

Hautarzt 2019 · 70:924–925

<https://doi.org/10.1007/s00105-019-04508-y>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019



Hans F. Merk¹ · Johannes Wohlrab^{2,3}

¹ Klinik für Dermatologie und Allergologie, RWTH Aachen University, Aachen, Deutschland

² Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

³ Institut für angewandte Dermatopharmazie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

Aktuelle Entwicklungen in der Dermatopharmakologie

Analysen von Genexpressionen und deren Assoziation mit entzündlichen Hauterkrankungen haben auf molekularer Ebene unterschiedliche, aber auch überlappende pathogenetische Reaktionswege und damit verbunden verschiedene Zielstrukturen aufgezeigt [6, 7]. Diese Erkenntnisse können sich neue Methoden der Pharmakologie zunutze machen, die ein gezieltes „Design“ von Arzneimitteln mit gewünschten Eigenschaften möglich machen und eine gezielte hemmende oder fördernde Wirkung auf ein bestimmtes Target dieser Reaktionswege ermöglicht. Dieses Vorgehen hat zu eindrucksvollen Therapierfolgen z. B. bei Tumorerkrankungen wie dem malignen Melanom oder der Psoriasis geführt, die in speziellen Themenheften dieser Zeitschrift dargestellt wurden und regelmäßig aktualisiert werden.

» Neue Methoden der Pharmakologie ermöglichen ein gezieltes „Design“ von Arzneimitteln

Die Hintergründe einer solchen Pharmakologie bei der Entwicklung biologischer Arzneimittel werden in dieser Ausgabe von J. Wohlrab diskutiert. Eine prinzipielle Schwierigkeit in der Entwicklung dieser „targeted therapy“ sind im Vergleich zu klassischen Medikamenten fehlende oder nur unzureichende tierexperimentelle Daten vor Beginn der Anwendung beim Menschen, da sich Rezeptoren

oder andere Zielstrukturen beim Tier von denen beim Menschen unterscheiden, auch wenn einzelne Zielstrukturen z. B. bei Mäusen humanisiert wurden.

Nachdem die Anwendung einer solchen „targeted therapy“ bei onkologischen Indikationen in vielen Fällen verträglich und wirksam eingesetzt wurde, eröffnete sich die Möglichkeit, derartige Therapien auch bei benignen, insbesondere chronisch entzündlichen Erkrankungen zu entwickeln. So wurden für die Psoriasis zahlreiche Präparate für verschiedene Zielstrukturen etabliert, deren Anwendung inzwischen klinische Routine geworden ist (■ **Tab. 1**). Mit Omalizumab konnte ein wesentlicher Fortschritt in der Therapie der chronischen Urtikaria erzielt werden, der demnächst z. B. mit Ligelizumab eine weitere Ergänzung findet [3]. Diese Entwicklungen haben nun auch die Therapie der atopischen Dermatitis erreicht. Nachdem ein erster Antikörper, der gegen die α (Interleukin)-Untereinheit des dimeren IL-4-Rezeptors gerichtet ist und die Wirkung von IL-4 und IL-13 inhibiert (Dupilumab) zuge-

lassen wurde, laufen gegenwärtig weltweit 754 klinische Studien zur Behandlung der atopischen Dermatitis mit über 70 neuen Substanzen (Stand August 2019, Webside FDA [Food and Drug Administration]) [1, 5]. Gerade bei der atopischen Dermatitis kommt die Möglichkeit der topischen Behandlung von Hauterkrankungen hinzu, zum einen als ergänzende Therapie bei systemischem Einsatz solcher Präparate, zum anderen aber auch die topische Anwendung neuer Therapien. Das gilt besonders für Januskinaseinhibitoren, die deshalb in diesem Heft in einem eigenen Beitrag vorgestellt werden. Inzwischen hat sich gezeigt, dass die über viele Jahrhunderte verwendete Teerbehandlung bei chronischen Entzündungserkrankungen der Haut wie Psoriasis oder atopischer Dermatitis als Zielstruktur den für Pharmakologie und Toxikologie besonders interessanten Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR) hatten, der als Sensor für Umwelteinflüsse auf die Haut durch Chemikalien, UV-Licht und Mikrobiom Einfluss auf epidermale Zelldifferenzierung ein-

Tab. 1 „Targeted therapy“ bei Psoriasis

TNF- α -Antagonisten	IL-17-abhängige Reaktion	(IL-12)/IL-23-abhängige Reaktion
Adalimumab	Secukinumab	Ustekinumab
Etanercept	Ixekizumab	Tildrakizumab
Benepali® (Biogen, Cambridge, MA, USA, Biosimilar Etanercept)	Brodalumab	Guselkumab
Infliximab	Bimekizumab	Risankizumab
Certolizumab		Brazikumab
Golimumab		Mirikizumab

TNF Tumor-Nekrose-Faktor, IL Interleukin

schließlich Hautbarrierebildung nimmt und antientzündliche Reaktionen auslösen kann [2, 4]. Da aufgrund ihrer potenziellen kanzerogenen und kosmetisch beeinträchtigenden Wirkungen Teerprodukte heute kaum noch eingesetzt werden, hat die Suche nach „tar smarts“ unter den vielen AhR-Liganden begonnen, und mit der Substanz Tapinarof liegen erste vielversprechende Ergebnisse bei Psoriasis und atopischer Dermatitis vor, was in einem weiteren Beitrag in diesem Heft zusammengefasst wird.

Schließlich sind toxikologische Bewertungen ein wichtiger Bestandteil in der Beurteilung von Pharmaka und Kosmetika. Grundlagen einer Risikobewertung werden daher in einem Beitrag am Beispiel des Resorcin diskutiert. Dabei gilt die klassische toxikologische Regel, dass nicht der Stoff alleine das Risiko ist, sondern auch dessen Dosierung.

Korrespondenzadresse

Univ. Prof. Dr. Hans F. Merk

Klinik für Dermatologie und Allergologie,
RWTH Aachen University
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Deutschland
hans.merk@post.rwth-aachen.de

Prof. Dr. Johannes Wohlrab

Universitätsklinik und Poliklinik für
Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-
Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle (Saale),
Deutschland
johannes.wohrlab@medizin.uni-halle.de

Interessenkonflikt. J. Wohlrab gibt an, dass er Honorare für Vorträge oder/und Beratungsleistungen bzw. Sponsoring für wissenschaftliche Projekte oder/und klinische Studien von folgenden Firmen erhalten hat, die relevante Präparate vertreiben: AbbVie, Actelion, Allergika, Almirall, Agfa, Aristo, Astellas, BayPharma, Baxalta, Beiersdorf, Biogen, Bombastus, Celgene, Dermapharm, Ei, Evolva, Galderma, Grünenthal, GSK, Hexal, Infectopharm, Janssen-Cilag, Jenapharm, Johnson & Johnson, Klosterfrau, Leo, Lilly, L'Oréal, Mavena, Medac, Mibe, MSD, Novaliq, Novartis, Pfizer, Pohl-Boskamp, Riemser, Sanofi, Skinomics, UCB, Wolff. H.F. Merk gibt an, Honorare für Beratungsleistungen von Johnson & Johnson, Grünenthal und Meda erhalten zu haben.

Literatur

1. Florian P, Flechsenhar KR, Bartnik E, Ding-Pfennigdorff D, Herrmann M, Bryce PJ, Nestle FO (2019) Translational drug discovery and development with the use of tissue-relevant biomarkers: towards more physiological relevance and better prediction of clinical efficacy. *Exp Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/exd.13942>
2. Haarmann-Stemmann T, Esser C, Krutmann J (2015) The janus-faced role of aryl hydrocarbon receptor signaling in the skin: consequences for prevention and treatment of skin disorders. *J Invest Dermatol* 135:2572–2576
3. Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, Metz M, Baker DR, Bauer A, Bernstein JA, Brehler R, Chu CY, Chung WH, Danilycheva I, Grattan C, Hébert J, Katelaris C, Makris M, Meshkova R, Savic S, Sinclair R, Sitz K, Staubach P, Wedi B, Löffler J, Barve A, Kobayashi K, Hua E, Severin T, Janocha R (2019) Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 381:1321–1332
4. McLean WH, Irvine AD (2013) Old king coal—molecular mechanisms underlying an ancient treatment for atopic dermatitis. *J Clin Invest* 123:551–553
5. Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E (2019) Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: the era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol* 28:756–768
6. Neis MM, Peters B, Dreuw A, Wenzel J, Bieber T, Mauch C, Krieg T, Stanzel S, Heinrich PC, Merk HF, Bosio A, Baron JM, Hermanns HM (2006) Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 118:930–937
7. Wenzel J, Peters B, Zahn S, Birth M, Hofmann K, Küsters D, Tomiuk S, Baron JM, Merk HF, Mauch C, Krieg T, Bieber T, Tüting T, Bosio A (2008) Gene expression profiling of lichen planus reflects CXCL9+-mediated inflammation and distinguishes this disease from atopic dermatitis and psoriasis. *J Invest Dermatol* 128:67–78



Dank an die Gutachter*innen

Für die Qualität und Objektivität der Beiträge sind neben den engagierten Autorinnen und Autoren auch die vielen qualifizierten Gutachterinnen und Gutachter maßgeblich, die im Rahmen des Peer-Review-Prozesses die Manuskripte inhaltlich-wissenschaftlich prüfen und Empfehlungen zur konkreten Verbesserung äußern. Allen Gutachterinnen und Gutachtern, die im vergangenen Jahr Manuskripte für diese Zeitschrift begutachtet haben, danken wir herzlich für die konstruktive und gewissenhafte Arbeit.

Die Redaktion

danke!

© treenaabeena / stock.adobe.com