Schwere Infekte und mechanische Manipulation (insbesondere auch Intubation) können HAE-Attacken auslösen. Patienten mit HAE sind daher während der COVID-Pandemie durch eine COVID-19-Erkrankung vital gefährdet.

Schwer betroffene Patienten können im Rahmen einer prophylaktischen Behandlung mit C1-Esterase-Inhibitor subkutan (Injektionen 2 x/Woche) oder dem Plasma-Kallikrein-Antikörper Lanadelumab behandelt werden.

Spekuliert wird über positive Effekte von Lanadelumab auf eine COVID-19-Erkrankung



(nach Clinicaltrial Register). Aufgelegt wurde eine kontrollierte offene Studie zur Behandlung von COVID-19 mit Lanadelumab.

Patienten mit HAE sind bei SARS-CoV-2-Infektion gefährdet, HAE-Attacken zu erleiden, Intubation kann ebenfalls schwerwiegende Schwellungen im Rachenbereich auslösen. Die Dauerbehandlung mit Lanadelumab ist vermutlich unproblematisch, die Wirkung des Antikörpers bei einer Infektion wird im Rahmen einer offenen Studie untersucht.

Blasenbildende Autoimmunerkrankungen

Blasenbildende Autoimmunerkrankungen (Pemphigusgruppe, bullöses Pemphigoid) sind schwerwiegende Erkrankungen, die in der Regel eine langfristige Behandlung, oft Immunsuppression, notwendig machen. Eingesetzt werden können auch intravenös applizierte Immunglobuline (die keine generelle Immunsuppression verursachen), als Antikörper ist Rituximab zugelassen. Rituximab führt zur B-Zell-Depletion und erhöht die Infektanfälligkeit. Angenommen werden kann, dass Rituximab ungünstige Effekte auf die Suszeptibilität für SARS-CoV-2 hat und möglicherweise auch zu einem schwereren Erkrankungsverlauf führen kann.

Nach Empfehlungen der Deutschen Fachgesellschaften sollten eher intravenöse Immunglobulin-Therapien vor Rituximab bei Neubehandlungen zur Anwendung kommen, immunsuppressive Therapien, die bereits begonnen wurden, sollen beibehalten werden.

Hautkrebs

Krebserkrankungen allgemein stellen einen Risikofaktor für Letalität durch COVID-19 dar, Hautkrebs ist zumindest im Anfangsstadium vermutlich kein prädisponierender Faktor für eine SARS-CoV-2-Infektion.

Empfehlungen der Deutschen Fachgesellschaften ziehen nicht in Zweifel, dass auch während der COVID-19-Pandemie Behandlungen wie notwendig eingeleitet werden und Therapien fortgesetzt werden sollen.

Fazit

Bei Psoriasis, Neurodermitis und Urtikaria können während der Corona-19-Pandemie Behandlungen mit Biologika bei gegebener Indikation eingeleitet und fortgeführt werden. Im Fall einer akuten Erkrankung können Therapieintervalle verlängert werden. Daten belegen keine häufigeren SARS-CoV-2-Infektionen unter den hier verwendeten Biologika-Therapien, möglicherweise haben die Therapien protektive Effekte.

Patienten mit hereditärem Angioödem sind bei Infektion und insbesondere bei Intubation vital gefährdet; eine adäquate Therapie ist strikt zu empfehlen, bei gegebener Indikation auch die prophylaktische Behandlung.



Bei Patienten mit blasenbildenden Autoimmunerkrankungen sollte bei Neueinleitung einer notwendigen Therapie gegebenenfalls der Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen der Vorzug vor Rituximab gegeben werden. Behandlungen sollen auch während der Corona-Pandemie fortgeführt werden.

Patienten mit Hautkrebs sollen Therapien wie benötigt erhalten, notwendige Therapien sind fortzusetzen.

Literatur

- Buhl T, et al. J Dtsch Dermatol Ges. 2020 Aug;18(8):815-825
- Mahil SK, et al. J Allergy Clin Immunol. 2020 Oct 16; Online ahead of print
- Yang JM, et al. J Allergy Clin Immunol. 2020 Aug 15;S0091-6749(20)31136-2
- Napolitano M, et al. J Dermatolog Treat. 2020 May 18:1-5. Online ahead of print
- Galimberti F, et al. Clin Dermatol. 2020 May 14. Online ahead of print
- Esquivel A, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Oct 15;196(8):985-992
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002472-12/NL#summary> – 14.5.2020



Vortragssitzung „Dermatotherapie und Dermokosmetik“

Vorsitz: Prof. Dr. Christiane Bayerl, Wiesbaden, und Prof. Dr. Hans F. Merk, Aachen

Neue Systemtherapien bei entzündlichen Dermatosen – von der klinischen Forschung in die Praxis

Prof. Dr. Petra Staubach

Haut- und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz

Im letzten Jahrzehnt hat sich das Fach der Dermatologie enorm gewandelt. Nicht nur in der dermatologischen Onkologie, sondern besonders in dem Bereich der chronisch entzündlichen Dermatosen wurden in der klinischen Forschung viele neue Systemtherapien entwickelt und auf den Markt gebracht. Die Verordnungsgewohnheiten haben sich dementsprechend geändert. Das Patientenmanagement bei chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen hat sich in den letzten Jahren wesentlich verbessert.

Systemtherapeutika sind zum Einsatz schwerer Verlaufsformen bei nahezu allen chronisch-entzündlichen Dermatosen einsetzbar. Die Krankheitslast (Krankheitsaktivität und Lebensqualität) kann begleitend durch validierte Scores gut verlaufskontrolliert werden. Mögliche Nebenwirkungen sind gut zu monitorieren. Die Zukunft wird zeigen, inwieweit bestehende Komorbidität durch die Systemtherapie positiv mit beeinflusst wird. Erste Hinweise zeigen positive Trends.

Die klinische Forschung im Bereich der Psoriasis war hier Vorreiter. Die Erkrankung wird mittlerweile zu den Autoimmunerkrankungen gezählt und ist als Systemerkrankung nicht zuletzt durch den besser verstandenen Pathomechanismus inklusive der bekannten Komorbidität anerkannt. Therapien sollen nicht nur die Symptome behandeln, sondern auch die Erkrankung modifizieren, um so die Entzündungslast und damit auch die Komorbidität positiv zu beeinflussen. Aktuell stehen hier über 30 Systemtherapien zur Verfügung. Neben Biologika und Biosimilars zählen die sogenannten Small Molecules zu den neueren Therapieoptionen.

Als weitere Erkrankung der chronisch-entzündlichen Dermatosen ist die chronische Urtikaria zu nennen. Hier steht neben Antihistaminika ein Biologikum seit 10 Jahren zur Verfügung, das als Add-on-Therapie sehr erfolgreich eingesetzt wird. Die Weiterentwicklung der Substanz Omalizumab (Anti-IgE), Ligelizumab, steht kurz vor der Zulassung, Phase III-Studien sind bereits in der Extensionsphase. Auch hier versteht man den Pathomechanismus der Erkrankung mittlerweile besser, woraus neue Therapieoptionen erforscht werden. Zwei Studien mit Dupilumab, einem Biologikum mit Zulassung bei dem schweren atopischen Ekzem, sind bereits gestartet bei den Indikationen cholinergische und chronisch-spontane Urtikaria, zwei weitere



Studien sollen folgen.

Eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Dermatosen mit immenser Krankheitslast bei Schwerbetroffenen ist das atopische Ekzem. Hier hat man als Systemtherapie neben Cyclosporin seit zwei Jahren endlich das oben erwähnte Biologikum Dupilumab, ein Anti-IL4-Rezeptorantagonist, zur Verfügung. Die Studien und die tägliche Praxis zeigen hier gute Erfolge, trotzdem fehlt es bislang an zugelassenen weiteren Therapieoptionen.

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung sind verschiedene klinische Forschungsansätze in den Pipelines, die vorwiegend die Typ II-Immunität beeinflussen, zum Beispiel Studien mit Anti-IL-13 oder Anti-IL-31. Sogenannte Small Molecules wie Januskinaseinhibitoren (z.B. Baricitinib, Upatacinib) werden gerade in Phase-III-Studien zur Therapie des atopischen Ekzems durchgeführt. Mit den ersten Zulassungen rechnet man im Frühjahr 2021. Die Medikamentengruppe der Januskinaseinhibitoren wird bereits seit einem Jahr in der täglichen Praxis bei den Rheumatologen zum Beispiel zur oralen Therapie bei der Psoriasisarthritis eingesetzt.

Dies zeigt nicht nur Überlappungen in der Therapie verschiedener entzündlicher Dermatosen. Auch die interdisziplinäre Verknüpfung wächst. In der Psoriasis und Psoriasisarthritis behandeln wir unsere Patienten seit Jahren gemeinsam mit den Rheumatologen, interdisziplinäre Boards oder Sprechstunden haben sich bewährt, wir lernen vieles aktiv während der Boards über und mit den anderen Fachrichtungen.

Auch die Gruppe der Allergologen wächst hier immer enger zusammen, es vermehren sich auch hier Allergie-Boards und gemeinsame Sprechstunden. Dies wird forciert durch die sich überlappenden Therapieoptionen. Waren es zunächst die Pulmologen, die mit Omalizumab das therapieresistente Asthma behandelten, konnten die Dermatologen nachfolgend die chronische Urtikaria behandeln. Jetzt kam es auch zur Zulassung von Omalizumab bei der Polyposis nasi. Ähnlich war es bei Dupilumab, wo zunächst die Dermatologen Vorreiter in der Therapie der Neurodermitis waren, und die Pulmologen zur Behandlung des Asthmas und jetzt auch die HNO-Ärzte nachziehen.

Spannend bleibt es auch bei den zu den autoinflammatorischen Erkrankungen zählenden interdisziplinären Gruppen. Die Behandlung von Akne inversa- oder Psoriasis-Patienten erfolgt oft gemeinsam mit den Kollegen der Gastroenterologie, da eine erhöhte Komorbidität mit entzündlichen Darmerkrankungen bekannt ist. Hier stehen neben Adalimumab als Originalmedikament mittlerweile 7 Biosimilars für alle Indikationen (Psoriasis, Psoriasisarthritis, Akne inversa, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Uveitis) bei Erwachsenen und Kindern zur Verfügung.

Auch Ustekinumab, ein Anti-IL-12/23-Biologikum, das seit vielen Jahren in der Psoriasis-Therapie angewandt wird, wurde für die Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zugelassen. Viele neue Studien zu Anti-IL-23 oder auch Small Molecules laufen hier parallel in den verschiedenen Disziplinen. So kann man schnell neben Effektivität und Drug-Survival auch Sicherheitsdaten sammeln.



Was bleibt zu tun:

Es war noch nie so spannend, lehrreich und innovativ. Freuen wir uns auf das weitere interdisziplinäre Miteinander. Die Intensivierung der Zusammenarbeit mit den Pharmazeuten sollte hier gleichberechtigt einen Platz einnehmen.



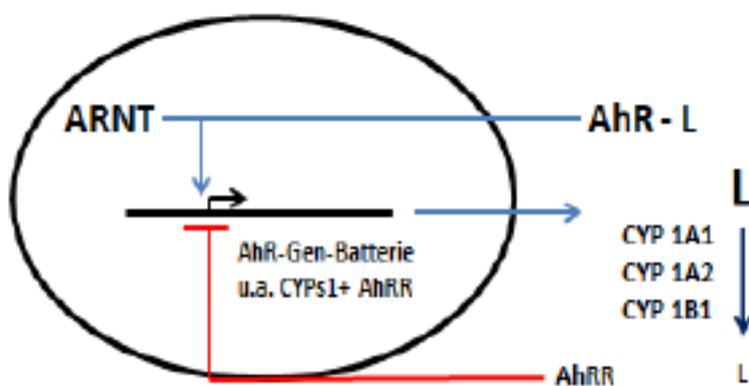
Einfluss von Vaseline auf die Hautbarriere

Prof. Dr. med. Hans F. Merk

Universitäts-Hautklinik, RWTH Aachen

Vaseline besteht zu 70 bis 90% aus iso-Paraffinen und Olefinen, die den flüssigen Anteil ausmachen, und zu 10-30% aus n-Paraffinen und wenig verzweigten iso-Paraffinen, die den festen Anteil bedingen. Häufig wird die okkludierende Wirkung der Vaseline als ihr wesentlicher Wirkungsmechanismus angegeben. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass die in Vaseline enthaltenen Substanzen direkt einen regulierenden Effekt auf die Bildung einer normalen Hautbarriere einschließlich verstärkter Expression von Filaggrin und Loricrin besitzen. Auch das Mikrobiom der Haut wird bei pathologischer Veränderung durch Expression von antimikrobiellen Peptiden normalisiert. Es bestehen Evidenzen, dass diese Effekte durch den Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR) kontrolliert und vermittelt werden.

„Canonical“ AhR-Signalling



AhR: Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (Liganden-aktivierter Transfunktionsfaktor); ARNT: AhR nuclear Translocator; L: Ligand; AhRR: AhR.Rezeptor; CYP: Cytochrome P450

Der AhR ist seit über 50 Jahren bekannt als Liganden-aktivierter Transkriptionsfaktor, der nach ersten experimentellen Untersuchungen vielfältige toxische Eigenschaften von 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) und zahlreichen anderen Substanzen – insbesondere polyaromatischen Kohlenwasserstoffen – vermittelt oder zumindest auslöst. Er besitzt aber darüber hinaus viele weitere agonistisch oder antagonistisch wirkende Liganden, die ihn zu einem zellulären Sensor für Umwelteinflüsse machen. Seine Aktivierung führt zur Expression verschiedener Gene wie Cytochrom P450 (CYP) 1A1, 1A2 und 1B1, aber auch vieler weiterer Gene, die zur AhR-Gen-Batterie gehören. Dazu gehört auch ein AhR-Repressor (AhRR), der nach Aktivierung des AhR zur negativen Rückkoppelung und Inaktivierung von AhR führt. Viele Liganden werden in diesem klassischen Modell zusätzlich durch Metabolisierung der von der Ah-Gen-Batterie induzierten Enzyme metabolisiert und damit inaktiviert. Dieser canonischen Regulation des AhR steht eine nicht-canonische Regulation gegenüber, die durch Interaktion des AhR mit anderen Rezeptoren und Signalwegen entsteht, was bei umweltbedingten Stressfaktoren oder Erkrankungen gegeben ist.

Literatur

Czarnowicki T. et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2016; 137:1091-1102

Merk H., Hautarzt; 2019; 70:942-947

Smits JPH et al., J. Invest. Dermatol. 2020; 140:415-424

