

Abstracts

Wissenschaftliches Hauptprogramm Teil 1



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Vorsitz: Prof. Dr. Cristiane Bayerl, Wiesbaden
Prof. Dr. Petra Staubach, Mainz

Innovationen in der medikamentösen Therapie des Melanoms

Prof. Dr. Stephan Grabbe

Hautklinik der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Bis Anfang der letzten Dekade war das metastasierte maligne Melanom eine nicht heilbare und oft noch nicht einmal medikamentös beeinflussbare Erkrankung, die regelhaft zum Tod führte. Dies hat sich mit der Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab) und der zielgerichteten Therapie mit BRAF-/MEK-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib; Cobimetinib, Trametinib, Binimetinib) vor ca. 10 Jahren dramatisch geändert, sodass die mittlere Überlebensdauer von Patienten mit metastasiertem Melanom mittlerweile > 4 Jahre beträgt.

In den letzten Jahren wurden zudem adjuvante und neoadjuvante Therapiekonzepte für Hochrisiko-Patienten etabliert und zum Teil bereits zugelassen, von denen wir uns eine weitere Reduktion der Melanom-Todesfälle erhoffen. Die Hoffnung, dass die Entwicklung neuer Pharmaka beim Melanom ebenso dynamisch weitergeht, hat sich jedoch in den letzten Jahren nicht bestätigt. Mehrere negative Studien und (leider auch) fehlende Kostenübernahme von neu zugelassenen Medikamenten (zum Beispiel von Opdualag®) haben bislang einen weiteren Fortschritt in der Therapie verhindert.

Die Studienaktivität in diesem Bereich ist jedoch weiterhin hoch, und es steht zu hoffen, dass sowohl bei den Immuntherapien als auch bei zielgerichteten Therapeutika innovative Therapien in die klinische Praxis eingeführt werden. Bereits heute befinden sich einige diesbezüglich aussichtsreiche Therapeutika in der klinischen Prüfung beim Melanom.



Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 1): Innovationen in der Dermatotherapie

Update und Ausblick zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Psoriasisarthritis und Psoriasis pustulosa

Priv.-Doz. Dr. Andreas Pinter

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinik Frankfurt am Main

Die Schuppenflechte wird heute eher als systemische Erkrankung als eine reine Dermatose verstanden. Diverse Erkrankungen (Komorbidität) sind mit der Schuppenflechte assoziiert, die den systemischen Entzündungscharakter untermauern. Dazu gehören neben der Psoriasisarthritis auch das Metabolische Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sowie psychiatrische Erkrankungen wie Depression, Suchterkrankungen, suizidales Verhalten und Angststörung.

Therapeutisch kann aus diversen Präparaten ausgewählt werden. Topisch spielen Glukokortikoide und Vitamin-D-Analoga noch immer die wichtigste Rolle. Kombinationen beider Wirkstoffe sind in unterschiedlichen Galeniken wie Salben, Lösungen, Sprühschaum oder Creme erhältlich und sowohl zur akuten als auch zur langfristigen Erhaltungstherapie geeignet. Je nach Lokalisation und Schweregrad der Psoriasis können jedoch modifizierte topische Therapiekonzepte mit Keratinolytika oder Vitamin-D-Analoga in Monotherapie zur Anwendung kommen.

Im Bereich der Systemtherapie werden orale Therapien und Antikörper genutzt. Fumarsäure und Methotrexat sind dabei die am häufigsten verschriebenen konventionellen Therapien. Retinoide sollten hingegen nur noch bei pustulösen Sonderformen zum Einsatz kommen. Mit dem 2023 zugelassenen ersten Tyk2-Inhibitor Deucravacitinib und dem PDE4-Inhibitor Apremilast stehen noch zwei weitere moderne Therapien mit breiter Wirkung und hoher Sicherheit bereit. Die große Gruppe der Antikörpertherapien (Biologika) reduziert sich vom Wirkungsmechanismus in drei Gruppen. Die Schlüssel-Zytokine TNF-alpha, Interleukin-17 und -23 werden dabei direkt oder indirekt über die Blockade des Rezeptors gehemmt und führen häufig zur schnellen und vor allem langfristigen Besserung, bei moderatem Risiko für Nebenwirkungen.

Mit ca. 30% Co-Prävalenz ist die Psoriasisarthritis eine häufige Begleiterkrankung der Schuppenflechte, die sich nicht nur an den Gelenken (Arthritis) sondern auch an Sehnenansätzen (Enthesitis), Weichteilgeweben (Daktylitis) oder der Wirbelsäule (Axial) manifestieren kann. Da Topika keinen Effekt in der Tiefe generieren, sind ausschließlich Systemtherapien effektiv und anerkannt. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind meist schnell effektiv und können kurzfristig oder begleitend bei Bedarf eingesetzt werden. Neben Methotrexat und Apremilast, die einen Effekt sowohl auf periphere Gelenke als auch auf die Haut besitzen, kommen auch die primär auf Gelenke wirkenden Arzneistoffe Sulfasalazin und Leflunomid zum Einsatz. Selektive Januskinase-Inhibitoren



(Jak1, Jak1/2) sind moderne, breite Immunsuppressiva mit schnellem Effekt auf die Arthritis. Antikörpertherapien sind hinsichtlich des pharmakologischen Effektes idem zur Psoriasis, werden jedoch in Dosis und Applikationsfrequenz bei der Psoriasisarthritis unterschiedlich zur Psoriasis gegeben.

Mit absolut seltener Prävalenz stellt die Generalisierte Psoriasis Pustulosa (GPP) eine Erkrankung dar, die heute als eigenständige Entität gilt. Die GPP kann zwar zusammen mit einer Psoriasis auftreten, ist jedoch auch als eigenständige Erkrankung beschrieben. Maßgeblich am Entzündungsprozess des seltenen Krankheitsbildes ist das Interleukin-36 beteiligt. Eine Überaktivierung des IL-36-Signalweges ist bei allen Patienten zu verzeichnen. Entsprechend zeigt der spezifische Antikörper Spesolimab (IL-36-Rezeptor-Antagonist) ein extrem schnelles und hocheffektives Ansprechen bei akuten Formen der GPP. Relevante Nebenwirkungen sind lediglich mit einer leicht erhöhten Infektanfälligkeit zu verzeichnen. Aufgrund regulatorischer Probleme ist Spesolimab jedoch bis auf weiteres nicht mehr im deutschen Markt erhältlich, kann jedoch aus dem europäischen Ausland beliefert werden.



Aktuelle Therapieansätze bei atopischer Dermatitis im Kindesalter

Dr. Krystyna Poplawska

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Atopische Dermatitis (AD) stellt die häufigste chronische Hautkrankheit im Kindesalter dar, wobei etwa 10 % der Fälle einen schweren Verlauf nehmen. Diese Hauterkrankung markiert oft den Beginn des sogenannten „atopischen Marsches“, einer Abfolge verschiedener allergischer Erkrankungen, die mit einer TH2-dominierten Immunantwort verbunden sind. Die schwerwiegende Ausprägung der AD beeinträchtigt die Lebensqualität der betroffenen Kinder und Familien erheblich.

Die europäische Leitlinie für Behandlung der AD sowie die aktuelle deutsche S-3-Leitlinie Atopische Dermatitis bieten eine solide Basis für die Anpassung der Therapie an das individuelle Krankheitsbild. Beide Leitlinien empfehlen eine Stufentherapie mit topischen und systemischen Präparaten, abgestimmt auf die Schwere der Erkrankung. Bei mittelschweren Verläufen hat sich die proaktive Therapie als wirksam erwiesen, wobei besonders auf die Auswahl der topischen Steroide gemäß dem therapeutischen Index geachtet werden sollte.

Ein vielversprechender Ansatz in der systemischen Behandlung im Kindesalter ist der Einsatz von Dupilumab, einem Medikament, das bereits für Kinder ab 6 Monaten zugelassen ist. Dupilumab bindet an die α -Untereinheit des IL-4-Rezeptors, der sowohl Teil des IL-4- als auch des IL-13-Rezeptorkomplexes ist, und bietet gute Chancen für eine effektive, nebenwirkungsarme Behandlung, welche die Lebensqualität der betroffenen Kinder und ihrer Familien signifikant verbessert. Diese Therapie birgt auch das Potenzial, den Verlauf des atopischen Marsches positiv zu beeinflussen. Obwohl diese Möglichkeit vielversprechend ist, wird das wahre Ausmaß dieser Wirkung erst in den kommenden Jahren zeigen, wenn mehr langfristige Daten verfügbar sind.

Neben der medizinischen Behandlung ist die Schulung der Patienten und ihrer Familien ein entscheidender Faktor für den Therapieerfolg. Eine umfassende Aufklärung über die Krankheit, deren Management und den Umgang mit den Therapien ermöglicht eine bessere Kontrolle der Symptome und trägt zu einer höheren Lebensqualität bei.



Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 1): Innovationen in der Dermatotherapie

Acne inversa, Alopecia areata und Vitiligo – Neue Therapeutika am Horizont

Dr. Ralph von Kiedrowski

Dermatologische Spezial- und Schwerpunktpraxis, Selters

Vor 20 Jahren setzte die Einführung von Biologika in der Dermatologie einen bahnbrechenden Wandel in Gang, der bis heute die Behandlung von zahlreichen und ganz verschiedenen Hautkrankheiten revolutioniert. Dank genetischer Profilierung und modernster Technologien wurden Therapien entwickelt, die auf die individuellen Bedürfnisse jedes Patienten zugeschnitten sind.

Acne inversa, besser als Hidradenitis suppurativa (HS) bezeichnet, ist eine chronische Hauterkrankung, die durch entzündete, schmerzhafte Beulen, Abszesse und Fisteln in Bereichen mit Hautfalten gekennzeichnet ist und zum Beispiel in den Achselhöhlen, Leisten, unter den Brüsten und im Genitalbereich auftritt. Die Erkrankung betrifft die Haarfollikel und Talgdrüsen und führt zu wiederkehrenden Entzündungen.

Die genaue Ursache von HS ist nicht vollständig verstanden, aber genetische Faktoren, Rauchen, Übergewicht und hormonelle Veränderungen werden als mögliche Auslöser betrachtet. Die Behandlung von HS umfasst verschiedene Ansätze, darunter Antibiotika, entzündungshemmende Medikamente, lokale Behandlungen und in fortgeschrittenen Fällen auch chirurgische Eingriffe. In Kenntnis des immunologischen Zytokin-Profiles steht jetzt neben der TNF-alpha-Blockade mit Adalimumab auch ein Antikörper gegen IL-17A zur Verfügung. Im Jahr 2024 wird ein Antikörper gegen IL-17A/F verfügbar sein, um die Inflammation zu reduzieren.

Alopecia areata und Vitiligo sind ebenso autoimmune Erkrankungen, bei denen das Immunsystem irrtümlicherweise die Haarfollikel bzw. den Melanocyten angreift, was zu Haarausfall bzw. Depigmentierung führt. Die genaue Ursache für diese fehlgeleitete Immunreaktion ist nicht vollständig verstanden. Es wird angenommen, dass genetische, Umwelt- und immunologische Faktoren eine Rolle spielen können.

Wie schon bei der Psoriasisarthritis und der atopischen Dermatitis etabliert, ermöglicht die Blockade der Januskinasen (JAKi) intrazellulär die Signalübertragung von bestimmten Zytokinen, was zu einer Verringerung der entzündlichen Reaktionen im Körper führt. Diese Substanzen werden zu den „Small Molecules“ gezählt, d. h., sie können oral verabreicht werden und stehen auch zur topischen Anwendung zur Verfügung.

Dies ermöglicht bei Patienten mit (großflächigem) kreisrunden Haarausfall ein Wiedereinsetzen des Haarwuchses und bei Patienten mit Vitiligo eine Repigmentierung. Für beide Patientengruppen mit



Ihren stark stigmatisierenden Erkrankungen stellt dies bis dato nicht mögliche Behandlungsoptionen dar, die allerdings durch gesetzliche Regelungen und natürlich auch durch den Kostenfaktor dieser immunologischen Therapien gewisse Limitationen erfahren.



Chancen für die dermatologische Rezeptur in Zeiten von Lieferengpässen bei Fertigarzneimitteln

Prof. Dr. Mona Tawab

Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e. V., Eschborn

Bei den auf der Webseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte veröffentlichten Lieferengpassmeldungen werden zum 13.11.2023 insgesamt 513 nicht lieferbare Fertigarzneimittel genannt. Die dermatologische Praxis ist insbesondere von Lieferengpässen bei Antibiotika, Kortikoiden und Antiallergika in unterschiedlichen Darreichungsformen betroffen. Die Ursachen dieser Lieferengpässe sind auf Produktionsprobleme und Probleme in der Lieferkette, aber auch auf die Preispolitik in Deutschland zurückzuführen. So sind preiswerte Arzneimittel besonders häufig von Lieferengpässen betroffen. Auch wenn die Festbeträge für viele Arzneimittel mittlerweile ausgesetzt wurden, ist weiterhin mit zahlreichen Lieferengpässen zu rechnen.

Mit dem Pflegestudiumstärkungsgesetz (PflStudStG) wurde Apotheken erneut die Möglichkeit eingeräumt, bei Engpässen die Darreichungsform auszutauschen oder auf die Rezepturerstellung auszuweichen. Dabei sollten in erster Linie die im DAC/NRF aufgeführten standardisierten Rezepturen berücksichtigt werden. Denn nur wenn die Kompatibilität und Stabilität ausreichend untersucht ist, kann die Qualität der alternativen Rezeptur gewährleistet werden. Während es im DAC/NRF für Kortikoide ausreichende alternative Rezepturen für halbfeste und flüssige Zubereitungen zur Anwendung auf der Haut gibt, fehlen derzeit standardisierte Rezepturen für die parenterale Anwendung und für Antiallergika, wie Ebastin oder Fexofenadin. Hier gilt es auf alternative Fertigarzneimittel auszuweichen.

Rezepturmäßige Alternativen für Antibiotika gibt es im DAC/NRF in Form von flüssigen Zubereitungen oder Kapseln. Ist das entsprechende Antibiotikum als Rezeptursubstanz erhältlich (z. Zt. nur Amoxicillin-Trihydrat), so ist die Rezeptursubstanz bevorzugt anzuwenden, anderenfalls sollte auf erhältliche Fertigarzneimittel (Tabletten oder Filmtabletten) ausgewichen werden. Im Falle der Verwendung von Fertigarzneimitteln muss auf die Zerkleinerung einer größeren als die verordnete Menge geachtet werden, um Pulververluste und zulässige Gehaltsschwankungen in den einzelnen Tabletten auszugleichen.

Bei der Herstellung von flüssigen Zubereitungen muss sich das Tablettenpulver homogen in der Trägerlösung verteilen. Sollte es zu einer Sedimentation kommen, müssen die schnelle und gleichmäßige Aufschüttelbarkeit gegeben sein. Im DAC/NRF wird als Trägerlösung die Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen (NRF S.52) aufgeführt.



Untersuchungen im Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker (ZL) zur Verarbeitung von Fertigarzneimitteln in unterschiedlichen Suspensionsgrundlagen am Beispiel von Amlodipin- und Carvedilol-Fertigarzneimittel ergaben eine große Variabilität in der Stabilität der Suspension in Abhängigkeit der verwendeten Fertigarzneimittel und der Suspensionsgrundlagen. Die höchste Suspensionsstabilität in Form einer geringen Sedimentation und guten Redispergierbarkeit wurde bei den SyrSpend®-Suspensionsgrundlagen und dem pädiatrischen Basissuspensionsmedium des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) beobachtet. Eine Praktikabilitätsprüfung ist vor dem Hintergrund des großen Einflusses von Hilfsstoffen unabdingbar. Sie sollte die Überprüfung der Benetzbarkeit des Pulvers mit der Grundlage sowie die Beurteilung des Sedimentationsverhaltens und der Aufschüttelbarkeit beinhalten.

Die hohe Erfolgsquote der teilnehmenden Apotheken an den Rezepturringversuchen des ZL belegt das hohe Qualitätsniveau der in öffentlichen Apotheken hergestellten Rezepturen wie auch die pharmazeutische Fachkompetenz und die hohen geltenden Qualitätsstandards. Mit der jährlichen Herstellung mehrerer Millionen individueller Rezepturen leisten Apotheken als unverzichtbarer Pfeiler im Gesundheitswesen einen entscheidenden und wichtigen Beitrag zu einer qualitativ hochwertigen Arzneimittelversorgung in Zeiten von zunehmenden und nicht enden wollenden Lieferengpässen.

