

# Dermatologie im Wandel

Die Forschungen zum schwarzen Hautkrebs und zur Schuppenflechte zeigen: Die Dermatologie hat sich in den vergangenen Jahrzehnten vom deskriptiven Fach zur innovativen Modelldisziplin entwickelt und verzeichnet große Heilungschancen. Doch die sozio-ökonomischen Folgen der Therapien sind enorm.

VON KILIAN EYERICH



Das Welbeck Riding House, Teil des Tunnelsystems von Titchfield. Sein Erbauer, William Cavendish-Scott-Bentinck (r.), litt unter einer stigmatisierenden chronischen Hautkrankheit, wohl Schuppenflechte.

BEEINDRUCKEND SIND SIE, die Tunnel-systeme unterhalb von Titchfield in der englischen Grafschaft Nottinghamshire. Kilometerweit erstrecken sie sich im Untergrund, bieten genug Raum auch für große Pferdekutschen. Fasziniert wandert man durch ein großartiges Stück Technik, das Architekturhistoriker als epochales Meisterwerk des 19. Jahrhunderts feiern. Unwillkürlich stellt man sich allerdings die Frage: Warum – und wie konnte ein solches Werk gelingen? Die Antwort lautet: motiviert durch ein Monster. Der Marquess von Titchfield (William Cavendish-Scott-Bentinck, 1800–1879) wird von seinen Zeitgenossen als garstiger



Mensch beschrieben, der im eigenen Leben keine Freude verspürte und seine wenigen sozialen Kontakte dazu nutzte, den Mitmenschen auch ihr Leben zur Hölle zu machen. Dabei vermied er jegliche Interaktion mit anderen Menschen, so gut er konnte: Hatte er einen Wunsch, schrieb er einen Zettel, verließ den Raum und deutete einem Diener durch Klingeln an, dass er nun den Zettel lesen könne. Dieser Wunsch, niemandem zu begegnen, war so stark, dass der Marquess von Titchfield auch das gigantische unterirdische Tunnelsystem bauen ließ.

Was aber trieb diesen Mann an? Experten sind sich heute weitgehend einig: Er litt unter einer stigmatisierenden, chronischen Hautkrankheit – mit größter Wahrscheinlichkeit unter Psoriasis (Schuppenflechte). Das Tunnelsystem zeigt, was eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung wie die Psoriasis aus einem Menschen machen kann, der keine Chance auf Heilung hatte, sich aber aufgrund seiner Herkunft den Reaktionen der Mitmenschen praktisch vollständig entziehen konnte. Hätte er heute gelebt, wäre er womöglich als gnädiger, dankbarer und einfühlsamer Herrscher in die Geschichte eingegangen. Aber dazu später mehr.

**Quantensprünge in der dermatologischen Therapie**

Fand bereits mit der Entdeckung von Antibiotika eine erste therapeutische Revolution infektiöser (Haut)Erkrankungen statt, so kam es in den letzten beiden Dekaden zu gleich zwei weiteren Quantensprüngen in der dermatologischen Therapie: im Feld der Onkologie und dem der häufigen, komplexen entzündlichen Hauterkrankungen wie Psoriasis oder atopisches Ekzem („Neurodermitis“). Diese beiden Erfolgsgeschichten illustrieren den schnellen Aufstieg der Dermatologie vom rein deskriptiven Fach mit bescheidenen therapeutischen Möglichkeiten hin zu einer der innovativsten Disziplinen in der Medizin – und sie adressieren zugleich die aktuell wichtigsten Fragen der modernen Medizin.

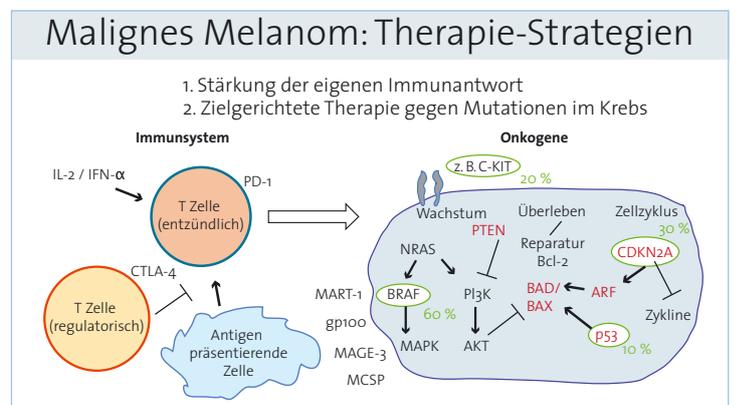
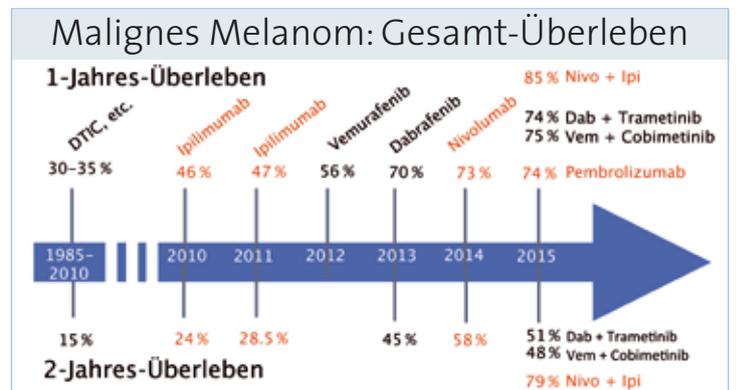
**Forschungen zum schwarzen Hautkrebs: Sinnbild für medizinischen Fortschritt**

Das maligne Melanom, der schwarze Hautkrebs, mag hier als erstes Beispiel dienen. Ausgehend von den Zellen, die das Pigment unserer Haut bilden, den Melanozyten, entstehen zumeist schwarze Flecken auf der Haut, aber auch auf Schleimhäuten. Dringen diese veränderten Melanozyten nicht tief in die Haut

ein, so ist eine Operation in vielen Fällen gleichbedeutend mit Heilung. Finden die Krebszellen aber Anschluss an Lymphbahnen oder Blutgefäße, ändert sich der Befund dramatisch. Bis 2011 hatten Patienten und Ärzte kein Mittel in der Hand, die Lebenszeit von Patienten mit derart fortgeschrittenem Melanom zu verlängern. Ob Strahlentherapie, Operation oder Chemotherapie – die Patienten hatten im Durchschnitt noch ein gutes halbes Jahr zu leben.

Anfang der 2000er Jahre wurden dann erste wissenschaftliche Arbeiten darüber veröffentlicht, an welchen Stellen die Erbinformation der Krebszellen verändert ist. Möglich wurde diese

**Malignes Melanom: Überlebenschancen (rot: Immuntherapien, schwarz: zielgerichtete Therapien) und Therapie-Strategien.**



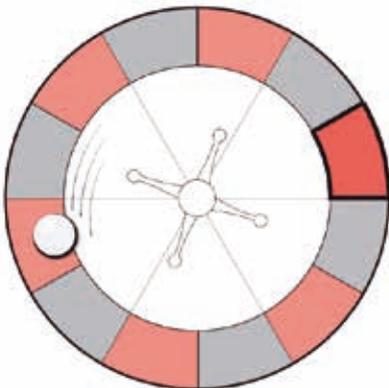
Erkenntnis durch deutlich verbesserte und günstigere Techniken, das Genom – also die gesamte Erbinformation eines Menschen – zu bestimmen. So gelang es, ein präzises Bild der Entstehung maligner Melanome zu zeichnen. In den Krebszellen finden sich Tausende Mutationen, die weit überwiegend durch UV-Licht induziert sind. Von größter Wichtigkeit ist aber, dass nur sehr wenige Mutationen dafür verantwortlich sind, dass das Melanom gefährlich wird: solche nämlich, die bedeuten, dass sich die Krebszellen

## Erfolgschancen der Immuntherapie

### Die Belastung durch Mutationen korreliert mit der Reaktion der Melanomen auf die Immuntherapie

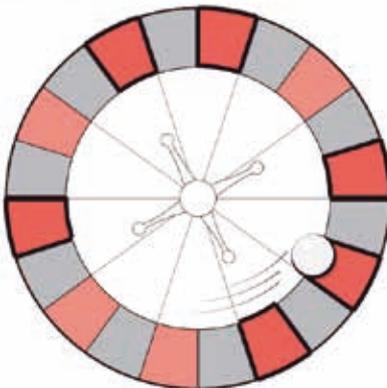
#### Nonresponders

Krebspatienten mit weniger Mutationen haben geringere Chancen, auf die Therapie anzusprechen.



#### Responders

Krebspatienten mit mehr Mutationen haben höhere Chancen, auf die Therapie anzusprechen.



### Immuntherapie: Wer spricht darauf an?

unkontrolliert teilen, nicht mehr auf Signale aus der Umwelt hören und die Tendenz entwickeln, sich in den Körper abzusiedeln. Diese wenigen Mutationen werden Treibermutationen („driver mutations“) genannt – sie kommen bei vielen Melanomen vor.

Ein zweiter, parallel entstandener Arm der Forschung beruht auf einer klinischen Beobachtung: So kommt es vor, dass maligne Melanome teilweise verschwinden. Diese sogenannten Regressionszeichen sind Ausdruck einer aktiven Immunantwort gegen das Melanom. Unser Körper wehrt sich also gegen den Krebs – unterliegt allerdings am Ende in aller Regel. Diese Beobachtung motivierte Forscher schon frühzeitig, sich darum zu bemühen, die Immunantwort gegen den Tumor zu verstärken. Sie versuchten, im Reagenzglas Oberflächenmoleküle von Krebszellen (Antigene) auf sogenannte Antigen-präsentierende Immunzellen zu laden und diese den Patienten wieder zuzuführen, um ihr Immunsystem für die Krebszellen zu sensibilisieren. Frühe Studien scheiterten jedoch – wohl daran, dass die Antigene schlecht gewählt waren. Dennoch gelang rein zufällig in einer dieser Studien ein Durchbruch, der die Krebstherapie revolutionieren sollte.

Die genannte Studie kombinierte die Sensibilisierungsstrategie (auch Tumor-Vakzinierung genannt) mit einem Antikörper gegen ein Molekül, von dem man weiß, dass es hemmend auf das Immunsystem wirkt, das sogenannte CTLA-4. Durch die Blockade von CTLA-4, so die Theorie, werde die Immunantwort insge-

samt aggressiver und damit die Reaktion gegen das Krebsmolekül verstärkt. Völlig unerwartet zeigte sich allerdings, dass allein die Blockade von CTLA-4 dazu führte, dass einige Patienten ihre Melanome erfolgreich bekämpften – unabhängig davon, ob ein Krebs-Antigen zugegeben wurde oder nicht. Zwischenzeitlich sind viele Moleküle beschrieben, die das Immunsystem im Kampf gegen den Krebs hemmen. Alle sind potentielle Zielstrukturen für neue Therapien – eines mit Namen PD-1 wird im klinischen Alltag bereits mit sehr guter Wirksamkeit blockiert.

Die Strategie, das Immunsystem zu stimulieren, um Tumore abzuwehren, nennt man Immuntherapie. Da das Immunsystem

nicht spezifisch auf den Tumor trainiert wird, können allerdings die Nebenwirkungen erheblich sein: Oft kommt es zu Autoimmunphänomenen, bei denen das Immunsystem gegen den eigenen Körper reagiert. Zudem sprechen bislang nicht alle Patienten auf diese Therapie an, weil das Immunsystem den Tumor möglicherweise gar nicht erkannt hat.

Auch die zuvor genannten Durchbrüche in der Beschreibung der für die Tumorentstehung wesentlichen Mutationen führten fast zeitgleich vor gut fünf Jahren zu enormen Erfolgen. Es gelang, ein therapeutisches Molekül herzustellen, das die häufigste Treibermutation in einem für das Melanom wichtigen Signalweg, dem sogenannten BRAF, verhindert. Dieses kleine Molekül erkennt hochspezifisch nur das mutierte BRAF und führt dazu, dass die Zellen mit der Mutation zugrundegehen. Mittlerweile gelang es, mehr oder weniger spezifische Moleküle gegen mehrere wichtige Signalwege des Melanoms zu entwickeln. Diese Entwicklung führte zu teilweise dramatischen Erfolgsgeschichten, bei denen dem Tod geweihte Patienten innerhalb weniger Tage in gutem Allgemeinzustand die Intensivstation verlassen konnten. Diese Therapie wird zielgerichtete Therapie (*target therapy*) genannt.

Das Prinzip der zielgerichteten Therapie hat allerdings zwei wesentliche Einschränkungen: Zum einen muss jeder Tumor daraufhin unter-

sucht werden, ob er die Ziel-Mutation aufweist oder nicht. Tatsächlich wird jedes maligne Melanom, das in Deutschland operiert wird, heute molekularbiologisch auf die häufigste Mutation im BRAF untersucht. Zum anderen ist der Erfolg leider nicht von Dauer. Nach einem bestimmten Zeitraum, in der Regel ein knappes Jahr, findet der Tumor Wege, die Mutationshemmung zu umgehen und kommt mit aller Macht zurück. Durch die Kombination verschiedener zielgerichteter Therapien lässt sich der Zeitpunkt der Resistenzentwicklung des Melanoms immer weiter zugunsten des Patienten verschieben – eine Entwicklung, die Optimisten an HIV denken lässt: Das AIDS auslösende Virus kann bis heute nicht besiegt, allerdings durch Kombinationstherapien so weit in Schach gehalten werden, dass in Industrienationen kaum noch Patienten an HIV sterben.

Die beiden Prinzipien Immuntherapie und zielgerichtete Therapie haben ohne Frage die Onkologie grundlegend verändert. Diese an sich positive Veränderung bringt aber auch neue, teilweise ungelöste Probleme mit sich. So titelte die „ZEIT“ Anfang des Jahres: „Der Preis der Hoffnung“. Dieser Titel spielt auf die enormen sozio-ökonomischen Folgen an. Alle beschriebenen Krebstherapien kosten einen hohen fünfstelligen Betrag pro Jahr und Patient. Für das maligne Melanom kann sich eine wohlhabende Gesellschaft wie Deutschland das leisten. Was aber, wenn die Immuntherapien,

wie anzunehmen, auch für die häufigsten Tumoren wie beispielsweise das Lungenkarzinom zugelassen werden?

Umso drängender ist die zweite Frage: Wie kann man herausfinden, welche Patienten auf welche Therapien ansprechen? Im Fall der Immuntherapie ist diese Frage immer noch weitgehend ungeklärt. Die letzten Theorien stimulieren zu philosophischen Grundsatzüberlegungen. Unser Immunsystem muss den Tumor, in erster Linie die Mutationen im Tumor, bereits erkannt haben, damit die Therapie wirken kann. Es liegt also nicht in der Hand des Mediziners, sondern ist bereits vor Therapieeinleitung festgelegt, ob ein Patient die Chance auf Heilung hat. Im Falle des gerade beschriebenen Lungenkarzinoms wird diese Überlegung auf die Spitze getrieben. Die Gruppe von Patienten mit einer sehr niedrigen Mutationslast, die eben tendenziell nicht auf die neuen Therapien anspricht, ist diejenige, die durch ihren Lebenswandel nichts zu ihrem Leiden beigetragen hat. Die andere, im Zweifel besser ansprechende Gruppe von Patienten mit einer hohen Mutationslast – das sind die Raucher.

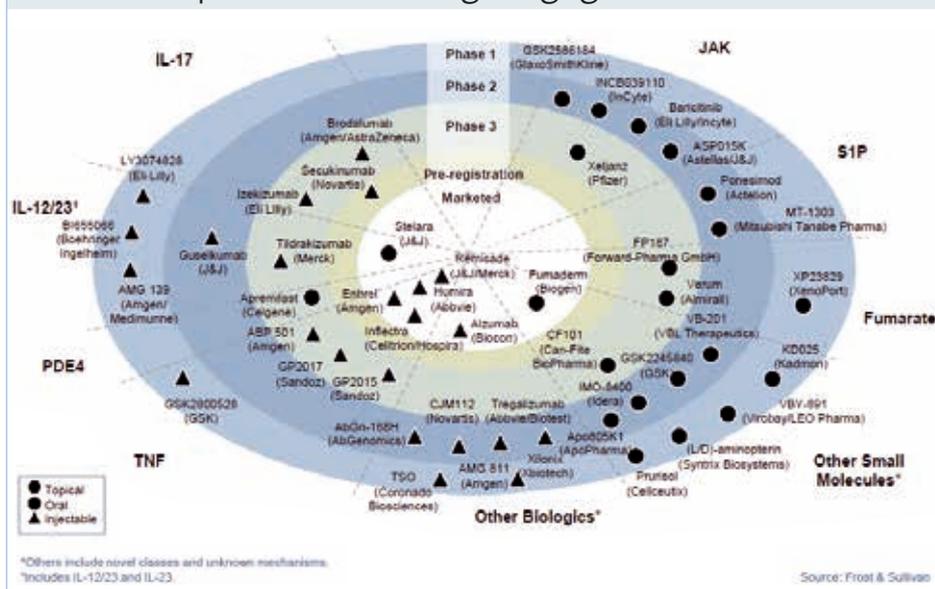
Die wissenschaftliche Gemeinschaft im Feld der (Dermato-)Onkologie verwendet deshalb aktuell alle Energien auf die Beantwortung der Frage: Welche Therapie, welche Kombination aus Therapien ist zu welchem Zeitpunkt optimal für den einzelnen Patienten?

**Welche Therapie ist die Beste für den einzelnen Patienten? Zugelassene und gerade in der Entwicklung befindliche Therapien sowie die Kosten pro Tag in Deutschland (für eine Person mit 75 kg Körpergewicht).**

## Psoriasis-Therapien heute und morgen – und was sie kosten

Zugelassene Therapien [Tagestherapiekosten/Patient]	Ausschnitt aus der Psoriasis-Therapie-Entwicklung
Althergebrachte Therapien (weniger effektiv, mehr Nebenwirkungen):	Secukinumab, Ixekizumab [both anti IL-17]
Methotrexat [4 €]	Brodalumab [IL-17 receptor antagonist]
Cyclosporin [5 €]	Apremilast [PDE4 inhibitor]
Fumarsäure [9 €]	Tofacitinib, ASPo15K, Baricitinib [all JAK inhibitors]
Resnoide [1 €]	Tildrakizumab, Guselkumab [both anti-IL12p19] Remsima, Inflectra [both Infliximab biosimilars]
Biologica (spezifische Wirkweise, besser wirksam):	HD203 [Etanercept biosimilar]
Etanercept (TNF-a receptor antagonist) [65 €]	BT-o61 [anti-CD4]
Adalimumab (anti-TNF-a) [70 €]	AEB071 [proteinkinase C inhibitor]
Infliximab (anti-TNF-a) [90 €]	Ponesimod [S1P1 receptor antagonist]
Ustekinumab (anti-IL-12p40) [60 €]	BMS-582949 [p38 antagonist]
Secukinumab (anti-IL-17) [80 €]	SRT2104 [Sirtuin activator] VB-201 [oxidised phospholipid]

## Therapeutische Strategien gegen die Psoriasis



Cortison, Teerpräparaten, Zinkleimverbänden oder UV-Licht. Breit wirksame Immun-modulierende Therapien wie Fumarsäure oder Methotrexat brachten bei schweren Formen der Schuppenflechte nur selten Erfolg.

Auch hier kam der Wissenschaft der Zufall zu Hilfe: Ein Antikörper gegen einen wichtigen Botenstoff des Immunsystems, Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-a), wurde im Rahmen einer klinischen Studie auch an einem Patienten getestet, der zufällig unter Psoriasis litt. Diese heilte komplett ab, und die Grundlage für größere Studien war gelegt. Wegen des großen Interesses der pharmazeutischen Industrie erlangte die Psoriasis als Vorreiter-Erkrankung in der Dermatologie im Folgenden besondere Aufmerksamkeit.

### Psoriasis: von der Beschreibung zur molekularen Therapie

Genau diese sogenannte „individualisierte Medizin“ spielt heute auch die wesentliche Rolle bei der zweiten Beispiel-Erkrankung, Psoriasis. Der Beginn der revolutionären Entwicklungen um diese sehr häufige chronisch-entzündliche Hauterkrankung liegt etwa 20 Jahre zurück.

Damals lagen die Patienten teilweise monatelang auf den Stationen der dermatologischen Abteilungen. Sie wurden durch präzise Beschreibung einer der vielen von den Meistern des Fachs definierten Subformen der Psoriasis zugeordnet. Beispielhaft mag die Einteilung einer Form der Psoriasis gelten, die sich durch Pusteln an der Haut zeigt. Diese wurde (und wird noch heute) unterteilt in 1. Psoriasis pustulosa generalisata, Typ Zumbusch (am ganzen Körper), 2. Psoriasis pustulosa palmoplantaris, Typ Barber-Königsbeck (an Handflächen und Fußsohlen) und 3. Acrodermatitis continua suppurativa, Typ Hallopeau. Die Pathogenese aller klinischen Subtypen der Psoriasis unterscheidet sich jedoch minimal: Im Falle der pustulösen Psoriasis werden mehr Immunzellen vom Typ neutrophile Granulozyten in die Haut gelockt, die dann zerfallen und Eiterpustel bilden, als bei anderen Formen der Psoriasis, bei der die Granulozyten in der Haut mit bloßem Auge nicht zu sehen sind.

Ohne dieses Wissen war die Therapie der Psoriasis noch vor 20 Jahren stark eingeschränkt – äußere Therapie, dem Klischee folgend, mit

Die Pathogenese wurde und wird – auch dank der aktuellen wissenschaftlichen Methoden – immer besser verstanden, neue therapeutische Zielstrukturen werden identifiziert und Therapien dagegen entwickelt, Therapieziele definiert, die den objektivierbaren Hautzustand und die Lebensqualität der Patienten erfassen sowie Selbsthilfegruppen gegründet. 2014 schließlich verabschiedete die Weltgesundheitsorganisation (WHO) sogar eine Erklärung, die die Psoriasis als schwere Erkrankung klassifiziert und weitere Forschung anmahnt.

Heute können wir aus einer Vielzahl von therapeutischen Möglichkeiten wählen, die einen schwer von Psoriasis betroffenen Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 Prozent fast komplett erscheinungsfrei werden lassen. Die Frage, die bleibt, ist auch hier die nach der sozio-ökonomischen Bedeutung und der individualisierten Medizin – und dennoch: Das Leben als Psoriasis-Patient ist heute nicht mehr vergleichbar mit dem vor einigen Jahrzehnten. Welche Persönlichkeit hätte wohl der Marquess von Titchfield entwickelt, wenn er mit einer subkutanen Spritze im Quartal erscheinungsfrei gewesen wäre? Andererseits könnten wir dann heute wohl nicht die beeindruckenden Tunnelsysteme bewundern, die er schaffen ließ.

### DER AUTOR

**Prof. Dr. Kilian Eyerich** forscht auf dem Gebiet der Immunologie entzündlicher Hauterkrankungen wie der Psoriasis (Schuppenflechte) und dem atopischen Ekzem (Neurodermitis). Er hat seit 2013 eine Heisenberg-Professur für Experimentelle Dermato-Immunologie an der TU München inne. Seit 2012 ist er Mitglied des Jungen Kollegs der Bayerischen Akademie der Wissenschaften. In der Akademie wird er gefördert mit dem Vorhaben „Schuppenflechte und Neurodermitis: gestörten Signalwegen auf der Spur“.