

Paper of the month, March 2014

Targeting epidermal lipids for treatment of Mendelian disorders of cornification.

Kiritsi D, Schauer F, Wölfle U, Valari M, Bruckner-Tuderman L, Has C, Happle R.

Orphanet J Rare Dis. 2014 Mar 7;9:33

In den letzten Jahren konnten bei einigen seltenen Erkrankungen erstmals kausale Therapien angeboten werden. Beispiel hierfür sind Kalydeco® (Ivacaflor) als erste kausale Therapie der Mukoviszidose, Glybera® (Alipogen Tiparvovec), erstes in Europa zugelassenes Gentherapeutikum zur Behandlung der Lipoproteinlipase-Defizienz (LPLD) und Soliris® (Eculizumab) zur Therapie des hämolytisch-uräemischen Syndroms (HUS). Bei letzterem hat die HUS-Epidemie 2011 dazu geführt, dass diese Entwicklung auch einem breiteren Publikum vertraut wurde.

Für Betroffene und Behandler stellt dies jeweils einen Durchbruch dar. Neben Ihrer Innovation haben diese Medikamente jedoch auch etwas anderes gemein: Therapiekosten in bislang nicht dagewesenen Höhen. Bei den drei Beispielen liegen die Therapie-Kosten nach wenigen Jahren bereits bei über 1 Million Euro pro Patient. So wichtig diese neuen Therapien sind: eine breite Anwendung ist in unserem Gesundheitssystem nur mit größten Schwierigkeiten zu finanzieren – ganz abgesehen von der Situation in weniger wohlhabenden Ländern.

Insofern besteht eine Notwendigkeit, zusätzlich neue Therapien zu entwickeln, die preiswert und einfach zugänglich sind. Eine aktuelle Arbeit um Dimitra Kiritsi, Cristina Has und Rudolf Happle aus dem Netzwerk Epidermolysis bullosa zeigt, dass dieses für ausgewählte Erkrankungen möglich ist.

Ein Teil der kongenitalen Ichthyosen beruht auf Störungen der distalen Cholesterin-Biosynthese. Ein Beispiel hierfür ist das sogenannte CHILD-Syndrom. Kiritsi et al. variierten die entsprechende topische Therapie und ergänzten diese um Cholesterin und den HMG-CoA-Reduktasehemmer Simvastation, beides gut zugänglich und preiswert. Die entsprechend behandelten Patienten zeigten ein eindrucksvolles klinisches Ansprechen, entsprechende Besserungen konnten auch immunhistochemisch nachgewiesen werden. Bei weiteren untersuchten Ichthyosen zeigte sich kein Effekt, da die Therapie spezifisch für das CHILD-Syndrom sowie verwandte Störungen der Cholesterin-Biosynthese zu sein scheint.

In recent years, causal therapies have been developed for some rare diseases. Examples for these are Kalydeco® (Ivacaflor), the first causal therapy of cystic fibrosis, Glybera® (Alipogen Tiparvovec) against lipoprotein lipase deficiency - the very first gene therapy to be approved in Europe for treatment - and Soliris® (Eculizumab) for the treatment of hemolytic uremic syndrome (HUS). The latter became familiar to a wider audience in Germany's 2001 HUS epidemic.

Both for patients and caregivers, these developments have been breakthroughs. But besides innovation, these drugs have something else in common: treatment costs in unprecedented dimensions. In all three examples, cost of treatment will exceed 1 million Euros after a few years only. As important as these new therapies are: a broader application is almost impossible to finance in our health care system - not to mention the situation in less affluent countries.

Therefore, there is additional need to develop therapies that are inexpensive and easily accessible. A recent work by Dimitra Kiritsi, Cristina Has and Rudolf Happle from the Network Epidermolysis bullosa shows that this is feasible for selected diseases.

Congenital ichthyoses are a large group of heterogeneous diseases. Some of them are due to disorders of distal cholesterol biosynthesis, e.g. CHILD syndrome. Kiritsi et al. varied the appropriate topical therapy for CHILD syndrome and supplemented it with cholesterol and the well-known HMG-CoA reductase inhibitor Simvastation. The patients treated accordingly showed an impressive clinical response, corresponding improvements were also confirmed by immunohistochemistry. No improvements were seen in patients with other types of ichthyosis, suggesting that the therapy is specific for the CHILD syndrome and related disorders of cholesterol biosynthesis.

Comment by

Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich