
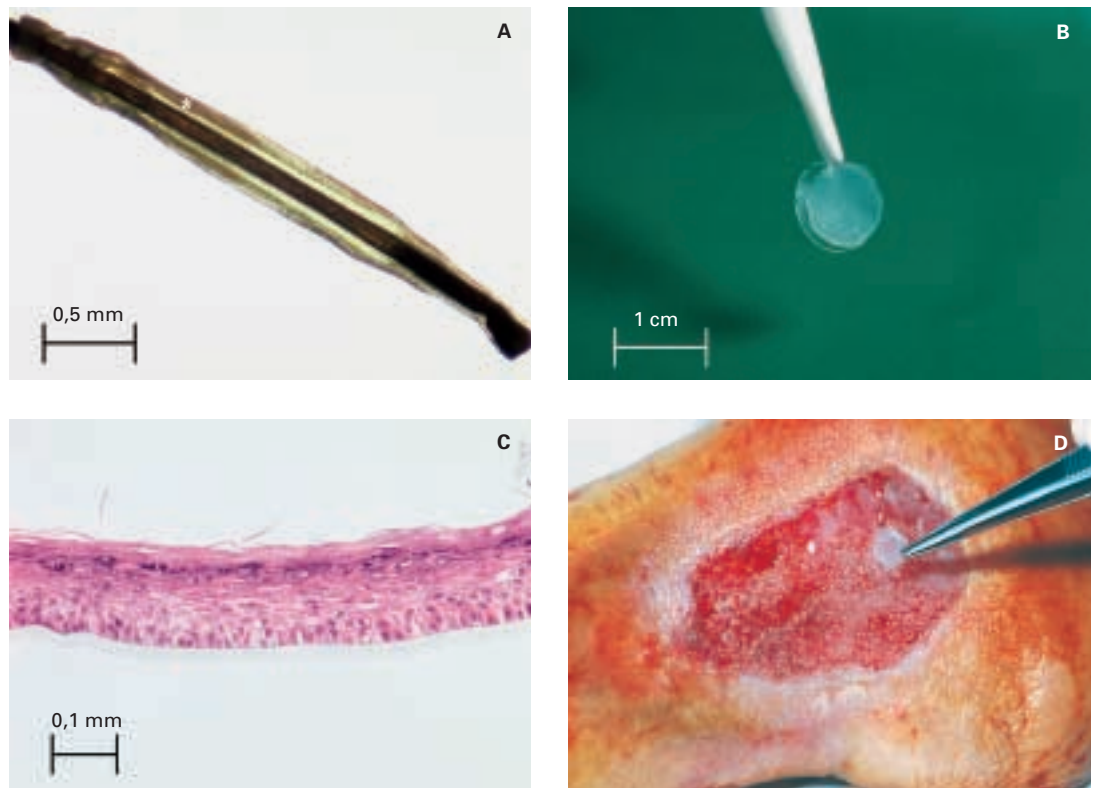


# Dermatologie: Wird die moderne dermatologische Therapie unbezahlbar? – oder: vom vernünftigen Umgang mit der Innovation

Thomas Hunziker

EpiDex™ (Abb. 1A-D ) , das aus ausgezupften Kopfhaaren angezüchtete autologe Tissue-Engineering-Produkt zur Behandlung hartnäckiger chronischer Hautwunden, ist seit Anfang 2004 unter Einholung einer Kostengutsprache für therapierefraktäre vaskuläre Ulcera cruris kassenzulässig. Vorangehend hat eine multizentrische, randomisierte Studie in dieser Indikation seine Konkurrenzfähigkeit betreffend Wirksamkeit und Kosten mit der stationären Applikation eines Eigenhauttransplantates belegt [1]. Das Produkt soll nur durch in seiner Handhabung geschulte

Wundspezialisten in dem Bundesamt für Sozialversicherung (BSV) ab 1. 1. 2004 Bundesamt für Gesundheit (BAG) gemeldeten Wundzentren eingesetzt werden. Um einem nicht indizierten beziehungsweise nicht qualifizierten Einsatz weiter vorzubeugen, werden alle Applikationen durch das BSV mit einem Evaluationsbogen verfolgt, was längerfristig auch eine Überprüfung der Studienresultate im klinischen Alltag erlauben sollte. Alle Massnahmen zielen darauf ab, diesem im Vergleich zur konventionellen, konservativen Ulkustherapie kurzfristig sehr teuren,



**Abbildung 1A-D.**

A. Ausgezupftes anagenes Kopfhaar mit äusserer epithelialer Haarwurzelscheide (\*), aus welcher die bei der EpiDex™-Produktion eingesetzten Keratinozyten angezüchtet werden.

B. EpiDex™, ein 1 cm messendes hoch differenziertes Epidermisäquivalent aus organotypisch kultivierten Haarwurzelscheiden-Keratinozyten, armiert mit einer Silikonträger- und Schutzmembran.

C. Histologie eines EpiDex™-Scheibchens mit regelmässiger Stratifizierung, mehrlagigem Stratum granulosum und orthokeratotischem Stratum corneum (HE, Vergrösserung 200:1).

D. EpiDex™-Applikation auf gut konditioniertes, granulierendes, therapierefraktäres vaskuläres Ulcus cruris am linken Innenknöchel.

für schwierige Fälle jedoch eine neue, patientenfreundliche (keine Hautentnahmestelle, repetitive ambulante Applikation möglich) Behandlungsoption eröffnenden Produkt seine richtige Nische zuzuweisen ohne einen Kostenschub in der Wundtherapie auszulösen. Im zur Zeit äusserst schwierigen Umfeld der Überführung des Tissue-Engineering von der Forschung und Entwicklung in die Klinik [2] könnte ein Erfolg dieses kontrollierten, vernünftigen Einstieges des ersten Schweizerischen Tissue-Engineering-Produktes zur Wundbehandlung überdies dazu beitragen, dass solche Technologien weiter verfolgt werden – dramatischere Problemwunden wie z.B. grossflächige Verbrennungen könnten von weiter entwickelten, adaptierten Ansätzen ebenfalls profitieren.

EpiDex™ kann als Beispiel für den praktischen Umgang mit einer innovativen, vielversprechenden und entwicklungsfähigen, jedoch teuren neuen Therapiemodalität angesehen werden. Zur Zeit werden in der Dermatologie zumindest zwei ähnlich zu qualifizierende Therapieansätze mit einem je nach «Marktgestaltung» mindestens ebenso grossen Kosten-Potential in die Klinik eingeführt, die photodynamische Therapie zur – vor allem vom kosmetischen Aspekt her – patientenschonenden Destruktion von aktinischen Keratosen und Basaliomen mittels eines topischen Photosensibilisators und geeigneter Belichtung sowie die sogenannten Biologics, biotechnologisch hergestellte Immunmodulatoren zur «sauberen», für den Patienten wenig aufwendigen Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis. Beide sind ebenfalls

deutlich kostenintensiver als die üblichen bisherigen Therapien. Somit stellt sich auch hier die Frage nach dem vernünftigen, finanziell vertretbaren Einsatz. Ähnliche Modelle der Kontrolle wie bei EpiDex™ sind vorstellbar, d.h. eine restriktive Definition der Indikationen, eine Anwendungsbeschränkung auf spezifisch geschulte Fachspezialisten sowie eine kontinuierliche Erfassung und Analyse der Behandlungsergebnisse. Auch hier sollte ein vernünftiger klinischer Einsatz ermöglichen, dass das grosse Entwicklungspotential dieser neuen Behandlungsansätze weiter ausgeschöpft werden kann. Auch hier zeichnen sich wesentliche neue Indikationen ab, z.B. bei den TNF-alpha-blockierenden Biologics die bisher mit einer hohen Mortalität belastete Arzneimittelnebenwirkung der toxischen epidermalen Nekrolyse.

Die skizzierten Strategien scheinen im klinischen Alltag umsetzbar. Wie steht es jedoch auf Seiten der Forschung und Produkteentwicklung? Finden sich ebenfalls Massnahmen, die den Aufwand soweit beschränken lassen, dass der wünschbare medizinische Fortschritt unter realistischer Einschätzung künftiger Märkte finanziert werden kann? Hier kommt auch den Regulationsbehörden eine grosse Verantwortung zu: Soll die medizinische Innovation nicht behindert werden, ist eine subtile Gratwanderung von den zur Zeit zunehmend rigider werdenden, oft kaum mehr erfüllbaren regulatorischen Auflagen hin zu einem vernünftigen, praxisnahen Anforderungsprofil an neue Produkte gefragt.

**Korrespondenz:**

Prof. Dr. med. Th. Hunziker  
Dermatologische Universitätsklinik  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
[thomas.hunziker@insel.ch](mailto:thomas.hunziker@insel.ch)


**Literatur**

1 Tausche AK, Skaria M, Böhlen L, et al. An autologous epidermal equivalent tissue-engineered from follicular outer root sheath keratinocytes is as effective as split-thickness skin autograft in recalcitrant vascular leg ulcers. *Wound Rep Reg* 2003;11:248–52.

2 Lysaght MJ, Hazlehurst AL. Tissue engineering: the end of the beginning. *Tissue Eng* 2004;10:309–20.

# Dermatologie: les traitements dermatologiques modernes deviendraient-ils hors de prix – ou: de l'usage raisonnable des nouveautés

Thomas Hunziker

EpiDex (fig. 1 ) , ce produit autologue fabriqué par technique de *tissue engineering* à partir de cheveux arrachés et indiqué dans le traitement des plaies chroniques récalcitrantes, est admis aux caisses sur demande spéciale depuis le début de l'année 2004 dans le traitement des ulcères variqueux réfractaires. Une étude multicentrique randomisée avait auparavant démontré sa valeur par rapport à la greffe autologue en milieu hospitalier, tant en termes d'efficacité que de coût du traitement [1]. Compte tenu de son mode d'application, ce produit ne devrait être utilisé

que par du personnel formé, travaillant dans des centres spécialisés dans le traitement des plaies, agréés par l'Office fédéral des assurances sociales (OFAS) dès 1. 1. 2004 Office fédéral de la santé publique (OFSP). Pour prévenir encore plus efficacement les applications de mauvais aloi et les mises en place par du personnel non qualifié, tous les traitements sont suivis par l'OFAS au moyen d'un questionnaire d'évaluation, dont le but à plus long terme est aussi de vérifier les résultats de l'étude dans la pratique clinique quotidienne. Toutes ces mesures visent à éviter une

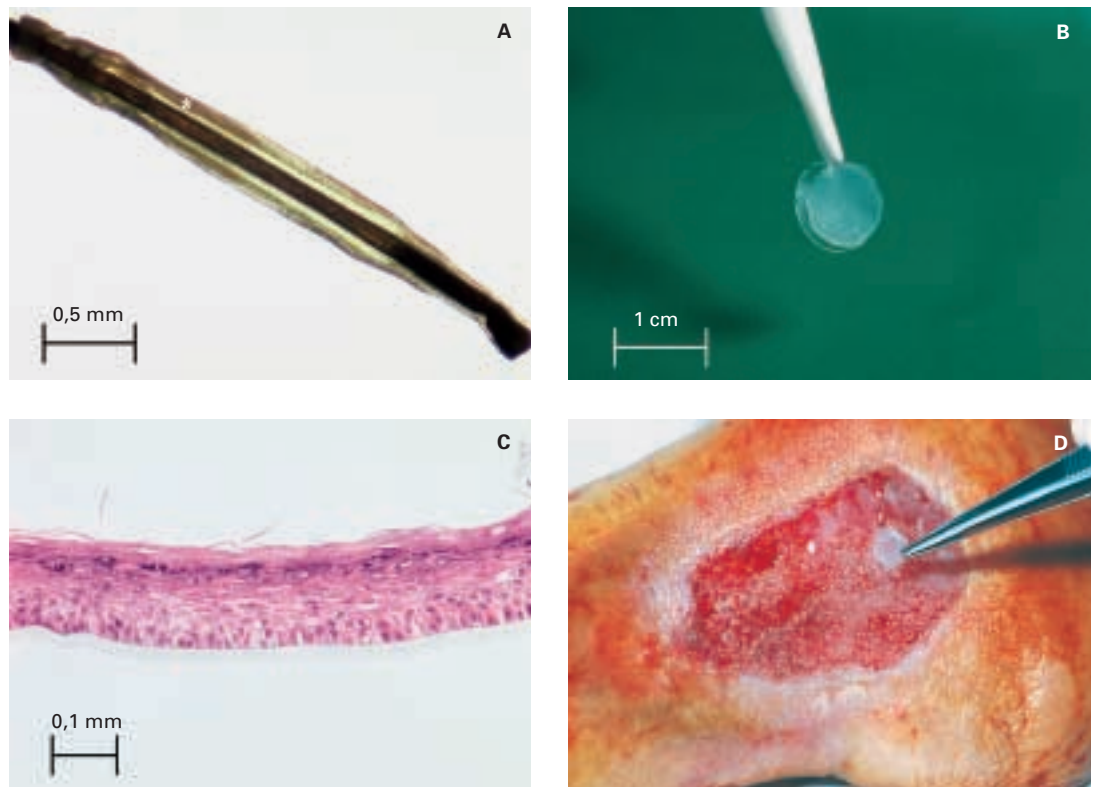


Figure 1 A–D.

- A. Cheveu anagène déraciné avec gaine épithéliale externe du follicule pileux (\*), à partir de laquelle sont cultivés les kératinocytes utilisés pour la fabrication d'EpiDex.
- B. EpiDex, un équivalent de l'épiderme hautement différencié mesurant 1 cm, provenant de cultures organotypiques de kératinocytes de la gaine épithéliale externe du follicule pileux et armé d'une membrane de soutien et protectrice de silicone.
- C. Histologie d'un disque d'EpiDex à stratification multicouche régulière avec stratum granulosum et stratum corneum orthokératosique (HE, grossissement 200:1).
- D. Application d'EpiDex sur un ulcère de jambe de la région malléolaire interne gauche bien préparé, à tissu de granulation et réfractaire au traitement conventionnel.

explosion des coûts du traitement des plaies et à réserver une niche appropriée à ce nouveau produit très confortable pour les patients (pas de prélèvement cutané, possibilité de procéder à des applications ambulatoires répétées), mais très coûteux à court terme par rapport aux traitements conservateurs conventionnels des ulcères. Le contexte actuel de la transposition de la technique du *tissue engineering* de la recherche au développement clinique est particulièrement difficile [2]. Le succès de cette introduction toute en douceur et bien contrôlée du premier produit suisse issu de la technologie du *tissue engineering* sur le marché pour le traitement des plaies pourrait permettre de mieux suivre ces nouvelles techniques. Les cas plus sérieux des plaies problématiques, comme par ex. les brûlures à grandes surfaces, pourraient également bénéficier des développements futurs d'une telle technique, dirigée spécifiquement vers ces situations.

EpiDex peut être considéré comme un bon exemple d'introduction sur le terrain d'une technique innovante coûteuse, mais très prometteuse, puisque dotée d'une marge de progression encore appréciable. Au moins deux traitements répondant aux mêmes qualificatifs et générateurs potentiels de dépenses au moins aussi élevées, suivant le mode de «commercialisation», font actuellement leur entrée dans la pratique clinique de dermatologie. Il s'agit d'une part de la thérapie photodynamique, destinée à la destruction de kératoses actiniques et de basaliomes, permettant de ménager les patients du point de vue cosmétique et réalisée à l'aide d'un photosensibilisateur et d'un rayonnement lumineux spécifique. Il s'agit d'autre part des «biologics», des immunomodulateurs synthétisés par biotechnologie et indiqués dans le traitement «propre», confortable pour le patient, du psoriasis modéré à sévère.

Ces deux traitements sont aussi nettement plus coûteux que les traitements conventionnels utilisés jusqu'ici. Se pose donc ici également le problème d'une utilisation rationnelle et financièrement justifiable. On pourrait imaginer des modèles de contrôle comparables à celui utilisé pour EpiDex, i.e. une limitation des indications, une restriction de l'emploi de la technique qui serait ainsi réservée à des spécialistes ayant suivi une formation appropriée, de même qu'un suivi permanent et une analyse permanente des résultats thérapeutiques. Là également, l'utilisation clinique raisonnable devrait permettre de tirer le meilleur bénéfice du potentiel de développement de ces méthodes novatrices. De nouvelles indications extrêmement importantes s'annoncent là aussi, par ex. avec les nouveaux biologics anti-TNFalpha, dont le traitement de la nécrolyse épidermique toxique, un effet indésirable médicale à forte mortalité.

Les stratégies décrites ci-dessus semblent transposables dans la pratique clinique. Alors qu'en est-il de la recherche et du développement des produits? Des mesures permettant de maintenir les investissements dans un cadre acceptable existent-elles pour assurer le financement des progrès de la médecine, dans le cadre d'une estimation réaliste du marché potentiel? Sur ce point, l'autorité de contrôle des médicaments porte aussi une grande part de responsabilité: pour éviter de freiner les progrès de la médecine, il faudra bien trouver, en matière d'introduction de nouveaux produits et de nouvelles méthodes, un équilibre entre la tendance actuelle, qui est d'imposer des mesures de régulation de plus en plus rigides et souvent inapplicables en pratique, et des exigences plus raisonnables, fondées sur les réalités du terrain.

*Traduction Dr R. W. Bielinski*

Correspondance:  
Prof. Dr Thomas Hunziker  
Dermatologische  
Universitätsklinik  
Inselspital  
CH-3010 Berne  
[thomas.hunziker@insel.ch](mailto:thomas.hunziker@insel.ch)

#### Références

- 1 Tausche AK, Skaria M, Böhlen L, et al. An autologous epidermal equivalent tissue-engineered from follicular outer root sheath keratinocytes is as effective as split-thickness skin autograft in recalcitrant vascular leg ulcers. *Wound Rep Reg* 2003;11:248-52.

- 2 Lysaght MJ, Hazlehurst AL. Tissue engineering: the end of the beginning. *Tissue Eng* 2004;10:309-20.