

Stadien sind out – Trend zu pathophysiologisch orientierter Therapie

Neue Klassifikation der Rosazea

Eine neue Klassifikation der Rosazea hilft dabei, alle klinischen Zeichen und Symptome des individuellen Patienten zu beachten und zu behandeln. Weil beim Verständnis der Rosazeapathogenese in den letzten zehn Jahren grosse Fortschritte erzielt wurden, kann die Therapie nun vermehrt pathophysiologisch orientiert erfolgen. Darüber sprach Prof. Martin Steinhoff aus Dublin (IRL).

Patienten mit Rosazea weisen oft Kombinationen von Symptomen auf, welche die gebräuchliche Subtypenklassifikation (erythematös-teleangiektatische, papulopustulöse, phymatöse, okuläre Rosazea) sprengen. Beispielsweise haben Patienten mit papulopustulöser Rosazea oft zusätzlich ein persistierendes Erythem, das auch dann weiterbestehen kann, wenn die Papeln und Pusteln abgeheilt sind. Neue Empfehlungen zur Rosazeadiagnostik lösen jetzt die seit 15 Jahren gebräuchlichen Diagnosekriterien (mehr als 1 primäres Diagnosekriterium wie Flushing = transientes Erythem, persistierendes Erythem, entzündliche Papeln und Pusteln, Teleangiektasien) und die herkömmliche Subtypenklassifikation ab (1). 17 Dermatologen und 3 Ophthalmologen aus Afrika, Asien, Europa, Nord- und Südamerika haben einen globalen Konsensus erarbeitet, der für die Rosazeadiagnose den Phänotyp, also alle individuell vorhandenen klinischen Zeichen und Symptome, berücksichtigt (Tabelle 1).

Neue pathophysiologische Erkenntnisse

Das pathophysiologische Verständnis der Rosazea ist heute viel detaillierter als noch vor zehn Jahren und umfasst viele beteiligte Gene, Zytokine, Proteasen und Neuropeptide. Unklar ist allerdings noch, ob initial das angeborene und erworbene Immunsystem aktiviert wird und danach eine neurovaskuläre Dysregulation mit Flushing, persistierendem Erythem und Nervenaktivierung – verantwortlich für das Brennen, Stechen und den Schmerz – folgt, oder ob die neurovaskuläre Dysregulation zuerst auftritt mit nachfolgender Aktivierung des Immunsystems. Durch Transkriptomanalysen wurden bei den herkömmlichen Subtypen von erythematöser, papulopustulöser und phymatöser Rosazea spezifische Heraufregulierungsmuster von 313 bekannten Genen entdeckt, wie

der Referent berichtete. Diese Genanalysen machen es möglich, wichtige Signalpfade und Schlüssel-moleküle zu definieren, um innovative Therapien entwickeln zu können.

Das angeborene Immunsystem spielt bei der Pathogenese der Rosazea eine wichtige Rolle. Bei allen Rosazeasubtypen wurden vermehrt Makrophagen gefunden. Bei papulopustulöser Rosazea kommen Makrophagen in Form von Patches vor, während bei erythematö-teleangiektatischer Rosazea eine perivaskuläre Makrophageninfiltration vorherrscht. Auch Mastzellen, die bei allen drei Subtypen hochreguliert sind, spielen bei der Pathogenese der Rosazea eine wichtige Rolle, indem sie verschiedene Mediatoren freisetzen. Histamin steht offenbar nicht im Vordergrund, denn Antihistaminika sind bei Rosazea nicht therapeutisch wirksam. Mastzellen begünstigen auch die Neuroinflammation bei Rosazea und sind wahrscheinlich auch an der Fibrose bei phymatöser Rosazea beteiligt. In Keratinozyten aktiviert TLR2 (toll-like receptor 2) antimikrobielle Peptide, die bei der Stimulierung von Entzündung und Angiogenese beteiligt sind. Möglicherweise handelt es sich bei den Triggern von TLR2 um Mikroben. Flushing und persistierendes Erythem sind nicht nur neurovaskuläre Dysregulationen und kosmetische Probleme, sondern bereits Ausdruck des Entzündungsprozesses und sollten deshalb behandelt werden. Das erworbene, adaptive Immunsystem ist bei der Rosazea ebenfalls pathogenetisch beteiligt. Bereits bei erythematöser Rosazea ist ein entzündliches TH1-Zellinfiltrat feststellbar, mit starker Ausschüttung von TNF-alpha, Interleukinen und Interferonen. Auch TH17-Zellen, die verschiedene Zytokine sezernieren, sind an der Rosazeapathogenese beteiligt. TH17-Zellen und ihre Zytokine kämen als Angriffspunkt bei der künftigen Entwicklung neuer Medikamente in Betracht, so der Referent. Ausserdem

Tabelle 1:

Die neuen ROSCO-Diagnosekriterien der Rosazea (ROSacea CONsensus)

Diagnostische Zeichen	Hauptzeichen	Nebenzeichen
Persistierendes zentrofaziales Erythem, assoziiert mit periodischer Verstärkung durch potenzielle Triggerfaktoren	Flushing/transientes zentrofaziales Erythem	Empfindung von Brennen auf der Haut
Phymatöse Veränderungen	Entzündliche Papeln und Pusteln Teleangiektasien Okuläre Manifestationen: Lidrandteleangiektasien, Blepharitis, Keratitis/Konjunktivitis/Sklerokeratitis	Empfindung von Stechen auf der Haut Ödem Gefühl von trockener Haut

(nach Referenz [1])

Tabelle 2:

Rationale Kombinationstherapie mit komplementären Wirkmechanismen für papulopustulöse Rosazea

Therapeutischer Angriffspunkt	Ivermectin topisch	Subantibiotisch dosiertes Doxycyclin peroral
Demodex	Beeinflussung	
Matrixmetalloproteinasen		Beeinflussung
Kallikreine		Beeinflussung
Cathelicidinaktivierung/ LL-37-Produktion		Beeinflussung
IL-1 β	Beeinflussung	Beeinflussung
IL-8		Beeinflussung
TNF-alpha	Beeinflussung	Beeinflussung
COX-2	Beeinflussung	
PGE2	Beeinflussung	
NO	Beeinflussung	Beeinflussung
ROS		Beeinflussung
Angiogenese		Beeinflussung
MAPK-Pfad (mitogen-activated protein kinases)		Beeinflussung
Makrophagen-chemotaxis	Beeinflussung	Beeinflussung
Neutrophilen-Chemotaxis	Beeinflussung	Beeinflussung
T-Zell-Aktivierung	Beeinflussung	
Mastzellfunktion		Beeinflussung

(nach Referenz [2])

findet bei Rosazeapatienten eine starke Antikörperproduktion statt, ausgelöst möglicherweise durch Bakterien, Demodex-Milben oder Autoantigene.

Aktivierung des neurovaskulären Systems mit Neuroinflammation

Weil bei Rosazea alle Anteile des Nervensystems (sympathisches, parasympathisches, zentrales Nervensystem) aktiviert werden, ist das Rosazeaerythem so schwierig zu behandeln. Ein besonders interessanter Mediator des neurovaskulären

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Die herkömmliche Einteilung der Rosazea in Subtypen wird neuerdings ersetzt durch die ROSCO-Diagnosekriterien, die den Phänotyp, also alle beim individuellen Patienten vorhandenen Zeichen und Symptome, berücksichtigt.
- ▶ Die erythematöse Rosazea ist nicht nur ein kosmetisches Problem, sondern bereits Ausdruck einer zugrunde liegenden Entzündung, und sollte deshalb behandelt werden.
- ▶ Derzeit werden Kombinationstherapien entwickelt, um die umfassende Behandlung der Rosazea zu optimieren.

Systems ist TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, «Capsaicin-Rezeptor»). Dieser Ionenkanal kann durch fast alle Rosazea-Triggerfaktoren aktiviert werden, zum Beispiel Hitze, warme Speisen und Getränke, scharfes Essen, UV-Exposition. Während solche Trigger bei gesunden Personen keine oder nur eine kurze, flüchtige Hautrötung auslösen, kommt es bei Rosazeapatienten zu einer Überaktivierung von TRPV1 mit Freisetzung von Neuropeptiden und dadurch zu einer Entzündung mit Flushing und persistierendem Erythem. Mit Blockern des TRPV1-Signalpfads wird nun versucht, diese Rosazeazeichen entsprechend der Pathophysiologie zu behandeln.

Auf dem Weg zu Kombinationstherapien

Weil verschiedene Signalpfade bei der Rosazea pathogenetisch beteiligt seien und weil keines der zurzeit verfügbaren Medikamente als Monotherapie alle diese Signalpfade beeinflusse und alle Aspekte der Rosazea erfasse, bestehe Bedarf an Kombinationstherapien, sagte der Referent. Ähnlich wie bei der Akne sei damit zu rechnen, dass in Zukunft auch bei der Rosazea Kombinationstherapien den Behandlungsstandard bilden werden. Beispielsweise stellt die Kombination von Ivermectincreme 10 mg/g (Soolantra®) und von Doxycyclin 40 mg mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Oracea®) aufgrund der komplementären Wirkmechanismen eine rationale, wissenschaftlich begründete Therapie dar, die alle Entzündungspfade bei papulopustulöser Rosazea beeinflusst (Tabelle 2) (2).

Als antiparasitär wirksames Mittel kann Ivermectin die bei Patienten mit Rosazea vermehrt vorhandenen Demodex-Milben reduzieren. Darüber hinaus hemmt Ivermectin auch zahlreiche proinflammatorische Zytokine (darunter IL-1 β , IL-6, TNF-alpha) und Entzündungsmediatoren wie Stickoxid (NO), Cyclooxygenase 2 (COX-2) und Prostaglandin E2 (PGE2) (2). In klinischen Studien hat sich Ivermectincreme als rasch wirksame und effektive Behandlung entzündlicher Rosazealäsionen erwiesen, auch in schweren Fällen (2).

Doxycyclin in entzündungshemmender, subantibiotischer Dosierung (40 mg) hemmt Matrixmetalloproteinasen, die Kallikrein-Serin-Proteaseaktivität und die Bildung aktiver Cathelicidinpeptide, ausserdem proinflammatorische Zytokine (darunter IL-1 β , IL-8, TNF-alpha) und Entzündungsmediatoren wie reaktive Sauerstoffspezies (ROS) (2). Theoretisch kann von dieser rationalen Kombinationstherapie eine raschere Wirkung mit ausgeprägter Reduktion inflammatorischer Läsionen erwartet werden (2). Es gilt nun, diese und andere Kombinationstherapien in klinischen Studien zu untersuchen. ▲

Alfred Lienhard

Referenzen:

1. Tan J et al.: Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. Br J Dermatol 2017; 176: 431-438.
2. Steinhoff M et al.: Topical ivermectin 10 mg/g and oral doxycycline 40 mg modified-release: Current evidence on the complementary use of anti-inflammatory rosacea treatments. Adv Ther 2016; 33: 1481-1501.

Quelle: Symposium «Rosacea» beim 26. Kongress der European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), 14. September 2017 in Genf.