

Schwere atopische Dermatitis

Aktuelles zur Systemtherapie bei Neurodermitis

Für die Therapie von Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis sind in den letzten Jahren viele Immunologika neu zugelassen worden. Welche dies sind, hat Professor Dr. Thomas Werfel, Medizinische Hochschule Hannover, beim Allergo-Update zusammengefasst. Für Hausärzte wissenswert: Vor dem Einsatz von Januskinaseinhibitoren sollte ein Screening auf Infektionserkrankungen und Thromboembolierisiken erfolgen.

Während bei der Psoriasis schon lange Immuntherapeutika eingesetzt werden, konnte für Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis (AD) ein Durchbruch erst 2017 mit Dupilumab, einem Antikörper gegen Interleukin(IL)-4 und IL-13, erreicht werden. Doch seitdem hat sich die immunologische Forschung bei der AD förmlich überschlagen: Immer neue Biologika wurden zugelassen. Werfel hat die aktuellen immunologischen Therapieoptionen beim Allergo-Update in Berlin zusammengefasst (siehe *Tabelle*).

Des Weiteren können – allerdings «off-label» – Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolatmofetil erwogen werden, auch wenn für diese Substanzen keine Zulassung für die Indikation AD vorliegt (1).

Neues zu Dupilumab

Aber auch bei dem seit 2017 etablierten Dupilumab geht die Forschung weiter. Es gibt Hinweise, dass Dupilumab einen krankheitsmodifizierenden Effekt hat und sich bei längerfristiger Behandlung auf das Hautmikrobiom auswirkt. Patienten mit AD weisen bekanntlich eine veränderte Hautflora auf, die nicht nur ein Indikator, sondern auch ein Trigger der Entzündung sein kann. Vor allem *Staphylococcus aureus* ist bei AD stark überrepräsentiert. Ein Vergleich des Hautmikrobioms von AD-Patienten vor und nach einer 3-monatigen Behandlung mit Dupilumab ergab eine Verschiebung der

bakteriellen Besiedlung in Richtung eines Musters, wie es bei Gesunden besteht. So nahm die Rate von *S. aureus* auf läsionaler und auf nicht läsionaler Haut ab, der «gute» Keim *S. hominis* nahm dagegen an Häufigkeit zu (2).

IL-13-Hemmer 2.0

Auch bei dem seit 2021 zugelassenen Tralokinumab hat sich Neues ergeben: Der IL-13-Hemmer ist in Deutschland seit Ende 2022 auch für die Behandlung von Jugendlichen mit mittelschwerer oder schwerer AD ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Grundlage für diese Indikationserweiterung war die 52-wöchige Phase-III-Studie ECZTRA 6 mit Patienten von 12 bis 17 Jahren. Ergebnis: Nach 16 Wochen Behandlung lag der Anteil der Patienten in der Verumgruppe, die einen IGA-Score 0/1 (also eine fast völlig erscheinungsfreie Haut) beziehungsweise einen EASI 75 (eine 75%ige Verbesserung im Eczema Area and Severity Index) erreichten, signifikant höher als unter Placebo. Auch Patienten, die nach 16 Wochen Behandlung als Non-Responder eingestuft wurden, profitierten von einer Weiterbehandlung bis Woche 52: Bei 33 Prozent dieser Patienten wurde die Haut ekzempfrem (Investigator Global Assessment [IGA]: 0/1), und 58 Prozent hatten einen EASI 75 erreicht. Dabei wurde Tralokinumab von den Jugendlichen gut vertragen, eine Zunahme von Bindehautentzündungen bis in Woche 52 wurde nicht verzeichnet (3).

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Dupilumab hat sich in der Therapie der mittelschweren und schweren atopischen Dermatitis auch für Babys ab 6 Monaten als sicher erwiesen.
- ▶ Dupilumab zeigt Zusatzeffekte wie die Normalisierung des Hautmikrobioms.
- ▶ JAK-Inhibitoren sind als orale Immunologika effektiv.
- ▶ Vor Einsatz von JAK-Inhibitoren: Thromboembolierisiko abklären.

Der Neue: Lebrikizumab

Seit September letzten Jahres ist in Deutschland ein weiterer IL-13-Inhibitor für die Behandlung von AD-Patienten zugelassen: Lebrikizumab. Der Antikörper hemmt die Interaktion von IL-13 mit seinen Rezeptoren, insbesondere dem IL-4R α (IL-4-Rezeptor alpha)- und dem IL-13R α 1-Komplex. Damit wird die IL-13-vermittelte Signalübertragung unterbrochen, was zu einer Reduktion der Entzündungsreaktionen führt. Die Zulassung beruht vor allem auf 2 Phase-III-Studien bei Kindern (≥ 12 Jahre), Jugendlichen und Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD. Die Patienten erhielten entweder s.c. Injektionen von 250 mg Lebrikizumab alle 2 Wochen (500 mg bei Studienbeginn und in Woche 2)

Tabelle:

Systemische Behandlung der AD

Intervalltherapie	Ciclosporin (ab 16 J.)
Langzeittherapie	<i>Interleukininhibitoren</i> <ul style="list-style-type: none"> ▲ Dupilumab (Dupixent®): neuerdings ab 6 Monaten ▲ Tralokinumab (Adtralza®): ab 18 Jahren ▲ Lebrikizumab (Ebglyss®): ab 12 Jahren, in CH noch nicht zugelassen <hr/> <i>Januskinase-Inhibitoren:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▲ Baricitinib (Olumiant®): ab 18 Jahren ▲ Upadacitinib (Rinvoq®): ab 18 Jahren ▲ Abrocitinib (Cibinqo®): ab 18 Jahren

Quelle: AWMF-S3-Leitlinie (1), adaptiert für die Schweiz

beziehungsweise Plazebo. Unter Lebrikizumab kam es zu einer signifikanten Besserung von Hautscores, Juckreiz und Schlafstörungen (4).

Konjunktivitis frühzeitig gegensteuern

Dupilumab und Tralokinumab (und Lebrikizumab) sind nach Ansicht von Werfel sichere Systemtherapeutika, die bislang keine gefährlichen systemischen Nebenwirkungen verursacht haben. Gründe für einen Abbruch der Therapie mit Dupilumab bei AD sind vielfältig und betreffen vor allem die ophthalmologischen Nebenwirkungen (Konjunktivitis). Hier sei eine frühe Begleitbehandlung mit Augentropfen, künstlichen Tränen und anderem wichtig, so Werfel.

State of the Art: JAK-Inhibition bei AD

Ausser der IL-Hemmung hat sich ein weiterer immunologischer Ansatz bei der systemischen Therapie von AD-Patienten etabliert: die Hemmung der Januskinasen mit JAK-Inhibitoren. Hier wird die Signalübertragung schon weiter oben in der Entzündungskaskade unterbrochen und somit gleich eine Vielzahl von Zytokinen gehemmt. Der Vorteil: JAK-Inhibitoren zeigen einen raschen therapeutischen Effekt und können als Tabletten eingenommen werden. Aufgrund ihrer antientzündlichen Wirkung werden JAK-Inhibitoren auch bei rheumatologischen (Baricitinib und Upadacitinib) und gastroenterologischen Indikationen (Upadacitinib) eingesetzt. Nach der aktuellen S3-Leitlinie zur AD-Therapie sollen JAK-Inhibitoren bei gegebener Indikation als Langzeittherapie der AD eingesetzt werden (1). Laut Werfel sind diese Substanzen auch bei besonderen Verlaufsformen (z. B. bei saisonalen Verschlechterungen) als Intervalltherapie geeignet.

Internistisches Screening vor JAK-Inhibition

Anders als bei den IL-13-Hemmern sollten vor dem Einsatz von JAK-Inhibitoren ein internistisches Screening durchgeführt und im Verlauf die Laborwerte überwacht werden, wie es auch für deren Einsatz bei Rheumapatienten dringend empfohlen wird. Vor allem sollte das individuelle Risiko für schwere Infektionen sorgfältig ermittelt werden. Bei thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese oder genetisch bedingten erhöhten Thromboserisiken sollte auf JAK-Inhibitoren verzichtet werden.

Lägen keine solchen Risiken vor, seien die JAK-Inhibitoren eine sichere Systemtherapie bei AD, die sogar bei Kindern

eingesetzt werden könne, so Werfel. Der JAK-Inhibitor Baricitinib ist in Deutschland bereits ab 2 Jahren zugelassen. Dies beruht vor allem auf der Studie BREEZE-AD-PEDS mit 483 Patienten von 2 bis 18 Jahren (Durchschnittsalter: 12 Jahre), die 16 Wochen lang 1-mal täglich 1, 2 oder 4 mg Baricitinib oder Plazebo eingenommen hatten. Nach 16 Wochen ergaben sich bei der Dosis von 4 mg im Vergleich zu Plazebo statistisch signifikante Verbesserungen bei allen Endpunkten (EASI 75: 52,5 vs. 32% unter Plazebo) (6). Besonders wichtig: Es wurden keine schweren Nebenwirkungen wie thromboembolische Ereignisse oder opportunistische Infektionen berichtet.

Risiko Thromboembolie bei JAK-Inhibitoren

Werfel berichtete von Sicherheitsbedenken des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zum Einsatz von JAK-Inhibitoren bei älteren Menschen, vor allem bei Risiken für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Hypertonie, aktuelles Rauchen, BMI ≥ 30 kg/m² u. a.). Laut PRAC sollte diese Substanzgruppe nur eingesetzt werden, wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen. Allerdings beruhten diese Empfehlungen auf Studien mit JAK-Inhibitoren bei rheumatologischen Erkrankungen, so Werfel. Daher lautet Werfels Fazit für die Praxis zur aktuellen Risikobewertung von JAK-Inhibitoren:

- ▲ Für die meisten jüngeren Patienten mit AD ohne kardiale oder onkologische Komorbidität und ohne erkennbare Risikofaktoren für venöse Thromboembolien ändert sich aufgrund der aktuellen Risikobewertung nichts, das heisst, JAK-Inhibitoren können wie bisher eingesetzt werden.
- ▲ Neu ist die Empfehlung, bei Rauchern und ehemaligen Langzeitrauchern und bei allen Patienten > 65 Jahren JAK-Inhibitoren nur in zweiter Linie einzusetzen.
- ▲ In den Fachinformationen der JAK-Inhibitoren wird künftig die hormonelle Kontrazeption mit Kombinationspräparaten als Risikofaktor für venöse Thromboembolien genannt, bei der JAK-Inhibitoren «mit Vorsicht» eingesetzt werden sollen. ▲

Angelika Ramm-Fischer

Quelle: Allergo-Update, Berlin, 1. März 2024.

Referenzen:

1. Werfel T et al.: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-027>
2. Hartmann J et al.: TREATgermany Study Group. Dupilumab but not cyclosporine treatment shifts the microbiome toward a healthy skin flora in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2023;78(8):2290-2300. doi: 10.1111/all.15742.
3. Paller AS et al.: Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adolescents With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: The Phase 3 ECZTRA 6 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2023;159(6):596-605. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.0627.
4. Silverberg JI et al.: ADvocate1 and ADvocate2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2023;388(12):1080-1091. doi: 10.1056/NEJMoa2206714.
5. Blauvelt A et al.: Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol*. 2023 May 24;188(6):740-748. doi: 10.1093/bjd/ljad022.
6. Torrelo A et al.: Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). *Br J Dermatol*. 2023;189(1):23-32. doi: 10.1093/bjd/ljad096.