Atopische Dermatitis

Die Therapieauswahl wächst weiter

Ein zeitgemässes Management der atopischen Dermatitis beginnt bei der Prävention, die heute nicht mehr aus der Allergenvermeidung, sondern aus frühzeitiger Beikost besteht. In der systemischen Therapie haben Antikörper, JAK-Inhibitoren und neue Therapieprinzipien die Erwartungen an einen Therapieerfolg hochgesetzt. Die Remission ist noch nicht erreicht, kommt aber mit modernen Therapien in greifbare Nähe. Beim Derma Update fasst Prof. Thomas Werfel, Hannover, die wesentlichen neuen Erkenntnisse zusammen.

Im Themenbereich der Ekzemerkrankungen sind die Daten in den letzten Jahren explodiert, berichtete Prof. Thomas Werfel aus Hannover (D). Ein zeitgemässes Management beginnt dabei bereits bei der Prävention. Als früheste Präventionsmöglichkeit im Leben wird in der aktuellen Präventionsleitlinie die Bedeutung des Stillens betont, das nach Möglichkeit über die ersten vier bis sechs Monate erfolgen sollte (1). «Aber dann bitte schon Beikost einführen», so Prof. Werfel weiter, und zwar auch dann, wenn ein familiäres Allergierisiko bestehe. Die Beikost, die möglichst ab dem fünften Monat begonnen werden sollte, sollte dabei keineswegs «hypoallergen» sein, sondern auch bereits Fisch, Milch und Hühnerei enthalten. Hier hat im Vergleich zu früheren Empfehlungen ein Paradigmenwechsel stattgefunden. Wenn die Mutter das möchte und kann, sollte auch nach der Einführung der Beikost weiter gestillt werden (1).

Dass mit der frühen Einführung allergener Lebensmittel eine Risikoreduktion möglich ist, wurde in einer Metaanalyse von 12 randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt etwa 12 000 Teilnehmern gezeigt (2). Durch die frühe Einführung von allergenhaltigen Lebensmitteln konnte darin eine Risikoreduktion von Nahrungsmittelallergien um etwa 50% erreicht werden; auch das Ekzemrisiko wurde um 16% signifikant reduziert (2).

Wenn die atopische Dermatitis (AR) bereits manifest wurde, stellt sich die Frage nach dem Risiko für den atopischen Marsch, also die Weiterentwicklung weiterer Erkrankungen des atopischen Formenkreises. Dieses Risiko wurde in einer retrospektiven Kohortenstudie aus Kanada und den USA untersucht (3). Darin wurden die Daten von 27 228 Kindern mit AD vor dem 1. Lebensjahr mit denen von 55 174 Kindern ohne eine frühe AD-Manifestation verglichen. Erwartungsgemäss entwickelten die Kinder mit früher AD-Manifestation signifikant häufiger Asthma, allergische Rhinitis (AR) und Nahrungsmittelallergien. Als wichtigste Risikofaktoren für den atopischen Marsch erwiesen sich das männliche Geschlecht, eine schwere AD-Ausprägung sowie eine positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen (3).

Dieses Risiko kann durch eine frühzeitige effektive AD-Therapie offenbar reduziert werden, wie beispielsweise eine populationsbasierte Kohortenstudie aus dem Register TriNetX gezeigt hat. In diesem Register werden weltweit Daten gesammelt, vornehmlich aus Spitälern. Hierin wurden die Daten von Kindern mit Neurodermitis, die eine Neueinstellung auf Dupilumab erhalten haben, über drei Jahre verfolgt und mit konventionell behandelten Kindern verglichen. Im Vergleich zu Kindern unter konventionellen Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin) wurde unter Dupilumab die 3-Jahres-Inzidenz für Asthma und allergische Rhinitis (AR) signifikant reduziert (Hazard Ratio: 0,6 für Asthma u. 0,69 für AR); die Risikoreduktion für Asthma war bei jüngeren Kindern (< 6 Jahre bei Therapiestart) besonders ausgeprägt (4).

Erhöhtes Risiko für Alopecia areata

Die atopische Dermatitis ist auch mit Komorbiditäten ausserhalb des atopischen Formenkreises assoziiert. Eine Arbeitsgruppe aus Hamburg hat die Komorbiditäten der Alopezia areata (AA) anhand von Längsschnitt-Krankenkassendaten untersucht und hierzu eine repräsentative Stichprobe von 2,88 Millionen Versicherten ausgewertet. Als häufigste Komorbidität wurde dabei die atopische Dermatitis ermittelt (5): Im Vergleich zu Hautgesunden hatten AD-Patienten ein um den Faktor 2,9 erhöhtes AA-Risiko. Diese Studie ist durchaus praxisrelevant, betonte Prof. Werfel: «Weil sie uns hilft, bei den Patienten, die eine Alopezia areata und eine atopische Dermatitis haben, daran zu denken, dass wir ja bei der atopischen Dermatitis die Indikation für den JAK-Inhibitor Baricitinib [Olumiant®] haben.» Prof. Werfel geht davon aus, dass die JAK-Inhibitoren Upadacitinib (Rinvoq®) und Abrocitinib (Cibinqo®) ebenfalls beide Krankheitsentitäten positiv beeinflussen.

Risiko für Herpesinfektionen genetisch determiniert

Über 20% der erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer AD entwickeln im Verlauf ihrer AD-Erkrankung ein Eczema herpeticatum (EH), die meisten sogar mehrfach (6). Dies spricht für genetische Risikofaktoren, die zum Teil auch schon bestätigt wurden. So fand sich eine signifikante As-

soziation von Genvarianten der Gene für Interferon-ɣ und den Interferon-ɣ-Rezeptor sowie für STAT6, wie Prof. Werfel weiter berichtete. In einer aktuellen Arbeit wurde nun eine neue Risiko-Genvariante für das Eczema herpeticatum identifiziert (7). Es handelt sich um Col23A1, eine Variante im Gen für Kollagen Typ 23, das von Keratinozyten und von M2-Makrophagen, die vermehrt in AD-Läsionen gefunden werden, exprimiert wird. Diese Genvariante, die bei 1,6% der Gesunden auftritt, wurde bei 5% aller Patienten mit Eczema herpeticatum gefunden. Diejenigen, die diese Genvariante besitzen, weisen eine erhöhte Expression von Kollagen Typ 23 auf, erläuterte Prof. Werfel: «Dieses Kollagen ist offenbar schlecht für die Virusabwehr.» In vitro wurde gezeigt, dass Zellen mit erhöhter Col23A1-Expression anfälliger für eine Herpesvirus-Infektion waren. Mechanistisch sei dies dadurch zu erklären, dass diese Zellen mehr Andockproteine für die Herpesviren produzieren.

Das Ziel ist es, möglichst viele Varianten zu finden, die das Risiko für Eczema herpeticatum anzeigen, um einen Index zu entwickeln, der hilft, das Risiko für diese Komorbidität bei der AD abschätzen zu können. Ein solcher Index wäre zum Beispiel bei der Verordnung von JAK-Inhibitoren hilfreich. Solche EH-Episoden waren in den Zulassungsstudien für JAK-Inhibitoren bei der Indikation AD ausgeschlossen. Daher ist bisher dieses Risiko unter einer JAK-Inhibitor-Therapie nicht wirklich abschätzbar. Als Fazit für die Praxis gilt: Vor der Behandlung mit JAK-Inhibitoren sollten AD-Patienten über die Möglichkeit der Entwicklung eines EH aus Herpesläsionen aufgeklärt werden. Bei einer früheren EH in der Anamnese sollten die Patienten gegebenenfalls mit einer Standby-Medikation (z.B. Valaciclovir) versorgt werden (8).

Eine weitere wichtige Massnahme ist die Herpes-zoster-Impfung (Shingrix®), denn auch das Zoster-Risiko ist bei einer Therapie mit JAK-Inhibitoren erhöht. In einer Studie, die das Zoster-Risiko unter JAK-Therapie bei verschiedenen Indikationen verglichen hat, wurde für AD-Patienten ein Risiko unter Upadacitinib von 2,9 Fällen (UPA 15 mg) bzw. 5,2 Fällen (UPA 30 mg) pro 100 Patientenjahre ermittelt (9). Für andere JAK-Inhibitoren dürfte nach Einschätzung von Prof. Werfel das Gleiche gelten. Die deutsche Impfkommission STIKO empfiehlt daher bei Personen ab 18 Jahren die Zoster-Impfung vor einer immunsuppressiven Medikation und nennt dabei explizit auch die JAK-Inhibitoren (10).

Systemtherapie bei AD

mit Zulassung zur Langzeittherapie

Biologika	Wirkprinzip	Zulassung
Dupilumab	Anti- IL-4Rα	ab 6 Monaten
Tralokinumab	Anti-IL-13	erwachsene Patienten
Lebrikizumab	Anti-IL-13	ab 12 Jahren
Nemolizumab	Anti-IL-31R	ab 12 Jahren
JAK-Inhibitoren		
Baricitinib	Hemmung von JAK1/ JAK2	erwachsene Patienten
Upadacitinib	Hemmung von JAK1	erwachsene Patienten
Abrocitinib	Hemmung von JAK1	erwachsene Patienten

Deutliche Besserung unter systemischer Therapie

Für die Systemtherapie bei atopischer Dermatitis stehen heute neben Ciclosporin vier monoklonale Antikörper und drei JAK-Inhibitoren zur Verfügung (siehe *Tabelle*). In einer aktuellen Metaanalyse wurde ermittelt, welche Therapieziele nach drei Monaten realistisch sind (11). Einen EASI-75 erreichen demnach bis zu 70%; einen EASI-90 erreichen bis zu 50% der Behandelten. Das ist zwar weniger, als bei der Psoriasis für den PASI erreicht werden kann, wo der PASI-90 mittlerweile als Therapieziel auch in den Leitlinien fixiert ist. Bei der atopischen Dermatitis sei das heute nicht zu postulieren, so Prof. Werfel. Eine europäische Arbeitsgruppe hat für die AD als Therapieziel nach drei Monaten eine deutliche Verbesserung der Erkrankung, definiert als Verbesserung im Patient Global Assessment (PGA) sowie mindestens einer weiteren Domäne (z. B. EASI, NRS-Pruritus, DLQI oder POEM) definiert. Nach sechs Monaten sollte eine weitgehende Kontrolle der Erkrankung, definiert als weitere Verbesserung im PGA und mindestens einer weiteren Domäne, erreicht sein (12).

In einer gemeinsamen Auswertung aus sieben europäischen TREAT-Registern wurden die Basischarakteristika von AD-Patienten, die eine systemische oder eine Fototherapie erhielten, zusammengefasst (13). 42% der Patienten wiesen eine moderate und 31% eine schwere AD auf – insgesamt also handelte es sich um Patienten mit einer hohen Krankheitslast. Es wurden die Unterschiede und Gemeinsamkeiten in der Versorgung herausgearbeitet. Als das am häufigsten europaweit verordnete Systemtherapeutikum wurde Dupilumab (Dupixent®) ermittelt, gefolgt von Ciclosporin und JAK-Inhibitoren (13).

Dass Dupilumab bei einem sehr breiten Patientenkollektiv eingesetzt werden kann, konnte in mehreren aktuellen Studien bestätigt werden. Eine Auswertung von Registerdaten hat gezeigt, dass dieser Antikörper bei Patienten mit Typ-2-dominantem («allergischen») Phänotyp ebenso gut wirkt wie bei Phänotypen ohne Typ-2-Dominanz (14).

Bei Ekzemen im Kopf-Hals-Bereich hatte sich Dupilumab als nicht ganz so effektiv wie in anderen Körperarealen erwiesen. Zu dieser Indikation wurden die Daten zum IL-13-Antikörper Tralokinumab aus den Phase-III-Zulassungsstudien (ECZTRA 1, ECZTRA 2 und ECZTEND) ausgewertet (15). Nach 152 Wochen Tralokinumab-Therapie stieg der Anteil von Patienten mit minimaler Krankheitsaktivität im Kopf-Hals-Bereich von 12% auf 87%. Auch die Lebensqualität der Patienten besserte sich, insbesondere hinsichtlich der Hautbeschwerden und des Schamgefühls. Paradoxe Erytheme im Kopf-Hals-Bereich waren selten und bildeten sich meist spontan zurück. Die Verbesserungen der EASI-Subscores waren über alle Körperregionen hinweg vergleichbar und stabil (15). Eine seltene Nebenwirkung unter

Dupilumab sind Arthralgien. In einer Fallserie von 15 Patienten mit AD, die unter Behandlung mit Dupilumab Arthralgien entwickelten, kam es nach der Umstellung auf Tralokinumab zur Rückbildung der Arthralgien; zudem kam es bei allen umgestellten Patienten auch zu einer nahezu vollständigen Abheilung der Hautläsionen (16). «Anti-IL-13 als Alternative wäre auch hier eine Möglichkeit», resümierte Prof. Werfel.

IL-31RA als neues Ziel-Antigen bei AD

Mit dem IL-31RA-Antikörper Nemolizumab (Nemluvio®) steht mittlerweile ein neues Therapieprinzip bei AD zur Verfügung. IL-31 ist an verschiedenen negativen Effekten in der Haut beteiligt, so zum Beispiel an der Beeinträchtigung der Hautbarriere durch eine Herunterregulation von Filaggrin, an der Förderung der TH2-Entzündung sowie an der Induktion von Juckreiz und Nervenwachstum. In den klinischen Studien konnte für Nemolizumab eine schnelle Reduktion von Juckreiz gezeigt werden, aber ein eher langsames Ansprechen der Ekzeme. Der Antikörper ist auch in Kombination mit topischen Kortikosteroiden und topischen Calcineurin-Inhibitoren gut wirksam. Bezüglich der Nebenwirkungen ist zu beachten, dass bei einigen Patienten, bei denen Nemolizumab in der Indikation Prurigo nodularis gegeben wurde, eine Verschlechterung eines gleichzeitig vorliegenden Asthma bronchiale beobachtet wurde. AD-Patienten mit einem leichten, gut eingestellten Asthma könne man durchaus mit Nemolizumab behandeln, betonte Prof. Werfel, aber man sollte die Patienten darauf hinweisen, dass sie auf ihre Asthmasymptome achten.

JAK-Inhibitoren zeigen schnelle Wirkung

Die JAK-Inhibitoren zeichnen sich im Vergleich zu Biologika durch einen rascheren Wirkungseintritt aus. Der schnell einsetzende Therapieeffekt bezieht sich insbesondere auf den Pruritus. Von der Indikation her sind sie für die Langzeittherapie zugelassen, können aber leitliniengerecht auch als Intervalltherapie eingesetzt werden, was sich beispielsweise bei saisonalen Verschlechterungen anbietet. Weitere Vorteile bieten sie bei bestimmten Komorbiditäten wie Alopecia areata, bei Arthritiden oder auch bei entzündlichen Darmerkrankungen. Dagegen ist bei Asthma kein therapeutischer Effekt zu verzeichnen.

In einer kürzlich publizierten Langzeitstudie mit Upadacitinib über 140 Wochen wurde gezeigt, dass der Juckreiz bei etwa der Hälfte der Behandelten fast oder komplett verschwunden war. Ein EASI-90 («fast komplette Abheilung») wurde nach 140 Wochen bei 75,6% unter der 30-mg-Dosierung und bei 67,3% unter der 15-mg-Dosierung erreicht (17). Das sei zwar noch keine Remission, aber «fast eine Remission», betonte Prof. Werfel.

Remission – Kriterien wurden definiert

Was wäre eine Remission bei atopischer Dermatitis? Dazu hat eine Arbeitsgruppe die folgenden Kriterien vorgeschlagen, die über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr alle erfüllt sein müssen (18):

- Keine Hauterscheinungen,
- kein Juckreiz,
- ungestörter Schlaf,
- keine systemischen Steroide.

Wenn wir die Haut so behandeln, dass keine Hauterscheinungen zu sehen sind, dann ist die nichtläsionale Haut zwar klinisch gesund, aber es ist dennoch im Vergleich zu Hautgesunden eine Dysregulation von Genen, die eine Funktionsstörung der Hautbarriere und Juckreizsignale verursachen, nachweisbar. Das gilt auch kurz nach einer erfolgreichen antientzündlichen Therapie (19). Um zu klären, welche Mechanismen bei AD-Patienten in klinischer Remission wieder zu einem Schub führen, wurden Hautbiopsien bei Patienten in klinischer Remission entnommen; anschliessend wurden die Hautareale, die innerhalb weniger Wochen nach Biopsie wieder symptomatisch wurden, mit denen verglichen, die in Remission blieben. Es zeigte sich, dass es Genfamilien gibt, die bereits vor dem Schub hochreguliert werden. Zu den Genfamilien, die bereits vor dem Schub hochreguliert waren, zählten diejenigen, die eine Dysregulation der epithelialen Barriere, der Prostaglandin-Antwort, der Chemokin-Signalwege, der TH2-Antwort sowie der vaskulären Permeabilität kodierten (20). An diesen Erkenntnissen wird weitergearbeitet, um in Zukunft Biomarker als Prädiktoren für ein erhöhtes Schubrisiko bei klinischer Remission entwickeln zu können.

Aus Geburtskohorten ist bekannt, dass zirka 50% der Kinder mit frühkindlicher AD bis zum Schulalter eine vollständige, anhaltende Remission entwickeln; 41% haben weiter intermittierende und 8% persistierende Ekzeme (21). Die Therapie scheint diese Raten nicht wirklich zu beeinflussen: Bei vielen Kindern ist unter Dupilumab zwar ein anhaltender Therapieeffekt, aber nur selten eine Remission zu beobachten. Für Erwachsene lägen Daten, die lang anhaltende Therapieeffekte zeigten, nach Absetzen von Lebrikizumab, Nemolizumab und Upadacitinib vor, berichtete Prof. Werfel. Als Kandidaten für die Induktion einer anhaltenden Remission werden derzeit OX40/OX40L-Inhibitoren geprüft. Für zwei Vertreter dieser Substanzgruppe (Rocatinlimab) konnte in einer Studie gezeigt werden, dass ein Grossteil der mit höheren Dosierungen behandelten Patienten auch 26 Wochen nach Absetzen der Therapie noch keinen Rückfall erlitten hatte (22). Ähnliche Daten liegen für Amlitelimab, einen anderen Vertreter des neuen Therapieprinzips, vor. «Das wäre vielleicht etwas für die Zukunft. Wir wissen aber noch nicht, ob das nun wirklich die richtigen Therapeutika sind. Wir wissen auch nicht, welche Patienten in die Remission zu bekommen sind. Das ist Gegenstand weiterer Forschung», so Prof. Werfel abschliessend. □

Adela Žatecky

Quelle: Update Dermatologie 2025, 14./15. November in Mainz (D)

Referenzen in der Onlineversion des Beitrags unter www.szd-dermatologie.ch