

Ektodermale Dysplasie: erstmals kurative pränatale Behandlung gelungen

Als „bahnbrechend“ bezeichnete Prof. Jorge Frank, Göttingen, den ersten kurativen Therapieansatz für eine Erkrankung der ektodermalen Dysplasien. Bei diesen heterogenen Erkrankungen kommt es zu Fehlentwicklungen an mindestens zwei der ektodermalen Organe oder Organanteile. Die häufigste Form ist die X-chromosomale hypohidrotische ektodermale Dysplasie. Patienten weisen dünnes, schütteres Haar und Haarverlust, Hypo- oder Anodontie sowie gestörte Anlagen von Talg- und Schweißdrüsen auf. Durch insuffiziente Thermoregulation kann es zu einer lebensbedrohlichen Hyperthermie kommen. Zudem sind die Erkrankten sehr anfällig für rezurrenente Atemwegsinfektionen und Konjunktividen.

Der X-chromosomale hypohidrotischen ektodermalen Dysplasie liegt eine Mutation in dem Gen zugrunde, das für das Signalmolekül Ectodysplaslin A1 (EDA1) kodiert. Hierdurch ist die Bindung an den spezifischen Rezeptor EDAR unzureichend. In der Folge werden Schweißdrüsen, Haare und Zähne nicht oder abnorm angelegt.

Im Mausmodell konnte bereits früher durch Injektion eines rekombinanten EDA1-Proteins, das aus der Rezeptorbindungsdomäne von EDA1 und dem Fc-Fragment des Immunglobulins G1 zusammengesetzt ist, in das Fruchtwasser trächtiger Mäuse eine vollständige Phänotypreversion der murinen X-chromosomalen hypohidrotischen ektodermalen Dysplasie erzielt werden [Hermes K et al. *J Invest Dermatol.* 2014; 134: 2985-7]. Das Ersatzprotein bindet an den Rezeptor EDAR und setzt so die Anlage der ektodermalen Strukturen in Gang, erläuterte Frank.

Auf Wunsch einer Mutter, die bereits einen Sohn mit X-chromosomaler hypohidrotischer ektodermaler Dysplasie hatte und die nun mit erkrankten Zwillingen schwanger war, wurde erstmals und unter hohen ethischen Auflagen ein individueller Heilversuch mit einem rekombinanten humanen EDA1-Ersatzprotein beim Menschen vorgenommen [Schneider H et al. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1604-10]. Hierzu erfolgten intraamniotische Injektionen in der 26. und der 31. Schwangerschaftswoche. Bei

einer weiteren schwangeren Frau mit einem ebenfalls betroffenen Fötus wurde die Behandlung einmalig in der 26. Gestationswoche durchgeführt. Bei allen drei pränatal behandelten Kindern kam es zur Ausbildung von Schweißdrüsen und Zahnanlagen. Zwar erfolgte die Behandlung in Hinblick auf die Ausbildung von Haaren zu spät, aber dieser Zeitpunkt wurde aus ethischen Gesichtspunkten bewusst gewählt, da die Kinder bei einem eventuellen Zwischenfall schon entwicklungsfähig gewesen wären.

Diese wichtige Publikation zeige nicht nur die erfolgreiche Phänotypreversion einer bisher unheilbaren genetisch bedingten Erkrankung aus der Gruppe der ektodermalen Dysplasien auf. Die intraamniotische Einschleusung des rekombinanten EDA1-Proteins in den fetalen Blutkreislauf über die Fc-Komponente humaner Antikörper habe außerdem Modellcharakter: Dieser Therapieansatz könnte eine neue Ära der pränatalen kurativen Enzymsubstitutionstherapie einläuten, hob Frank hervor. Die intrauterine Therapie mit rekombinantem EDA1 soll jetzt in einer größeren klinischen Studie evaluiert werden.

Angelika Bauer-Delto

Frank J. Genodermatosen

Nichtadhärenz auch bei Biologika

Warum Patienten Therapieempfehlungen ihres Arztes nicht umsetzen, kann viele Gründe haben. Eine Nichtadhärenz („non-adherence“) kann beabsichtigt sein. Dabei entscheidet sich der Patient, beispielsweise die Dosierung zu ändern oder ein Medikament gar nicht erst einzunehmen, weil er es für unnötig hält oder weil er Nebenwirkungen fürchtet. Vergesslichkeit kann zu einer unbeabsichtigten Nichtadhärenz führen.

Wie eine aktuelle Studie aus Großbritannien ergab [Thorneloe RJ Et al. *J Invest Dermatol.* 2018; 138: 785-94], ist die Nichtadhärenz im Management der Psoriasis größer als Ärzte in der Regel annehmen, berichtete Prof. Ulrich Mrowietz, Kiel. In den Untersuchungen wurden die mittels standardisierter Fragebö-

gen erhobenen Angaben von 617 Patienten ausgewertet, die sich systemische Medikamente zur Behandlung einer Psoriasis selbst verabreichen sollten. Bei fast einem Viertel (22,4%) wurde nicht adhärenthes Verhalten nachgewiesen, wobei die Nichtadhärenz bei 12% beabsichtigt und bei 10,9% unbeabsichtigt war. Bei konventionellen Systemtherapeutika lag die Nichtadhärenz mit 29,2% signifikant höher, wobei Ciclosporin mit 45,8% Spitzenreiter war. Doch auch unter einer Therapie mit Biologika zeigten immerhin 16,4% eine Nichtadhärenz, und zwar 25,7% bei Etanercept und 13,7% bei Adalimumab.

Über 20% der Patienten sahen bei sich einen hohen Behandlungsbedarf, hatten aber gleichzeitig große Vorbe-

halte gegenüber Psoriasismedikamenten und Arzneimitteln im Allgemeinen. Bedenken bezüglich der Therapie waren mit beabsichtigter Nichtadhärenz assoziiert. Ein Faktor für unbeabsichtigte Nichtadhärenz waren fehlende feste Gewohnheiten bei der Anwendung der Medikamente. Auch die Therapiedauer oder Resignation angesichts der chronischen Erkrankung beeinträchtigen die Adhärenz.

Eine verbesserte Kommunikation und vermehrte Aufklärung könnten die Adhärenz fördern, so Mrowietz. Um die Adhärenz zu gewährleisten, könnten solche Biologika sinnvoll sein, die nicht vom Patienten selbst, sondern in größeren Behandlungsintervallen von acht oder zwölf Wochen in der Klinik oder Praxis verabreicht werden.

Angelika Bauer-Delto

Mrowietz U. Management der Psoriasis