

Neues in der Dermatologie

Forschung, Kontroversen, technische Fortschritte 2005

Auch die Dermatologie entwickelt sich ständig weiter. So gibt es aus verschiedenen Gebieten über Neuigkeiten zu berichten.

SKIN AND AGING

Infektiöse Erkrankungen

In einer grossen randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie mit über 38 000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern über 60 Jahre wurde ein *abgeschwächter Lebendimpfstoff* (Oka/Merck Varizellen-Zoster-Virus) hinsichtlich der Verhütung von Zoster und der gefürchteten postherpetischen Neuralgie geprüft. Primärer Endpunkt war die Krankheitslast durch Zoster (Schwere und Dauer von Schmerz insgesamt, Beschwerden), sekundärer Endpunkt die Inzidenz einer postherpetischen Neuralgie (Schmerz > 90 Tage nach Verschwinden der Hautläsionen).

Unter den Geimpften gab es 315 und unter den Plazebokontrollen 642 Zosterfälle sowie 27 respektive 80 Fälle von postherpetischer Neuralgie. Der Einsatz der Zostervakzine reduzierte die Krankheitslast um 61,1 Prozent ($p < 0,001$), reduzierte die Neuralgiehäufigkeit um 65,5 Prozent ($p < 0,001$) und die Inzidenz von Zostererkrankungen um 51,3 Prozent. Unter den Geimpften wurden zwei schwere Nebenwirkungen beobachtet (Asthmaexazerbation und Polymyalgia rheumatica), bei denen ein Zusammenhang mit der Vakzine aber unklar bleibt. Die Studie liefert gute Argumente für eine Impfung von Patienten mit erhöhtem Zosterrisiko.

Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) haben in den USA im vergangenen Jahr steigende Beachtung erfahren, insbesondere weil zwischen 8 und 20 Prozent der Isolate ausserhalb des Spitals erworben worden waren. In einer Untersuchung waren 6 Prozent der MRSA-Infektionen invasiv und betrafen Haut und Weichteile, vor allem in der Form von Abszessen, 73 Prozent der Isolate waren auf die verschriebenen Antibiotika resistent, und 23 Prozent der Patienten mussten hospitalisiert werden. Sollte sich der Trend fortsetzen, dürften in naher Zukunft auch bei Fällen von «Routine»-Infektionen der Haut und Weichteile Gewebekulturen notwendig werden.

Merksätze

- Eine Studie mit einem neuen, abgeschwächten Varizellen-Zoster-Virus liefert gute Argumente für eine Impfung von Patienten mit erhöhtem Zosterrisiko.
- Fluconazol ist bei rezidivierender vulvovaginaler Candidiasis eine effektive Therapie; das Leiden tritt aber oft wieder auf, wenn die Prophylaxe abgesetzt wird.
- Eine kleine prospektive Kohortenstudie konnte einen Zusammenhang zwischen Depressivität und Therapie mit Isotretinoin bei Acne vulgaris nicht bestätigen.
- Heute steht für die schweren Fälle von Psoriasis eine ganze Reihe von «Biologics» zur Verfügung; ihre Wirksamkeit ist recht hoch, die Sicherheit sollte aber noch weiter untersucht werden.
- In einer randomisierten Vergleichsstudie bei atopischer Dermatitis erwies sich topisches Tacrolimus in der Wirkung Pimecrolimus als überlegen.

Eine sehr langfristige Studie hat eine erneute Beurteilung der *Wirksamkeit der BCG-Vakzine* erlaubt. Zwischen 1935 und 1938 waren rund 3000 tuberkulosefreie amerikanische Indianer und Ureinwohner Alaskas im Alter zwischen einem Monat und 20 Jahren BCG-geimpft worden. 1958 ergab eine Analyse bei den Geimpften eine Reduktion der Tuberkulosemortalität um 82 Prozent. Das Follow-up von 1948 bis 1998 ergab eine Tbc-Gesamtinzidenz von 66 Fällen unter Geimpften und 138 Fällen pro 100 000 Personenjahre in der Plazebogruppe. Damit beträgt die Impfstoffwirksamkeit 52 Prozent.

Bei immunkompetenten Frauen mit chronisch rezidivierender *Candida-Vulvovaginitis* (≥ 4 Episoden im vorangegangenen Jahr) wurde über sechs Monate eine *orale Erhaltungstherapie mit 150 mg Fluconazol einmal pro Woche* mit Plazebo verglichen. Nach einem halben Jahr waren in der Fluconazol-Gruppe 128 von 141 Frauen (90,8%) ohne Rückfall geblieben, im Vergleich zu 51 von 142 Patientinnen (35,9%) in der Plazebogruppe. Eine symptomatische vulvovaginale Candidiasis trat unter Fluconazol bei 13 von 141 und unter Plazebo bei

91 von 142 Teilnehmerinnen auf ($p < 0,001$). Nach zwölf Monaten waren in der Fluconazol-Gruppe 42,9 Prozent, in der Placebogruppe 21,9 Prozent klinisch geheilt ($p < 0,001$). Die Studie belegt, dass Fluconazol bei rezidivierender vulvovaginaler Candidiasis eine effektive Therapie ist, aber auch, dass das Leiden oft wieder auftritt, wenn die prophylaktische Therapie abgesetzt wird.

Akne

Die US-amerikanische Food and Drug Agency verlangt, dass man bei der Verschreibung von Isotretinoin-Präparaten nach Depressionen fragen muss. Allerdings hat eine weitere Studie keine Beziehung zwischen Isotretinoin und Depression nachweisen können. In einer kleinen prospektiven Kohortenstudie ($n = 101$ Mädchen und Jungen zwischen 12 und 19 J.) wurde Depressivität anhand einer für epidemiologische Studien entwickelten Skala (CES-D) beurteilt. In der Isotretinoin-Gruppe betrug die Prävalenz klinisch signifikanter Depressionen 8,2 Prozent, in der Gruppe mit maximaler konservativer Therapie 15,4 Prozent (Unterschied nicht signifikant). Die Dreimonatsinzidenz von CES-D-Scores, die auf eine neu aufgetretene Depression hinweisen, betrug unter Isotretinoin 4,1 Prozent, in der Kontrollgruppe lag sie bei 3,8 Prozent; auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Einen anderen Forschungsansatz wählten Bremner und Mitautoren. Bei 18 mit Isotretinoin und bei 15 mit oralen Antibiotika behandelten Aknepatienten führten sie zu Therapiebeginn und nach vier Monaten je eine Magnetresonanz (MRI)- und eine Positronenemissionstomografie (PET)-Untersuchung durch. Bei mit Isotretinoin Behandelten zeigte sich in der PET eine Abnahme des Metabolismus im orbitofrontalen Bereich, wie sie bei Patienten mit Depression angetroffen wird. Diese regionale Veränderung des Hirnmetabolismus schien am ehesten bei Patienten aufzutreten, die unter Isotretinoin-Behandlung über neu auftretende Kopfschmerzen klagten.

Angesichts der teratogenen Effekte von Isotretinoin wird im gebärfähigen Alter eine wirksame Kontrazeption verlangt. Da sowohl Estradiol wie Isotretinoin über das Cytochrom-P-450 (C-P-450)-System abgebaut werden, besteht ein Potenzial für Interaktionen. In einer Studie bei 26 gesunden jungen Frauen liessen sich mittels Messungen der Hormonspiegel während zwei Zyklen nur kleine Variationen von Ethinylestradiol und Norethindron nachweisen, die die Wirksamkeit der oralen hormonellen Kontrazeption nicht reduzierten.

Dem Bakterium *Propionibacterium acnes* wird bei der Akne eine wichtige Rolle zugeschrieben. Nun ist das gesamte Genom von *P. acnes* sequenziert worden. Es handelt sich um ein zirkuläres Chromosom aus 2,56 Millionen Basenpaaren mit geschätzten 2333 Genen. Daran knüpft sich die Hoffnung, die Pathogenese von Akne bald besser zu verstehen.

Psoriasis

Die Guidelines der American Academy of Dermatology empfehlen intermittierende Leberbiopsien bei Patienten mit Psoriasis vulgaris, die längerfristig mit *Methotrexat* behandelt werden. Neuere europäische Studien finden nun auch in den USA Beachtung, da sie zeigen, dass mittels Bestimmung des Serum-Prokollagen-III-Peptids (PIIIP) als Hinweis auf eine Leberfibrosierung die Notwendigkeit von Leberbiopsien gesenkt werden kann. Beispielsweise ergab sich in einer prospektiven Multizenterstudie in Grossbritannien und Irland eine Reduktion der Notwendigkeit von Leberbiopsien auf einen Siebtel, wenn die PIIIP-Spiegel kontinuierlich überwacht wurden.

Für schwere Fälle von Psoriasis stehen nun etliche *Biologics* zur Verfügung: Alefacept (Amevive®), Efalizumab (Raptiva®), Etanercept (Enbrel®), Infliximab (Remicade®) sowie Adalimumab (Humira®).

Mit Alefacept wurde eine Studie durchgeführt, die eine 12- mit einer 16-wöchigen Therapie bei 20 Patienten mit chronischer Plaquesoriasis verglich. In jeder Gruppe erreichten 60 Prozent

Infliximab bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis

In einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie wurde die Wirkung des Tumornekrosefaktor-alpha-Hemmers Infliximab (Remicade®) bei 378 Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Psoriasis en plaque (Dauer mind. 6 Monate; Kandidaten für Fototherapie oder systemische Therapie; Psoriasis Area and Severity Index [PASI] Score mind. 12; mind. 10% der Körperoberfläche betroffen) ermittelt. 77 Patienten erhielten zuerst Placebo, nach 24 Wochen dann 5 mg/kg Infliximab. 301 Patienten wurden von Beginn an zu 5 mg/kg Infliximab in den Wochen 0, 2, 6 sowie danach alle 8 Wochen randomisiert. Die dermatologischen Läsionen wurden mit zwei validierten Indizes (PASI für Haut, NAPSI für Nägel) evaluiert. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer mindestens 75-prozentigen Besserung im PASI (PASI 75) bis zur Woche 10.

Nach 10 Wochen erreichten 80 Prozent der mit Infliximab Behandelten mindestens PASI 75 und 57 Prozent PASI 90 (also eine mind. 90-prozentige Reduktion der Hautläsionen). In der Placebogruppe waren die entsprechenden Zahlen lediglich 3 und 1 Prozent ($p < 0,0001$). Bei der Woche 24 war die gute therapeutische Wirkung erhalten (PASI 75 für Infliximab 82% vs. Placebo 4%, PASI 90 58% vs. 1%, $p < 0,0001$). Nach 50 Wochen erreichten von den mit Infliximab behandelten Patientinnen und Patienten 61 Prozent PASI 75 und 45 Prozent PASI 90. Infliximab wurde «von den meisten Patienten allgemein gut vertragen».

Quelle:

Kristian Reich et al. (Department of Dermatology, Georg-August-University, Göttingen/BRD): Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367-1374.

Etanercept bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis: Einfluss auf Läsionen, chronische Müdigkeit und Depression

In einer multizentrischen, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurden die Wirkungen der Tumornekrosefaktor-alpha-Blockade mittels 50 mg Etanercept (Enbrel®) zweimal pro Woche bei 618 Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Psoriasis en plaque untersucht. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer mindestens 75-prozentigen Besserung im PASI (PASI 75) bis zur Woche 12. Die sekundären und weiteren Endpunkte umfassten eine funktionelle Abschätzung der chronischen Müdigkeit (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue [FACIT-F], die Hamilton-Depressionsskala (Ham-D), das Beck-Depressions-Inventar (BDI) sowie die unerwünschten Wirkungen.

47 Prozent der mit Etanercept behandelten Patienten erreichten bis zur Woche 12 einen PASI-75-Score, in der Plazebogruppe waren es 5 Prozent ($p < 0,0001$, Differenz 42%, 95%-KI 36–48). Im Vergleich zu Plazebo hatten grössere Anteile an Patienten unter Etanercept nach 12 Wochen eine mindestens 50-prozentige Besserung bei Ham-D und BDI. Auch die Erfassung der chronischen Müdigkeit fiel mit signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen zu Gunsten von Etanercept aus (mittlere FACIT-F-Verbesserung 5,0 vs. 1,9, $p < 0,0001$, Differenz 3,0, 95%-KI 1,6–4,5). Die Besserung der Müdigkeit war mit der Abnahme der Gelenkschmerzen korreliert, die Besserungen der Depressionssymptome korrelierten hingegen weniger mit objektiven Messungen der Besserung bei den Hautläsionen oder mit den Gelenkschmerzen.

Die Studienautoren kommen zum vorsichtigen Schluss, dass Etanercept chronische Müdigkeit und depressive Symptome bei der chronischen Psoriasis lindern kann.

Quelle:

Stephen Tyring et al. (Department of Dermatology, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston/USA): Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis; double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 367: 129–35.

der Patienten eine gute Remission (PASI 50) zwischen den Wochen 12 und 24. Die mittlere prozentuale Änderung des PASI-Scores war in der Gruppe mit 16-wöchiger Therapie nach der 12. Woche höher und stieg bis zur 24. Woche noch weiter an ($p < 0,05$). Die Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich und mit den aus Phase-II- und -III-Studien bekannten vergleichbar. In einer wesentlich grösseren Phase-III-Studie wurden 498 Patienten während 12 Wochen randomisiert und doppelblind mit 1 bis 2 mg/kg/Woche *Efalizumab* oder Plazebo behandelt. Diejenigen Patienten mit nicht befriedigendem Ansprechen wurden zu einem zweiten 12-wöchigen Behandlungszyklus randomisiert. Nach 12 Wochen hatten die mit *Efalizumab* Behandelten in 27 bis 39 Prozent eine gute Besserung erfahren, verglichen mit 2 Prozent in der Plazebogruppe. Nach 24 Wochen erreichten zusätzliche 20 Prozent unter *Efalizumab* eine gute Remission (PASI 75), in der Plazebogruppe waren es nur 7 Prozent. Ähnlich gute Ergebnisse erzielte auch eine weitere Phase-III-Studie, in der *Efalizumab* bei 556 Patienten zunächst randomisiert doppelblind über 12 Wochen und dann offen über nochmals 12 Wochen eingesetzt wurde. Nach 12 Wochen erzielten unter dem rekombinant hergestellten IgG1-Fusionsprotein 26,6 Prozent eine sehr gute Besserung (PASI 75) und 58,5 Prozent eine gute Besserung (PASI 50). Die entsprechenden Zahlen nach 24 Wochen waren 43,8 Prozent (PASI 75) und 66,6 Prozent (PASI 50).

Die biologischen Therapien erlauben inzwischen ein breites Behandlungsspektrum bei Psoriasis. Die Wirksamkeit ist recht hoch, die Sicherheit sollte noch weiter untersucht werden, um mit den Betroffenen fundierte Gespräche über Nutzen und Risiken führen zu können.

Melanom

Zwei wichtige Studien zu histopathologischen Aspekten beim Melanom sind letztes Jahr publiziert worden. Barnhill und Kollegen untersuchten die *Mitoserate* bei 650 konsekutiven Fällen von invasivem Melanom im Krebsregister von Connecticut. In einer multivariaten Regressionsanalyse waren Tumordicke in Millimetern, mässige bis hohe Mitoserate sowie solare Elastose unabhängige prognostische Faktoren.

Dyson und Mitarbeiter untersuchten 100 konsekutive Melanomfälle und verglichen die Breslow-Eindringtiefe der beiden initialen Schnitte mit fünf weiteren, tieferen Schnitten aus dem ganzen Gewebestück. Die Berücksichtigung von mehr Schnitten führte bei 43 Prozent der Präparate zu einer grösseren Tumordicke und in 10 Fällen zu einer Änderung des chirurgischen Vorgehens

(Klassifikation von in situ zu invasiv geändert).

Eine andere Studie konnte zeigen, dass die anfängliche Teilinzisionsbiopsie die Dicke der Läsion oft unterschätzte, sodass später 21 Prozent der Patienten ein Upstaging mit Sentinel-Lymphknotenbiopsie erfuhren.

In einer weiteren neuen Untersuchung wurden 900 Patienten mit > 2 mm tiefen Melanomen an Stamm und Extremitäten entweder zu einem *Exzisionsrand* von 1 cm ($n = 453$) oder 3 cm ($n = 447$) randomisiert. Das mediane Follow-up betrug 60 Monate. Es kam zu 168 lokoregionären Rezidiven (innerhalb von 2 cm vom ursprünglichen Exzisionsort) beim der 1-cm-Exzisionsrand und zu 142 derartigen Rezidiven beim 3-cm-Exzisionsrand. In der Gruppe mit dem geringeren Resektionsrand kam es zu 128 Todesfällen, nach grosszügigerer Tumorexzision zu 105 Todesfällen. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant und werfen die Frage auf, ob weitere chirurgische Exzisionsgrenzen, besonders auch in kosmetisch empfindlichen Gebieten, doch notwendig sind.

Solariumsucht

Bei 14 gesunden Freiwilligen untersuchten Feldman und Kollegen, ob *ultraviolettes Licht einen physiologischen Verstärkungseffekt* hat, der den Gebrauch von Solarien beeinflusst.

Nach Exposition in einem UV-Licht abstrahlenden Bräunungsbett gaben die Teilnehmenden anhand eines Fragebogens die Auskunft, sich signifikant erholter und entspannter zu fühlen als nach Exposition in einem kein UV-Licht abgebenden Bett. Die Autoren vermuten hinter dem Unterschied eine Endorphin-freisetzung unter UV-Exposition, die für das Phänomen der Solariumsucht verantwortlich sein könnte.

Atopische Dermatitis

Eine randomisierte, gegenüber den Forschern verblindete Multizenterstudie hat 0,03%- oder 0,1%-Tacrolimus-Salbe (Protopic®) mit 1%-Pimecrolimus-Creme (Elidel®) verglichen. 531 Patienten mit atopischer Dermatitis erhielten das Tacrolimus-Präparat, 534 Pimecrolimus. Als Verlaufsparemeter dienten der Eczema Area Severity Index (EASI) und das Investigator Global Atopic Dermatitis Assessment (IGADA). Bei Erwachsenen war am Ende der sechswöchigen Studie gemessen am EASI die Tacrolimus-Salbe effektiver als die Pimecrolimus-Creme (54,1% vs. 34,9%, $p < 0,0001$). Bei Kindern mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung erwies sich in der kombinierten Analyse Tacrolimus ebenfalls als besser (52,82% vs. 39,1%, $p < 0,0001$), ebenso nach einer Woche bei Kindern mit leichter Erkrankung (39,2% vs. 31,2%). Auf Basis des IGADA brachte Tacrolimus eine stärkere Besserung beim Prozentsatz der betrof-

fenen Hautareale sowie beim Juckreiz, und die Wirkung setzte rascher ein. Die Lokalreaktionen waren vergleichbar, aber in der Pimecrolimus-Gruppe beendeten mehr Patienten die Studie wegen fehlender Wirkung vorzeitig.

Die US-amerikanische FDA empfiehlt, sowohl Tacrolimus wie Pimecrolimus nur als Secondline-Präparate für die kurzzeitige oder intermittierende Therapie bei Patienten einzusetzen, die auf andere Therapien nicht ansprechen oder sie nicht vertragen. Unter dem Alter von 2 Jahren sollten sie nicht eingesetzt werden, da der Effekt auf das sich entwickelnde Immunsystem noch nicht bekannt ist. Ebenso wenig sollten die Wirkstoffe bei Kindern und Erwachsenen mit geschwächtem oder kompromittiertem Immunsystem angewendet werden. Schliesslich soll die gerade noch wirksame tiefste Dosis appliziert werden, da in Tierversuchen höhere Dosen die Krebsraten ansteigen liessen. ■

Halid Bas

Quelle:

Gary Holdenberg (Department of Dermatology, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem/USA): Highlights of research, controversies and technological advances for this past year. *Skin and Aging* 2005, 12/2005.

Interessenlage: Der Autor deklariert, keine Interessenkonflikte zu haben.