

hautnah 2024 · 23:43–49
<https://doi.org/10.1007/s12326-024-00627-z>
 Angenommen: 23. Januar 2024
 Online publiziert: 1. Februar 2024
 © The Author(s) 2024



Neue Lokal- und Systemtherapien bei Epidermolysis bullosa

Christine Prodingler · Martin Laimer

Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, EB Haus Austria, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich

Zusammenfassung

Epidermolysis bullosa (EB) bezeichnet eine seltene, heterogene Gruppe von Genodermatosen, charakterisiert durch eine gesteigerte Fragilität von Haut und Schleimhaut. Mit zunehmender Aufklärung der molekularen Pathophysiologie haben sich in den letzten Jahren sämtliche lokale und systemische Therapieansätze in klinischen Studien etabliert. Ein bedeutender Meilenstein ist die Zulassung der FDA für die topische Gentherapie Beremagene Geperpavec (B-VEC) zur Behandlung chronischer Wunden bei dystropher EB mit Mutationen im *COL7A1*-Gen. Diese Therapie basiert auf modifizierten HSV-1-Vektoren, um funktionales *COL7A1* in die Hautzellen zu übertragen. In einer Phase-3-Studie zeigten sich etwa drei Viertel der chronischen Wunden nach 3 Monaten komplett verschlossen, im Vergleich zu 20 % in der Placebogruppe. Klinische Studien mit RNA-basierten Therapien, wie medikamentös induzierte PTC-Readthrough und zellbasierten Therapien wie ABCB5+ mesenchymale Stammzellen zeigen Potenzial für weiteren Einsatz. Durch das 2022 speziell für EB zugelassene Filsuvez® Gel (Oleogel S-10, Chiesi, Wien) und das topische Vitamin-D-Analogon Calcipotriol kann die Wundheilung verbessert werden, während TGF- β -Inhibitoren, z. B. Losartan, die EB-assoziierte Fibrose adressieren. Biologika wie Dupilumab, JAK- und mTOR-Inhibitoren erweitern das therapeutische Armamentarium. Immuntherapien gelten aktuell als First-line-Therapie für aggressive EB assoziierte Plattenepithelkarzinome und werden neben Multikinase-Inhibitoren (Rigosertib) in Studien untersucht. Zukünftig könnten auch MikroRNA sowohl in der Frühdiagnostik als auch topisch zur Reduktion der Tumoraggressivität eingesetzt werden. Insgesamt markieren diese Entwicklungen einen bedeutsamen Fortschritt in der therapeutischen Landschaft von EB und vermitteln Hoffnung für Betroffene und Angehörige.

Schlüsselwörter

Epidermolysis bullosa · Genodermatosen · Gentherapie · RNA-Therapie · Kutanes Plattenepithelkarzinom

Epidermolysis bullosa (EB) bezeichnet eine seltene, klinisch und genetisch heterogene Gruppe an Erkrankungen, die durch eine gesteigerte Fragilität der Haut und anderer epithelialisierter Gewebe charakterisiert ist, die zum Auftreten von Blasen, Erosionen und chronischen Wunden nach oft nur minimaler mechanischer Belastung führt [1]. Pathogene Varianten in mindestens 16 Genen wurden bisher als krankheitsursächlich identifiziert, die überwiegend für Strukturproteine der Keratinozyten und Basalmembranzzone kodieren,

wie Keratine, Laminin 332 oder Kollagen 7 (C7). Unter Bezug auf die morphologische Ebene der Spaltbildung lassen sich 4 Hauttypen unterscheiden: EB simplex (EBS, intraepidermale Dehiszenz), junktionale EB (JEB, Spaltbildung in der Lamina lucida), dystrophe EB (DEB, Spaltbildung in der Sublamina densa/oberen Dermis) und Kindler-EB (KEB, variable Ebene der Spaltbildung) [2].

Individuen mit schwerer Krankheitsausprägung (insbesondere JEB, rezessive DEB) leiden unter chronischen Wunden,



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



Abb. 1 ▲ 6-jährige Patientin mit rezessiv dystropher EB durch Mutation im *COL7A1*-Gen mit akuten und chronischen Wunden (> 6 Wochen Dauer), sowie Blasen und Krusten innerhalb großflächig chronisch geschädigter, atropher Hautareale an den unteren Extremitäten (a) und am Rücken (b). Zusätzlich zeigen sich neben Nagelverlust (a) bereits deutliche Anzeichen fibrotischer Verwachsungen der Zehen (Pseudosyndaktylie)

heilungsstörungen, rezidivierenden (mikrobiellen) Infektionen, Fibrosierung/Vernarbung, Anämie, therapierefraktärem Juckreiz sowie einem breiten Spektrum relevanter extrakutaner Manifestationen wie Ösophagusstenosen, Nierenfunktionsstörung und Kardiomyopathie (■ **Abb. 1**). Der kontinuierliche Barrieredefekt an Haut und Schleimhäuten verursacht eine Chronifizierung reaktiver Entzündungskaskaden, die wiederum zu Umbauprozessen im Gewebe führen und so die Entwicklung aggressiver Plattenepithelkarzinome (SCC) begünstigen. Letztere treten häufig bereits im frühen Erwachsenenalter auf und weisen eine besonders ungünstige Prognose auf.

Vor dem Hintergrund einer häufig schweren Krankheitslast sind die aktuellen Behandlungsstandards überwiegend symptomatisch und umfassen vor allem optimiertes Wundmanagement, topische und systemische antimikrobielle bzw. antiinflammatorische Therapien sowie die Palliation von Juckreiz und Schmerzen.

Angesichts der stetig wachsenden Erkenntnisse zur Pathophysiologie von EB haben sich in den letzten Jahren innovative molekulare Therapieansätze entwickelt, die gänzlich neue Behandlungsperspektiven für PatientInnen eröffnen [3].

Gentherapie

Beremagene Geperpavec (B-VEC)

Im Mai 2023 erhielt Krystal Biotech die FDA-Zulassung (USA) für Beremagene Geperpavec (B-VEC, Vyjuvek®) zur topischen Behandlung von Wunden bei DEB-Patienten ≥ 6 Jahren mit Mutationen im *COL7A1*-Gen (kodiert für C7).

Der Wirkmechanismus beruht auf einem modifizierten, nichtreplikativen, epidermotropen HSV-1-Vektor, der mit zwei funktionellen Kopien des *COL7A1*-Gens transduziert wurde. Derart können Keratinozyten und Fibroblasten der Patienten transduziert werden, wobei die korrektive DNA episomal im Zellkern (d. h. ohne Integration in das Wirtsgenom) transkribiert wird. Das Proteinprodukt, C7, aggregiert zu funktionellen Ankerfibrillen, welche die dermoepidermale Verbindung wiederherstellen. Bei Patienten mit rezessiver DEB (RDEB) sind diese Ankerfibrillen in der Regel nicht funktionsfähig oder fehlend, während sie bei Patienten mit dominanter DEB (DDEB) quantitativ reduziert sind. Vorteile dieses HSV-1-Vektors sind neben seines Tropismus für die kutane Zielstruktur die hohe Ladekapazität (*COL7A1*-Gen hat ca. 9 Kilobasenpaare) und schwache Immunogenität, was wiederholte Applikationen ermöglichen sollte [4]. Nachteile sind die nur temporäre Wirkung aufgrund der fehlen-

den Integration ins Wirtsgenom sowie die Unfähigkeit des Vektors zur Penetration intakter Haut. Damit ist eine präventive Applikation nicht möglich, jedoch die wiederholte Anwendung zur Aufrechterhaltung des therapeutischen Effektes notwendig.

Die FDA stützte ihre Zulassung auf Ergebnisse einer randomisierten Phase-3-Studie, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von B-VEC bei 31 DEB-Patienten (mittleres Alter: 16 Jahre), davon 30 mit RDEB, untersuchte [5]. Bei jedem Probanden wurden zwei (hinsichtlich Lokalisation, Morphologie, Größe $< 60 \text{ cm}^2$) vergleichbare Läsionen gepaart und entweder einer wöchentlichen Behandlung mit B-VEC oder Placebo über einen Zeitraum von 26 Wochen zugeführt. Nach Ablauf von 3 bzw. 6 Monaten zeigte sich bei 71 % bzw. 67 % der mit B-VEC behandelten Läsionen eine vollständige und anhaltende Epithelialisierung über zumindest 2 Wochen, im Gegensatz zu 20 % bzw. 22 % in der Placebo-Kohorte ($p < 0,001$; $p = 0,002$). Bei 60 % der Teilnehmer wurden hauptsächlich milde bis moderate Nebenwirkungen festgestellt, lediglich in einem Fall wurde ein kausaler Zusammenhang mit B-VEC (Erythem) vermutet. Bei keinem Studienteilnehmer führten Nebenwirkungen zum Abbruch der Therapie. Daten zur angeschlossenen 112-Wochen-Open-Label-Verlängerungsstudie (NCT04917874) sind noch ausständig.

Durch die topische Formulierung als Gel ergibt sich die Möglichkeit, auch zugängliche Schleimhautbereiche mit B-VEC zu behandeln. So wurde im Rahmen eines „Compassionate Use“ B-VEC zur Therapie einer beidseitig fortgeschrittenen vernarbenden Konjunktivitis bei einem 13-jährigen Jungen mit RDEB eingesetzt. Initial war seine Sehschärfe minimal. Vier bzw. 7 Monate nach operativer Symblepharonlyse und laufender B-VEC-Therapie an der Hornhaut gab es keine Anzeichen eines Symblepharon-Rezidivs, die Hornhaut hatte sich vollständig reepithelialisiert und eine Sehschärfe von 20/100 konnte erreicht werden [6].

Zusammenfassend stellt B-VEC die erste korrektive topische Gentherapie bei DEB dar. Die Handhabung ist einfach und prinzipiell auch außerhalb von spezialisierten Zentren bzw. (zunächst unter Anleitung) auch bei den Betroffenen zu Hause mög-

lich. Der Preis mit 24.250 US-Dollar pro Ampulle bzw. geschätzt 650.500 US-Dollar pro Jahr (durchschnittlich werden etwa 26 Ampullen pro Patient pro Jahr benötigt) ist vergleichbar mit Enzym- oder Proteinersatztherapien für andere seltene Erkrankungen. Die Ergebnisse der Anwendung im klinischen Alltag werden mit Interesse erwartet.

RNA-basierte Therapien

Antisense-Oligonukleotide

Die therapeutische Modifikation von RNA stellt eine vielversprechende Methode dar, um mutierte DNA-Abschnitte auszuschalten bzw. gezielt zu modifizieren. Derzeit werden vor allem 3 strategische Ansätze verfolgt: RNA-Trans-Splicing, Antisense-Oligonukleotide (ASO) und small interfering RNA (siRNA). Von diesen hat bisher nur die ASO-Technologie den Sprung in klinische Testungen bei DEB geschafft [7].

ASOs sind kurze synthetische RNA-Moleküle, die komplementär zu mutierten prä-mRNA-Sequenzen sind und somit die Interaktion mit Splicing-Enzymen manipulieren. Dies führt zum Überspringen bestimmter (mutierter) Exons und resultiert idealerweise in der Bildung verkürzter, jedoch ausreichend funktionaler Proteine. Dieser Ansatz ist technisch besonders für Gene wie *COL7A1* geeignet, die hauptsächlich aus In-frame-Exons und Proteinen mit repetitiven Motiven bestehen, womit das Risiko einer kritischen Leserahmenverschiebung durch die molekulare Manipulation vermindert wird. Präklinische Studien mit dem topischen ASO QR-313 (Wings Therapeutics) gegen Exon 73 des *COL7A1*-Gens, dem größten Exon mit einer hohen Anzahl häufiger pathogener Varianten, belegten die prinzipielle Sicherheit und Effizienz. Allerdings ergaben vorläufige Daten einer 2018 initiierten klinischen Studie eine eher enttäuschend begrenzte Wirksamkeit bezüglich der Verbesserung der Wundheilung bei einer Anwendung über 8 Wochen, was auch zu einer vorzeitigen Beendigung der Studie führte [8]. Ein weiteres AON, PTW-002 (Phoenicis), befindet sich derzeit in einer klinischen Studienphase (NCT05529134).

Hier steht eine Anzeige.





Abb. 2 ▲ 13-jährige Patientin mit junctionaler EB (Mutation im *COL17A1*-Gen). **a** Rezidivierende Blasen und Wunden am Rücken in unterschiedlichen Heilungsstadien, begleitend therapierefraktärer Juckreiz (visuelle Analogskala [VAS] 7). **b** 1,5 Jahre nach Beginn von Dupilumab zeigt sich eine stabile Reduktion des Juckreizes (auf VAS 3) und Besserung der Wundsituation

PTC-Readthrough

Der medikamentös induzierte Premature-Termination-Codon (PTC)-Readthrough ist eine vielversprechende Therapiestrategie zur Behandlung von hereditären Krankheiten, die durch Nonsense-Mutationen verursacht werden. Etwa 80% der Mutationen bei JEB bzw. der dabei alterierten Gene *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2* sowie 15–20% der Mutationen bei RDEB fallen darunter. Eine Klasse der über 50 Substanzen, die PTC-Readthrough-Potenzial besitzen, sind Aminoglykoside wie Gentamicin. Diese Medikamente beeinflussen die Lesegenauigkeit des Decodierungszentrums der Ribosomen und ermöglichen die Einbindung einer alternativen, zufällig verfügbaren Aminosäure, wodurch das Stoppcodon *überlesen*, die Translation fortgesetzt und ein vollständiges Protein gebildet wird. Nach erfolgreichen präklinischen Studien wurde Gentamicin in diversen Verabreichungsformen (topisch, intradermal und systemisch) bei Patienten mit Mutationen in *LAMA3*, *LAMB3*, *COL17A1* (JEB), *COL7A1* (RDEB) und *PLEC1* (EBS) getestet [9, 10].

Gezeigt wurde, dass eine (kurzzeitige) intravenöse Verabreichung von Gentamicin über 2 bzw. 4 Wochen bei JEB [11] sowie die topische oder intradermale An-

wendung (bei JEB und RDEB) [12–15] die Wundheilung unterstützen und zur Reexpression von Laminin 332 bzw. C7 über einen Zeitraum von zumindest 3 Monaten führen kann, ohne dabei Nephrotoxizität oder Ototoxizität zu verursachen. Ein Nachteil der Anwendung von Aminoglykosiden stellt die bislang eher geringe Effizienz des translationalen Readthrough dar, wodurch bei verträglicher Dosierung nur vergleichsweise niedrige Proteinspiegel erreicht werden können.

Höhere Mengen an mRNA-Transkript könnten durch das PTC-Readthrough-Medikament Amlexanox erzielt werden, das ursprünglich zur Behandlung rezidivierender Aphthen zugelassen wurde. Die Wirkung erklärt sich wahrscheinlich durch Hemmung des Nonsense-vermittelten mRNA-Abbaus [16]. Eine klinische Erprobung ist derzeit allerdings noch ausständig.

Ataluren, ein oral bioverfügbares niedermolekulares Arzneimittel, hat bereits in Europa eine Zulassung zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie mit Nonsense-Mutationen erhalten. Klinische Daten bei einem JEB-Patienten mit mutiertem *LAMB3* zeigten, dass eine orale Behandlung mit Ataluren über einen Zeitraum von 24 Monaten zu einer Verringerung der Krankenhausaufenthalte aufgrund von

Komplikationen wie Fieber, Übelkeit, Anämie und Elektrolytstörungen führte. Es wurde auch eine verbesserte Wundheilung beobachtet und nach 10 Therapiemonaten konnte erstmals auch Laminin- β 3-Protein in der Haut nachgewiesen werden [17].

Zu beachten ist, dass nicht alle Nonsense-Mutationen für den Readthrough-Zugang geeignet sind, daher ist eine umfassende Beurteilung der Suszeptibilität pathogener PTC in jedem Patienten für eine personalisierte Behandlung notwendig.

Zellbasierte Therapien

Das Plasmamembran-überbrückende P-Glykoprotein ABCB5 (ATP-Bindungskassette Unterfamilie B Mitglied 5) wurde als Oberflächenmarker zur Identifikation einer spezifischen kutanen Subpopulation von mesenchymalen Stammzellen (MSC) mit besonderen immunmodulatorischen Fähigkeiten entdeckt. Der Abstammung von ABCB5+ MSC aus der Haut, ihre zentrale Rolle im Rahmen der physiologischen Wundheilung und ihre Kapazitäten zur Migration in die Haut sowohl nach lokaler als auch systemischer Verabreichung gaben Anlass, die immunmodulatorischen und regenerativen Eigenschaften dieser Zellen genauer zu erforschen.

Dermale ABCB5+ MSC modulieren die Immunantworten insbesondere durch Interaktionen mit Zellen des angeborenen Immunsystems wie Neutrophilen und Makrophagen sowie mit Zellen des adaptiven Immunsystems (T-Zellen). Beispielsweise haben sie die Fähigkeit, die Polarisation von Makrophagen innerhalb chronischer Wunden von einem proinflammatorischen M1- zu einem proregenerativen M2-Phänotyp zu verändern, was zur Reduktion der Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IL-12 und IL-23 führt [18].

Zudem reduziert diese Zellpopulation IL-1 β -medierte Entzündungsaktivität, die durch persistierenden mechanischen und/oder oxidativen Stress ausgelöst wird und eine zentrale Rolle im inflammatorischen Profil bei EB einnimmt. ABCB5+ MSC stimulieren weiters die Sekretion von C7, was die Reetablierung der Hautintegrität und Regeneration fördert.

Im Rahmen einer Phase-1/2-Studie mit 14 RDEB-Patienten führten drei intravenöse Infusionen von allogenen ABCB5+ MSC zu einer deutlichen Verbesserung der Wundheilungsparameter im Vergleich zu historischen Placebo-Daten. Etwa 75 % der behandelten Wunden blieben für mindestens 7 bis 9,5 Wochen geschlossen (somit durchschnittlich 3 Wochen länger als unbehandelt). Bei Wunden, die innerhalb des 12-wöchigen Beobachtungszeitraums nicht vollständig verheilt waren, reduzierten die MSC-Infusionen signifikant die Wundgröße. Zudem wurde die Bildung neuer Wunden signifikant verlangsamt und neu aufgetretene Wunden heilten schneller [19].

Diese Daten deuten auf einen hautstabilisierenden Effekt der Behandlung mit ABCB5+ MSC hin und unterstützen eine wiederholte und möglichst frühzeitige Gabe von ABCB5+ MSC zur Förderung der Wundheilung bei RDEB, bevor diese in ein chronisches, Gewebeschaden akkumulierendes und regeneratives Potenzial verlierendes Stadium fortschreitet.

Modifizierende Therapien/Pruritus

Dupilumab, ein Biologikum, das gegen die Alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors gerichtet ist und die Signalwege von IL-4 und IL-13 inhibiert, findet Anwendung in der Therapie von Typ-2-entzündungsvermittelten Erkrankungen, einschließlich Asthma und atopischer Dermatitis. In Fallserien wurde auch eine Wirksamkeit bei Genodermatosen wie Netherton-Syndrom, Morbus Hailey-Hailey und Hyper-IgE-Syndrom beobachtet [20].

Insbesondere bei Patienten mit EB pruriginosa, einem DEB-Subtyp, der typischerweise erhöhte Gesamt-IgE-Spiegel im Serum zeigt, konnte eine deutliche Linderung des Pruritus durch Dupilumab festgestellt werden. Begleitend kam es zu einer klinischen Verbesserung mit Reduktion der Blasenbildung. Neben dem supprimierenden Effekt hinsichtlich Th2-Aktivität kann die Blockade der (durch den IL-4-Rezeptor- α vermittelten) Aktivierung sensorischer Neuronen und damit die Unterbrechung des irritativ wirkenden Juck-Kratz-Zyklus die positive Wirksamkeit von Dupilumab erklären [21]. Fallberichte haben auch positive Effekte von Dupilu-

ma bei RDEB, JEB und EBS dokumentiert (Abb. 2; [22, 23]).

Auch Omalizumab (Anti-IgE-Antikörper) kann bei RDEB-Patienten mit erhöhten IgE-Werten den Schweregrad der Erkrankung und die Hautentzündung verbessern und möglicherweise zu erhöhtem C7 in der Haut zu führen [24].

Fallberichte deuten ebenso auf eine potenzielle Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren wie Tofacitinib bei EB hin [25, 26]. In Studien mit Baricitinib und Upadacitinib an 9 DEB-Patienten und 3 EB pruriginosa-Patienten mit refraktärem Pruritus über einen Zeitraum von 32 Wochen zeigten 10 Patienten (70%) nach 4 Wochen eine Reduktion des Pruritus-VAS-Scores um mindestens 3 Punkte (Ausgangswert $7,5 \pm 1,7$). Bei 8 von 10 Patienten (66,7%) wurde auch eine Abnahme der Anzahl neuer Blasen festgestellt. Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf [27]. Obwohl größere klinische Studien keine signifikante Erhöhung des Risikos für nichtmelanozytären Hautkrebs durch JAK-Inhibitoren nachgewiesen haben, wurden mehrere Fälle von aggressiven Plattenepithelkarzinomen, insbesondere in immunsupprimierten Patientenpopulationen, berichtet. Daher ist eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung bei EB erforderlich.

Eine Transkriptom-Repositionsanalyse identifiziert einen mTOR-Inhibitor als potenzielle Therapieoption für EBS. In einer darauffolgenden Pilotstudie mit topischem Sirolimus bei 2 EBS-Patienten bestätigte sich ein Effekt durch symptomatische Besserung und signifikante Reduktion plantarer Keratosen [28].

Modifizierende Therapien/Wundheilung

Das topische Präparat Filsuvez® (Oleogel-S10) erhielt im Juni 2022 die Zulassung als erstes spezifisches EB-Therapeutikum in der EU und UK für die Behandlung oberflächlicher Wunden bei Patienten mit DEB und JEB ab einem Mindestalter von 6 Monaten. Bestandteile von Filsuvez sind ein Birkenrindenextrakt (10%) und Sonnenblumenöl.

Die Phase-3-Studie EASE, eine doppelblinde, randomisierte und placebo-kontrollierte Untersuchung, schloss die bislang größte Anzahl an EB-Patienten ein

($n = 223$). Diese litten unter chronischen Wunden von mindestens 21 Tagen Dauer und einer Größe von bis zu 50 cm^2 . Das Prüfpräparat demonstrierte innerhalb eines 45-tägigen Zeitraums eine signifikant höhere Rate an vollständiger Wundheilung im Vergleich zur Placebo-Gruppe (41,3 % vs. 28,1 %). Diese Therapie zeichnete sich zudem durch eine hohe Verträglichkeit aus. Weiterhin konnte eine klinisch bedeutsame Reduktion des EBDASI-Hautaktivitätsscores sowie eine Minimierung des täglichen Verbandsbedarfs im Vergleich zum Kontrollgel erreicht werden. Diese vorteilhaften Effekte wurden während der nachfolgenden 24-monatigen offenen Verlängerungsphase der EASE-Studie aufrechterhalten.

Die Ergebnisse einer retrospektiven Real-World-Analyse aus Kolumbien, die unter anderem eine Reduzierung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von durchschnittlich 27,3 % zu Beginn auf 10,4 % zur Nachuntersuchung nach 24 Monaten zeigten, unterstützen die Effektivitätsanhalte dieser Therapie bei EB [29].

Modifizierende Therapien/Fibrose

Fortschreitende Fibrose mit Fusion der Finger/Zehen (Pseudosyndaktylie) und Kontrakturen können die körperliche Mobilität insbesondere bei RDEB erheblich beeinträchtigen. Laut aktueller Forschungserkenntnisse wird der Prozess dieser durch repetitive Gewebeschädigung induzierten progressiven Narbenbildung primär durch TGF- β vermittelt. Daher wurde das antifibrotische Potenzial von Substanzen wie dem Antihypertensivum Losartan, das die TGF- β -Signaltransduktion unterdrückt, bei RDEB-Patienten untersucht. Vorangegangene präklinische Studien zeigten positive Auswirkungen von Losartan auf die Narbenbildung und die Pseudosyndaktylie in einem COL7A1-hypomorphen Mausmodell [30]. Eine klinische Studie mit oralem Losartan (0,7 mg/kg) an 7 RDEB-Patienten über einen Zeitraum von 6 Wochen bestätigte eine Verbesserung von sowohl klinischen als auch histologischen Zielparametern [31]. Daten aus der Phase 1/2-REFLECT-Studie bei 29 pädiatrischen RDEB-Patienten mit Losartan über 10 Monate deuten auf eine

positive Sicherheitsbewertung hin, wobei abschließende Ergebnisse insbesondere zur klinischen Effektivität noch ausstehen.

Calcipotriol, ein Analogon von aktivem Vitamin D3, wird seit Jahren erfolgreich in der Behandlung von Psoriasis zur Kontrolle der Hyperproliferation eingesetzt. Guttman-Gruber et al. konnten präklinisch nachweisen, dass Calcipotriol in einer Dosierung von 100 nM (d.h. etwa 100-fach weniger als die Konzentration in der Psoriasis-therapie) die Expression des antimikrobiellen Peptids Cathelicidin steigert und wundheilungsfördernd wirkt [32]. In einer folgenden randomisierten, placebo-kontrollierten klinischen Studie an 6 RDEB-Patienten zeigten mit Calcipotriol behandelte Läsionen im Vergleich zu Placebo signifikant verringerte Wundareale (88 % gegenüber 66 %; $p < 0,05$). Parallel dazu wurde eine signifikante Reduktion des Juckreizes innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach Therapiebeginn beobachtet [33]. Anzumerken ist, dass aktuell handelsüblich verfügbare Calcipotriol-Formulierungen ob relevanter Dosierungsunterschiede zwischen Psoriasis und RDEB nicht für die RDEB-Therapie eingesetzt werden sollten.

Plattenepithelkarzinome

Wie bei non-EB kutanen SCC stellt die Immuntherapie mit Anti-Programmed-Cell-Death-Protein 1 (PD-1)-Antikörpern wie Cemiplimab, Pembrolizumab und Nivolumab (off-label) die Erstlinienbehandlung bei nichtresezierbarer, lokal fortgeschrittener und metastasierter Tumorerkrankung dar [34–36]. Fallberichte zeigen bislang ein variables Ansprechen, was auch auf das spezifische Immunmilieu bei EB bzw. der Zugänglichkeit von Tumorkomplexen angesichts der EB-inhärenten Umbauprozesse im Bindegewebe zurückzuführen sein könnte [36].

Auch Cetuximab, ein monoklonaler Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR), wird (als Zweitlinientherapie) eingesetzt, nicht zuletzt, da EGFR in DEB-assoziierten SCC häufig (aber in variabler Ausprägung) exprimiert wird. Bisher wurde über die Anwendung von Cetuximab bei 7 DEB-Patienten, mit unterschiedlichem Outcome berichtet [37].

Novel Local and Systemic Treatments for Epidermolysis Bullosa

Epidermolysis bullosa (EB) refers to a rare, heterogeneous group of genodermatoses characterized by increased skin and mucosal fragility. Advances in molecular pathophysiology have facilitated the development of various local and systemic therapeutic approaches in recent years, undergoing evaluation in clinical trials. A significant milestone is the US Food and Drug Administration (FDA) approval of topical gene therapy, beremagene geperpavec (B-VEC), for treating chronic wounds in dystrophic EB with *COL7A1* mutations. This therapy utilizes HSV-1 vectors to transfer functional *COL7A1* into skin cells. In a phase 3 study, approximately three-quarters of chronic wounds were completely closed after 3 months, compared to 20% in the placebo group. Clinical trials with RNA-based therapies, such as antisense oligonucleotides, and cell-based therapies like ABCB5+ mesenchymal stem cells, show potential for further application. The 2022 FDA-approved Filsuvez® Gel (Oleogel S-10, Chiesi, Vienna) and topical vitamin D analog calcipotriol promote wound healing, while TGF- β inhibitors like losartan address EB-associated fibrosis. Biologics like dupilumab, JAK, and mTOR inhibitors expand the therapeutic arsenal. Immunotherapies are currently considered first-line treatment for aggressive squamous cell carcinomas and are being studied alongside multikinase inhibitors (rigosertib). In the future, microRNA therapies may be utilized both in early diagnosis and topically to reduce tumor aggressiveness. Overall, these developments represent a significant advancement in the therapeutic landscape of EB, offering hope to affected individuals and their families.

Keywords

Epidermolysis bullosa · Genodermatoses · Gene therapy · RNA therapy · Cutaneous squamous cell carcinoma

Rigosertib (Onconova Therapeutics) hemmt die Aktivität der Polo-ähnlichen Kinase 1 (PLK1), ein Protein, das eine zentrale Rolle bei der Zellteilung spielt und in EB-SCC-Tumorzellen überexprimiert zu sein scheint [38]. Derzeit laufen Phase-1/2-Studien bei RDEB-Patienten mit fortgeschrittenem und therapieresistentem SCC. Diese erhalten entweder eine intravenöse oder orale Verabreichung von Rigosertib. Erste veröffentlichte Daten zeigen bei 2 Patienten mit multiplen SCC bzw. auch nodalem Befall eine klinische Remission ohne Anhalt für Tumorerkrankung über zumindest 52 Wochen. Bei einem weiteren Patienten kam es zu einer signifikanten Größenreduktion einer massiven Tumormasse am Unterschenkel, in Folge jedoch zu einem systemischen Progress der Tumorerkrankung. Eine diese Daten aufgreifende Folgestudie ist derzeit in Vorbereitung.

Illmer et al. identifizierten kürzlich eine bestimmte mikroRNA (miR-200b-3p), deren Grad an verminderter Expression in RDEB-SCC mit der verstärkten epithelial-mesenchymalen Transition von SCC Keratinozyten als zelluläres Transformati-

onssignal korrelierte. Eine experimentelle Aufregulierung verstärkte die Rückentwicklung zu epithelialen Zellcharakteristika hinsichtlich Markerprofil, Morphologie, Migrations- und angiogenetischem Potenzial. Damit eröffnen sich einerseits neue Möglichkeiten einer frühzeitigen Diagnose von Tumortransformationssequenzen in chronischen Wunden und andererseits topische Anwendungsperspektiven bei aggressiven Tumoren zur therapeutischen Modulation der miRNA-Expression [39].

Das umfangreiche Potpourri translationaler Entwicklungen eröffnet hoffnungsfrohe Perspektiven für EB-Patient:innen.

Korrespondenzadresse

Dr. Christine Prodingner
Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, EB Haus Austria, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg
Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Österreich
ch.prodingner@salk.at

Funding. Open access funding provided by Paracel-sus Medical University.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Prodinge und M. Laimer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Has C, Hess M, Anemüller W et al (2023) Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 37:402–410
- Has C, Bauer JW, Bodemer C et al (2020) Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol* 183:614–627
- Welponer T, Prodinge C, Pinon-Hofbauer J et al (2021) Clinical perspectives of gene-targeted therapies for epidermolysis bullosa. *Dermatol Ther* 11:1175–1197
- Gurevich I, Agarwal P, Zhang P et al (2022) In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nat Med* 28:780–788
- Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS et al (2022) Trial of beremagene geperpavec (B-VEC) for dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med* 387:2211–2219
- (2023) Topical gene therapy restores vision in ocular dystrophic epidermolysis bullosa. *Am J Med Genet A* 191:2669–2670
- Lauffer MC, van Roon-Mom W, Aartsma-Rus A (2024) Possibilities and limitations of antisense oligonucleotide therapies for the treatment of monogenic disorders. *Commun Med (London)* 4(1):6
- Marinkovich M, Sridhar K, Karkala V et al (2020) 306 Topical QR-313, an antisense oligonucleotide, in the treatment of dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 140:537
- Lincoln V, Cogan J, Hou Y et al (2018) Gentamicin induces LAMB3 nonsense mutation readthrough and restores functional laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115:E6536–e6545
- Martínez-Santamaría L, Maseda R, de Arriba MDC et al (2022) Evaluation of systemic gentamicin as translational readthrough therapy for a patient with epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy owing to PLEC1 pathogenic nonsense variants. *JAMA Dermatol* 158:439–443
- Mosallaei D, Hao M, Antaya RJ et al (2022) Molecular and clinical outcomes after intravenous gentamicin treatment for patients with junctional epidermolysis bullosa caused by nonsense variants. *JAMA Dermatol* 158:366–374
- Woodley DT, Cogan J, Hou Y et al (2017) Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *J Clin Invest* 127:3028–3038
- Kwong A, Cogan J, Hou Y et al (2020) Gentamicin induces laminin 332 and improves wound healing in junctional epidermolysis bullosa patients with nonsense mutations. *Mol Ther* 28:1327–1338
- Li Y, Shen J, Liang J et al (2020) Gentamicin induces COL17A1 nonsense mutation readthrough in junctional epidermolysis bullosa. *J Dermatol* 47:e82–e83
- Hung JH, Hou PC, Huang FC et al (2021) Topical gentamicin ointment induces LAMB3 nonsense mutation readthrough and improves corneal erosions in a patient with junctional epidermolysis bullosa. *Clin Exp Ophthalmol* 49:309–312
- Atanasova VS, Jiang Q, Prisco M et al (2017) Amlexanox enhances premature termination codon read-through in COL7A1 and expression of full length type VII collagen: potential therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 137:1842–1849
- Orlowski GM, Amano SU, Flanagan KE et al (2023) Treatment with ataluren for wound healing and health complications in a patient with junctional epidermolysis bullosa. *JAMA Dermatol* 159:1145–1147
- Niebergall-Roth E, Frank NY, Ganss C et al (2022) Skin-derived ABCB5(+) mesenchymal stem cells for high-medical-need inflammatory diseases: from discovery to entering clinical routine. *Int J Mol Sci* 24:
- Dieter K, Niebergall-Roth E, Daniele C et al (2023) ABCB5(+) mesenchymal stromal cells facilitate complete and durable wound closure in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Cytherapy* 25:782–788
- Wu PC, Dai YX, Li CL et al (2023) Dupilumab zur Behandlung von Genodermatosen: Eine systematische Übersicht. *J Dtsch Dermatol Ges* 21:7–18
- Shao L, Zhong DQ, Liu YM et al (2023) Dupilumab as a novel therapy for epidermolysis bullosa pruriginosa. *Int J Dermatol* 62:e542–e545
- Zhang L, Wang S, Chen Q et al (2023) A case of junctional epidermolysis bullosa intermediate with collagen XVII deficiency treated with dupilumab. *J Dermatolog Treat* 34:2253943
- Sun X, Zhang J, Yang Q et al (2023) Treatment of epidermolysis bullosa simplex with dupilumab. *J Dermatol*
- Chen F, Guo Y, Zhou K et al (2022) The clinical efficacy and safety of anti-IgE therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Genet* 101:110–115
- Chen KJ, Fang S, Ye Q et al (2022) Successful use of tofacitinib in epidermolysis bullosa pruriginosa. *Clin Exp Dermatol* 47:598–600
- Zhou X, Geng J, Wang M et al (2023) Novel compound heterozygous mutations of the COL7A1 gene in a Chinese patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa and digestive symptoms successfully treated with tofacitinib. *J Dermatol*
- Kwon JJ, Kim SE, Kim SC et al (2023) Efficacy of oral JAK 1 or JAK 1/2 inhibitor for treating refractory pruritus in dystrophic epidermolysis bullosa: a retrospective case series. *J Dermatol*
- Lee GH, Lekwuttikarn R, Tafoya E et al (2022) Transcriptomic repositioning analysis identifies mTOR inhibitor as potential therapy for epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol* 142:382–389
- Torres Pradilla M, Álvarez E, Novoa M et al (2024) Oleogel-S10 in dystrophic epidermolysis bullosa: a case series evaluating the impact on wound burden over two years. *Adv Ther*
- Nyström A, Thriene K, Mittapalli V et al (2015) Losartan ameliorates dystrophic epidermolysis bullosa and uncovers new disease mechanisms. *EMBO Mol Med* 7:1211–1228
- Pourani MR, Vahidnezhad H, Mansouri Petal (2022) Losartan treatment improves recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a case series. *Dermatol Ther* 35:e15515
- Guttmann-Gruber C, Tockner B, Scharler C et al (2018) Low-dose calcipotriol can elicit wound closure, anti-microbial, and anti-neoplastic effects in epidermolysis bullosa keratinocytes. *Sci Rep* 8:13430
- Guttmann-Gruber C, Piñón Hofbauer J, Tockner B et al (2021) Impact of low-dose calcipotriol ointment on wound healing, pruritus and pain in patients with dystrophic epidermolysis bullosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Orphanet J Rare Dis* 16:473
- Piccerillo A, El Hachem M, De Vito R et al (2020) Pembrolizumab for treatment of a patient with multiple cutaneous squamous cell carcinomas and recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *JAMA Dermatol* 156:708–710
- Reimer A, Lu S, He Y et al (2020) Combined anti-inflammatory and low-dose antiproliferative therapy for squamous cell carcinomas in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34:e1–e3
- Trefzer L, Hess ME, Scholten L et al (2023) Variable outcome of immunotherapy in advanced multiple cutaneous squamous cell carcinomas in two patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Acta Derm Venereol* 103:adv4870
- Diociaiuti A, Steinke H, Nyström A et al (2019) EGFR inhibition for metastasized cutaneous squamous cell carcinoma in dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 14:278
- Atanasova VS, Pourreyron C, Farshchian M et al (2019) Identification of rigosertib for the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa-associated squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 25:3384–3391
- Illmer J, Zauner R, Piñón Hofbauer J et al (2023) MicroRNA-200b-mediated reversion of a spectrum of epithelial-to-mesenchymal transition states in recessive dystrophic epidermolysis bullosa squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol* 190:80–93

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.