Schweiz Med Forum 2006;6:1153–1154

Dermatologie: Aktuelle Therapieoptionen bei malignem Melanom, atopischer Dermatitis (Neurodermitis) und Sklerodermie

Conrad Hauser
Service d'immunologie et d'allergologie, Unité d'allergologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

Malignes Melanom

Seit Jahren ist man auf der Suche nach einer effizienten Adjuvanstherapie bei malignen Melanomen. Die Wirksamkeit von Interferon alpha in hohen oder intermediär hohen Dosen blieb auch nach mehreren Studien umstritten. Eine 1388 Patienten umfassende randomisierte Studie (EORTC 18952) mit intermediär hohen Dosen von Interferon alpha-2b während 13 oder 25 Monaten bzw. Beobachtung alleine bei Patienten mit einem Primärtumor von ≥4 mm Dicke ohne Lymphknotenbeteiligung oder solchen mit positiven Lymphknoten zeigte keine signifikante Verbesserung des fernmetastasenfreien Intervalls oder der Überlebensrate [1]. Auch die Resultate mit hohen Interferondosen blieben inkonsistent. Die Untergruppenanalyse einer laufenden Studie mit hohen Interferondosen führte jedoch zu erstaunlichen Resultaten [2]: Etwa ein Viertel der Patienten entwickelte entweder Autoantikörper oder eine klinisch manifeste Autoimmunität. Bei solchen Patienten lag die 80-Monate-Überlebensrate bei etwa 80%, während sie bei Patienten ohne Autoimmunität nur gerade 20% betrug. Es ist somit möglich, dass eine durch Interferon alpha-2b induzierte Autoimmunität gegen Melanome schützt. Die Schwierigkeit wird aber darin bestehen, die entsprechenden autoimmunprädisponierten Patienten prospektiv zu identifizieren.
Auch der therapeutische Wert der technisch sehr anspruchsvollen Sentinel-Lymphknotenbiopsie blieb, abgesehen von deren unbestrittener prognostischer Aussagekraft, bis zu diesem Jahr unklar. Eine 1269 Patienten umfassende Studie sollte diese Frage beantworten [3]. Melanompatienten mit einer Tumordicke zwischen 1,2 und 3,5 mm ohne klinischen Befall der regionalen Lymphknoten wurden in die Studie eingeschlossen. Bei einem positiven Befund in der Biopsie erfolgte eine sofortige Lymphknotenentfernung, andernfalls beschränkte man sich auf die Exzision des Tumors und entfernte die Lymphknoten erst, wenn eventuell zu einem späteren Zeitpunkt ein Befall konstatiert werden musste. Die Melanomtodesrate unterschied sich in den beiden Gruppen nicht, obwohl das erkrankungsfreie Intervall bei der ersten Gruppe etwas grösser war. Eine Untergruppenanalyse ergab allerdings eine höhere Fünf-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einer sofortigen Lymphknotenentfernung, als bei solchen, bei welchen der Eingriff später durchgeführt worden war, was für einen bescheidenen therapeutischen Vorteil der Strategie mittels Sentinel-Lymphknotenbiopsie spricht. Ob dieses positive Resultat ausreicht (nur 15% der Patienten würden davon profitieren), um die Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit einer allfällig unmittelbar erfolgenden Lymphknotenentfernung bei allen Melanompatienten mit einer intermediären Tumordicke und ohne klinisch befallene Lymphknoten zu empfehlen, ist damit nicht geklärt.

Atopische Dermatitis (Neurodermitis)

Es ist schon seit langem bekannt, dass eine Untergruppe von Patienten mit atopischer Dermatitis (Neurodermitis) an einer sehr trockenen und schuppenden (ichthyosiformen) Haut leidet. Es war bislang nicht klar, ob es sich dabei um ein primäres oder sekundäres Phänomen handelt. In mehreren europäischen Kollektiven liess sich eine Assoziation zwischen zwei Mutationen des Filaggrin-Gens und der atopischen Dermatitis sowie einem damit verbundenen Asthma zeigen [3] (und mehrere andere, nicht zitierte Referenzen). Filaggrin ist ein Protein der terminalen Oberhautdifferenzierung, die eine funktionelle Hautbarriere und eine normale Hornhautschicht gewährleistet. Homozygote Mutationen oder eine «compound heterozygosity» dieses Gens verursachen eine Ichthyosis vulgaris, die häufigste vererbte Fischschuppenkrankheit [4]. Dies ist ein Hinweis darauf, dass epidermale Barrierenstörungen zur Ekzemgenese beitragen können. Auch Allele anderer Gene wie zum Beispiel jene des SPINK5, die an der terminalen Keratinozytendifferenzierung beteiligt sind, gehen mit einer atopischen Dermatitis einher. Vermutlich werden die therapeutischen Anstrengungen bei atopischer Dermatitis in Zukunft vermehrt darauf abzielen, die defekte Hautbarriere wieder herzustellen. Die Resultate erklären auch, weshalb eine Fettung und Hydrierung der Haut mit Salben und Cremes bei atopischer Dermatitis so wichtig sind. Im Moment aber bleibt der therapeutische Fokus bei dieser Ekzemform auf die Entzündungshemmung gerichtet. Azathioprin ist ein altes und

mildes Immunsuppressivum, mit dem oftmals orale Kortikosteroiddosen reduziert werden sollen. Nachdem dieses Medikament vor allem in England seit längerem bei atopischer Dermatitis ohne gleichzeitige orale Kortikosteroide eingesetzt wurde, ist nun eine längst fällige randomisierte doppelblinde und plazebokontrollierte Studie bei atopischer Dermatitis publiziert worden [5]. Die zwölfwöchige Untersuchung zeigte eine signifikante Wirkung von oralem Azathioprin gegenüber Plazebo. Um die Myelotoxizität von Azathioprin zu minimieren, wurde die Dosis nach der Bestimmung der Thiopurinmethyltransferaseaktivität angepasst. Damit war die weitere Gabe oder eine Normaldosierung (2,5 mg/kg KG) nur infolge gastrointestinaler Beschwerden (hauptsächlich Nausea), Kopfschmerzen und einer Azathioprinhypersensibilität begrenzt. Trotz dieser Massnahmen entwickelten zwei Patienten eine – allerdings leichte – Neutropenie. Obwohl wirksam bei atopischer Dermatitis, bleibt Azathioprin kein einfach zu handhabendes Medikament. Allerdings ist es bedeutend preiswerter als Ciclosporin und stellt neben der Ultraviolettlichtbehandlung eine gute Alternative bei schweren Fällen mit atopischer Dermatitis dar. Man fragt sich, ob Methotrexat bei atopischer Dermatitis ebenfalls als kostengünstige und wirksame Option in Frage kommen könnte. Leider existieren dazu zurzeit keine prospektiven und kontrollierten Studien.

Sklerodermie

Die Sklerodermie bleibt eine Erkrankung mit unbekannter Pathogenese und Laborparametern von tiefer Sensitivität und Spezifität. Das könnte sich bald ändern. Italienische Forscher haben bei Sklerodermiepatienten, nicht aber bei solchen mit anderen Autoimmunerkrankungen oder mit idiopathischer Lungenfibrose, stimulierende Antikörper gegen den Rezeptor von «platelet derived growth factor» (PDGF) im Serum identifiziert [6]. Diese Autoantikörper stimulierten in Fibroblasten die Produktion von reaktiven Sauerstoffderivaten, welche eine wichtige Rolle bei der Fibroblastenaktivierung und der Induktion der Kollagensynthese spielen. Es ist also möglich, dass der Kliniker in naher Zukunft beim Verdacht auf Sklerodermie ein neues diagnostisches Mittel zur Verfügung hat, vorausgesetzt, dass sich diese Resultate bestätigen lassen. Zudem könnten, wenn diese Antikörper eine wichtige pathogenetische Bedeutung bei dieser Erkrankung besitzen, neue Therapiestrategien entwickelt werden. Rituximab, ein monoklonaler Antikörper, der gegen CD20 auf den B-Lymphozyten gerichtet ist und erfolgreich bei verschiedenen autoantikörpervermittelten Erkrankungen eingesetzt wird, stellt möglicherweise eine solche Strategie dar.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Conrad Hauser
Département Médecine interne
Service d'immunologie
et d'allergologie
Unité d'allergologie
Hôpitaux Universitaires de Genève
Rue Micheli-du-Crest 24
CH-1211 Genève 14
conrad.hauser@
medecine.unige.ch

Literatur

1 Eggermont AM, Suciu S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9492):1189–96.
2 Gogas H., Ioannovich J, Dafni U, Stavropoulou-Giokas C, Frangia K, Tsoutsos D, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. N Engl J Med. 2006;354(7):709–18.
3 Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet. 2006;38(4):441–6.
4 Smith FJ., Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. Nat Genet. 2006;38(3):337–42.
5 Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2006;367(9513):839–46.
6 Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, Luchetti M, Spadoni T, Mancini M, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. N Engl J Med. 2006;354(25):2667–76.