

# Dermatologie: Quo vadis?

Aktuelle Strömungen und Trends in der Dermatotherapie

*In den letzten 30 Jahren erlebte die Dermatologie einen «Siegeszug der Systemtherapien» durch die Einführung von zahlreichen Biologika und von anderen systemisch wirksamen Medikamenten. Gleichzeitig fand mit der «Feminisierung der Dermatologie» eine weitere bedeutende Umwälzung statt. Die Dermatologie liege heute in Deutschland zu 70 Prozent in Frauenhänden, berichtete Prof. Dr. Thomas Ruzicka, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München, an der 17. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie im Rahmen der ersten Hans-Christian-Korting-Gedächtnisvorlesung.*

Wie auf anderen Gebieten der Medizin gewann auch in der Dermatologie die evidenzbasierte Therapie grosse Bedeutung. Während sich die frühere Phase der eminentbasierten Medizin auf Intuition, Erfahrung, Charisma und Persönlichkeit stützte, rückt die Entwicklung zur evidenzbasierten Medizin das Rationale, das Schematische und das Dogmatische ins Zentrum. Doch auch im aktuellen Zeitalter der Leitlinienmedizin und der Cochrane-Analysen braucht es immer noch Persönlichkeiten mit herausragendem Wissen und Können sowie mit grosser Erfahrung, also Eminenzen oder Masters of Medicine, um das im Internet, in Fachzeitschriften und Büchern allgemein zugängliche Wissen zu deuten und zu interpretieren. Oder möchten Sie sich lieber von einem unerfahrenen Arzt behandeln lassen, der die Leitlinien buchstabengetreu anwendet? Ziehen Sie nicht doch eine Koryphäe vor?

Prof. Ruzicka machte auf geläufige Missverständnisse aufmerksam:

- Fehlende Evidenz der Wirksamkeit bedeutet keineswegs fehlende Wirksamkeit. Das gilt für altbekannte Medikamente, deren Wirksamkeit durch die Erfahrung, aber nicht durch klinische Studien belegt ist (z.B. Penicillin, Acetylsalicylsäure), aber auch für

neue Wirkstoffe, die noch nicht vollständig untersucht wurden.

- Starke Evidenz darf nicht unbesehen mit starker Wirksamkeit gleichgesetzt werden. Auch wenn die Wirksamkeit eines Medikaments durch mehrere gute Studien belegt ist, kann sie nur schwach ausgeprägt sein. Andererseits kann ein schlecht erforschtes Medikament stark wirksam sein.

## *Ambivalenz der Dermatologen beim Trend zur ästhetischen Dermatologie*

Manche Dermatologen stehen dem Trend zur ästhetischen oder kosmetischen Dermatologie ambivalent gegenüber. Bei den kosmetischen Problemen und bei der Beschäftigung mit der Hautalterung handle es sich um einen integralen Bestandteil der Dermatologie mit riesigem Entwicklungspotenzial, sagte Prof. Ruzicka. Warum sollten denn Dermatologen zwar Haarausfall behandeln, nicht aber Falten? Das gesamte Spektrum von Hautveränderungen gehöre zu den Aufgaben der Dermatologen, so der Referent. Es sei freilich darauf zu achten, dass keine unsinnigen Therapien verwendet würden. Eine gründliche Ausbildung ist Voraussetzung für die Anwendung der wissenschaftlich fundierten und qualitativ hochstehenden Therapien der ästhetischen Dermatologie.

## *Von der molekularen und genomischen Grundlagenforschung zur zielgerichteten und personalisierten Therapie*

Die zweifellos wichtigsten Entwicklungen in der Dermatologie wurden durch die Fortschritte der molekularen und genomischen Grundlagenforschung ermöglicht. Aufregende neue Resultate der Grundlagenforschung konnten rasch von der klinischen Dermatologie übernommen werden, zum Beispiel verschiedene Biologika zur Behandlung der Psoriasis oder innovative Medikamente für die dermatologische Onkologie. Während die malignen Melanome bis anhin aufgrund morphologischer Kriterien eingeteilt wurden, stehen wir jetzt am Anfang einer neuen Klassifizierung aufgrund der vorliegenden Mutationen. In Zukunft wird der Tumor des individuellen Patienten also gezielt und personalisiert behandelt werden können.

Auf die traditionellen Medikamente sprachen nur 15 Prozent der Patienten mit malignen Melanomen an. Bei 85 Prozent kam es lediglich zu Nebenwirkungen, aber nicht zu erwünschten Wirkungen. Mit der Einführung von Vemurafenib machte die Behandlung des metastasierten Melanoms letztes Jahr einen grossen Sprung nach vorne. Bei 50 bis 60 Prozent der malignen Melanome bewirkt eine BRAF-Mutation eine Überaktivierung der Signaltransduktion im MAPK-Pfad (mitogen-aktivierter Proteinkinasesignalweg). Durch orale Einnahme von Vemurafenib, einem kleinmolekularen Inhibitor der BRAF-Kinase, gelingt es, die Phosphorylierung und die Aktivierung von MEK (duale MAPK/ERK-Kinase) und von ERK (extracellular-related kinase) zu hemmen. Dadurch kann die unkontrollierte Tumorzellproliferation gestoppt werden.

Bei Patienten mit metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation habe Vemurafenib in einer Studie das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur klassischen Therapie mit Dacarbazid (1,6 Monate) ganz erheblich auf 6,9 Monate verlängert, berichtete der Referent. Anhand eindrücklicher Beispiele zeigte er die bis vor Kurzem noch ungeahnten Möglichkeiten auf, die sich mit der innovativen Therapie eröffnen. Eine 31-jährige Patientin, die 5 Jahre zuvor zur russischen Schönheitskönigin gekürt worden war, kam in hoffnungslosem Zustand mit einem malignen Melanom, das bereits zu zahlreichen Leber- und Knochenmetastasen geführt hatte. Die Vemurafenibtherapie erreichte be-

reits innerhalb eines Monats das vollständige Verschwinden praktisch aller Metastasen. Die ausserordentlich starke Wirksamkeit des Medikaments zeigte sich auch beim Melanommarker S100, der sich innerhalb einer Woche praktisch normalisierte.

Praktisch alle Patienten sprechen auf das Medikament an, doch leider kommt es in der Regel nicht zur Heilung, weil sich mit der Zeit Resistenzen entwickeln, die zum Rezidiv führen können. Wegen des Resistenzproblems stelle der grosse therapeutische Fortschritt derzeit noch einen «Etappensieg» dar, sagte Prof. Ruzicka. Es bestehe aber die Hoffnung, in Zukunft durch Kombination von Medikamenten mit unterschiedlichen Angriffspunkten (z.B. MEK-Inhibitoren, Ipilimumab) noch grössere Erfolge und ähnlich wie bei der HIV-Infektion mit der HAART-Kombinationstherapie das Langzeitüberleben zu erreichen.

Rasch und stark wirksame sowie gezielt einsetzbare Medikamente wurden auch für nicht resezierbare Basalzellkarzinome entwickelt. Bei jedem Basalzellkarzinom ist die Signaltransduktion im SHH-Pfad (sonic hedgehog pathway) verändert. Anfang des Jahres 2012 erteilte die FDA für Vismodegib, einen oralen Hedgehog-Pathway-Inhibitor, die Zulassung zur Behandlung fortgeschrittener Basalzellkarzinome. Ein weiterer Inhibitor dieses Signalpfads ist LDE225. ●

*Alfred Lienhard*