

Festvortrag

Atopic and hand eczema – New developments 2008

T. Ruzicka

Department of Dermatology and Allergology, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

Atopic eczema is a common disease affecting both children and adults. It dramatically decreases the quality of life of those affected and their families. This and the marked increase in prevalence in highly industrialized nations in the last decades make atopic eczema a major concern among dermatologists. The disease displays complex etiopathophysiology. Although endogenous-genetic-factors play a major role, exogenous-environmental-factors lead to the triggering of disease. Therefore, atopic eczema can be partially viewed as an environmental disease. Atopic eczema probably does not represent a single disease entity, but at least two subsets can be identified – the more common exogenous type with a major allergic component, and an endogenous, intrinsic type. The hallmark of atopic eczema is disturbed epidermal barrier function, which recently has been linked to filaggrin mutations. Immune dysfunctions, psychosomatic disturbances and vegetative dysregulation are other characteristics of the disease.

The complexity of the pathophysiology necessitates an integrated, holistic approach to treatment. Successful therapy requires that all pathophysiological factors are being taken into consideration. Detailed diagnostic evaluation must precede symptomatic treatment in order to identify possible triggering factors which can be eliminated. Symptomatic treatment consists of intensive dermatological skin care, the topical application of anti-inflammatory glucocorticosteroids and calcineurin antagonists (tacrolimus), and antihistamines to suppress pruritus. The finding of interleukin-31 as the major mediator of pruritus in atopic eczema offers a new therapeutic approach for itch. In severe, unresponsive cases, ultraviolet treatments, extracorporeal photopheresis and cyclosporin can be used.

With these measures, most cases of atopic eczema can be satisfactorily treated with the exception of chronic severe hand eczema. Here, the finding that alitretinoin is extremely effective in hand eczema represents a major step forward. In a Phase II and Phase III trial alitretinoin led to a complete remission in about 50% of cases previously unresponsive to therapy, and to a major improvement in the remaining patients.

In summary, major therapeutic advances have been made in the treatment of atopic (tacrolimus) and hand (alitretinoin) eczema. In addition, exciting new findings hint to the importance of the epidermal barrier (filaggrin) and pruritus as a disease-initiating event (interleukin-31).

Biologika und Rezeptorantagonisten

Der Glukokortikoidrezeptor als altes und neues Drug-Target

H. Schäcke, W.-D. Döcke, P. Strehlke, S. Jaroch, N. Schmees, U. Zügel, E. May, T. Zollner, H. Rehwinkel, K. Asadullah
Global Drug Discovery, Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Glukokortikoide gehören zu den am häufigsten verwendeten und am stärksten wirksamen antiinflammatorischen Medikamenten. Ihr Einsatz ist jedoch durch zahlreiche, zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen limitiert. Ein besseres Verständnis der Glukokortikoidrezeptorwirkungen ermöglicht jetzt die Identifizierung von Substanzen, die in Transrepression und Transaktivierung dissoziieren und ein verbessertes Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil haben sollten.

Methoden: Im Rahmen eines High-Throughput-Screens wurden nicht steroidale selektive Glukokortikoidrezeptorantagonisten (SEGRA) identifiziert. Diese Substanzen wurden sowohl in Zellkulturversuchen (Transaktivierungs-, Transrepressionsassays) als auch in Tierexperimenten hinsichtlich ihrer antiinflammatorischen Wirkungen und Nebenwirkungen charakterisiert.

Ergebnisse: SEGRA-Substanzen zeigen eine Dissoziation zwischen Transaktivierung und Transrepression. Wir identifizierten einige Substanzen, die erhebliche antiinflammatorische Aktivität in zellulären Testsystemen zeigen, die mit der von klassischen Glukokortikoiden vergleichbar ist. Auch in vivo zeigen sich potente antiinflammatorische Effekte bei einem deutlich verminderten Nebenwirkungsprofil. So sind die Induktion der Thymozytenapoptose, die Hemmung des Größenwachstums und die Induktion von katobolen (u.a. prodiabetogenen) Enzymen deutlich geringer als bei klassischen Glukokortikoiden. Nach topischer Applikation zeigten sich eine vergleichsweise geringere Hautatrophie und weniger systemische Nebenwirkungen.

Schlussfolgerung: SEGRA-Substanzen können hochattraktive Kandidaten für neue antiinflammatorische Ansätze sein, die in weitergehenden präklinischen und folgenden klinischen Untersuchungen näher charakterisiert werden sollten.

Kininantagonisten beim Angioödem

H. Bier¹, J. Greve², T. K. Hoffmann², G. Kojda³, M. Bas¹
¹Hals-, Nasen- und Ohrenklinik am Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Deutschland; ²Hals-, Nasen- und Ohrenklinik, Universitätsklinikum Düsseldorf, Deutschland; ³Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Angioödeme werden häufig durch eine erhöhte Plasma-Bradykininkonzentration ausgelöst. Hierbei kann man zwischen einer Bradykininabbaustörung, z. B. durch ACE-Hemmer induziert, und vermehrter Bradykininbildung, wie beim hereditären Angioödem (HAE), unterscheiden. Die