

## Biologika und JAK-Hemmer in der Dermatologie

# Neue Therapien für inflammatorische und atopische Erkrankungen

**In den letzten 15 Jahren wurden verschiedene Biologika entwickelt, die zu enormen Verbesserungen in der Therapie entzündlicher Hauterkrankungen geführt haben. Zu den Hauterkrankungen, bei denen zielgerichtete Therapien enorme Fortschritte brachten, gehören ausser der Psoriasis auch die atopische Dermatitis, die Alopecia areata und die Vitiligo.**

An Entzündungsreaktionen in der Haut sind T-Helfer-Zellen (TH) beteiligt. Die Entdeckung, dass es verschiedene Subtypen dieser Zellen gibt, machte die Entwicklung von spezifischen Biologika möglich, die zu enormen Verbesserungen in der Therapie entzündlicher Dermatosen geführt haben. Wichtige T-Zell-Subtypen, die an der Immunantwort beteiligt sind, sind TH1, TH2, TH17 sowie die regulatorischen T-Zellen (Treg). Je nach Erkrankung sind unterschiedliche Subtypen dominierend beziehungsweise herunterreguliert (*Abbildung 1*).

Als die klassische, durch TH17 getriggerte Erkrankung gilt mittlerweile die Psoriasis. Diese Erkenntnis führte in den letzten Jahren zur Entwicklung verschiedener spezifischer

Biologika, welche die von diesem Zelltyp produzierten Zytokine hemmen. Insbesondere die beiden Interleukine (IL) 23 und IL-17 gelten bei der Psoriasis als wichtige Zytokine in der Pathogenese, denn sie sind, wenn auch an unterschiedlichen Stellen, in die über TH17 laufende Entzündungskaskade dieser Dermatose involviert (1). Dementsprechend wurden in den letzten 15 Jahren Biologika entwickelt, die immer gezielter in die über TH17-Zellen und ihre Zytokine induzierte Entzündungskaskade eingreifen (siehe *Kasten*). «Das hat das Management unserer Patienten gänzlich revolutioniert», berichtete Prof. Curdin Conrad aus Lausanne beim Allergy and Immunology Update (AIU), das in diesem Jahr als Onlinekongress ausgerichtet wurde. Insbesondere die gezielte Blockade von IL-17 brachte einen grossen Fortschritt in der Psoriasisstherapie.

### KURZ & BÜNDIG

- ▶ Antikörper, die in den über TH17-Zellen vermittelten Signalweg eingreifen, haben die Therapie von Patienten mit Psoriasis revolutioniert.
- ▶ An der Pathogenese der atopischen Dermatitis sind mehrere Signalwege beteiligt.
- ▶ Mit Dupilumab lässt sich bei atopischer Dermatitis bei etwa der Hälfte der Patienten ein EASI75 erreichen. Der Therapieeffekt hält langfristig an.
- ▶ Mit Nemolizumab kann insbesondere der Juckreiz bei atopischer Dermatitis gehemmt werden; dieser Antikörper gegen IL-31 wird auch bei anderen juckenden Dermatosen geprüft.
- ▶ Während die Therapie mit monoklonalen Antikörpern eher einen einzelnen Signalweg blockiert, werden mit JAK-Inhibitoren mehrere Signalwege blockiert.
- ▶ Die JAK-Inhibitoren unterscheiden sich in den von ihnen blockierten Januskinasen.
- ▶ Erfolge mit JAK-Inhibitoren wurden mittlerweile bei atopischer Dermatitis, bei Alopecia areata und bei der Vitiligo beobachtet.

### Lektionen zur IL-17-Blockade bei entzündlichen Darmerkrankungen

Wichtige Beobachtungen wurden in der Entwicklung von Secukinumab gemacht. Dieser erste IL-17A-Blocker sollte zunächst gegen entzündliche Darmerkrankungen (IBD: inflammatory bowel disease) entwickelt werden, doch diese Entwicklung musste gestoppt werden. Überraschend wurde nämlich nicht nur eine fehlende Effektivität, sondern zudem mehr Nebenwirkungen registriert. Es wurden darüber hinaus auch Schübe und Verschlechterungen der IBD beobachtet. Das erschien etwas paradox, hatte doch die IL-23-Blockade, beispielsweise mit Ustekinumab, bei Morbus Crohn zu Verbesserungen der IBD geführt. Wie war es also zu erklären, dass die Blockade von IL-17 Exazerbationen auslöste? Diese Beobachtungen führten zu dem Konzept der Differenzierung in pathogene und nicht pathogene TH17-Zellen: Während die pathogenen TH17-Zellen von IL-23 stimuliert werden, ist das bei den nicht pathogenen TH17-Zellen nicht der Fall (*Abbildung 2*) (2). Zwar produzieren beide Zelltypen IL-17 – deshalb auch ihre gemeinsame Klassifizierung als TH17-Zellen –, doch sie unterscheiden sich in weiteren freigesetzten Zytokinen. So wird das antiinflammatorische Zytokin IL-10 nur von den nicht pathogenen TH17-Zellen gebildet. Während die pathogenen TH17-Zellen bei der Gewebsentzündung eine wichtige Rolle spielen, sind beide TH17-Subtypen

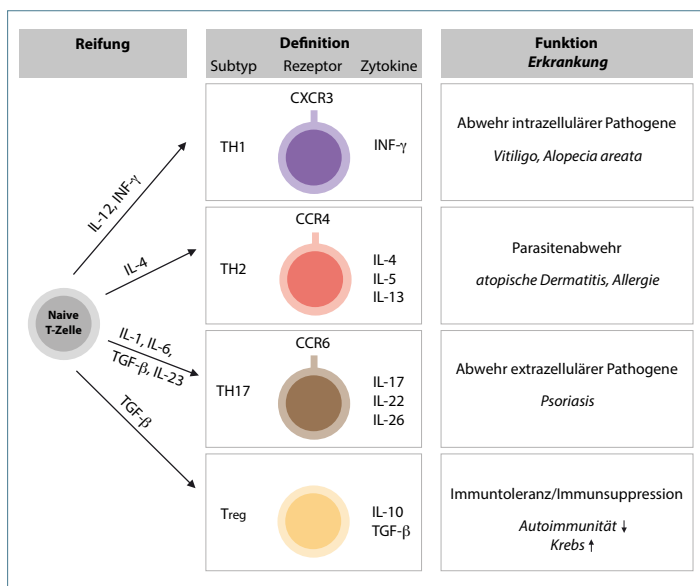


Abbildung 1: T-Zell-Subtypen und ihre Funktion  
(Quelle: nach Vortrag Curdin Conrad, courtesy C Schlapbach)

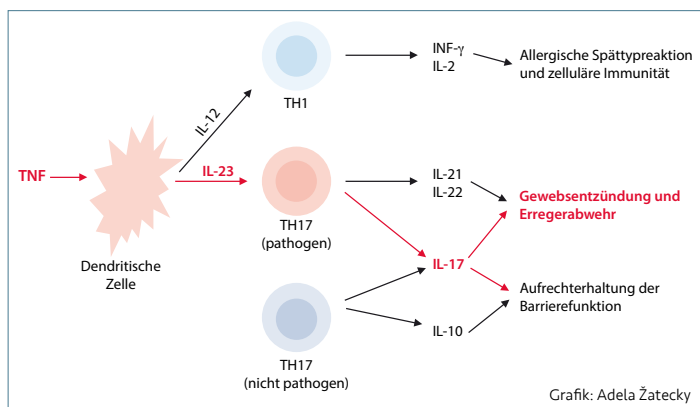


Abbildung 2: TH17-Signalweg und Konzept der TH17-Subtypen

Tabelle:

### Hilfe zur Auswahl des ersten Biologikums bei Psoriasis

	IL-17-Blocker	IL-23-Blocker
Sehr schwere Hauterkrankung	++	+++
Schnelle Wirkung erforderlich	+++	+
Psoriasis-Arthritis	+++	+
Übergewicht	+	+++
Chronisch entzündliche Darmerkrankung in der persönlichen oder der Familienanamnese	-	+++
Latente Tbc, Hepatitis B	+++	+++

(nach Curdin Conrad und Ahmad Jalili)

an der Kontrolle des Bakterienwachstums und an der Aufrechterhaltung der Barrierefunktion beteiligt. Während also durch IL-23-Blockade nur die pathogenen TH17-Subtypen gehemmt werden, führt die IL-17-Blockade zur Hemmung beider TH17-Subtypen, was letztlich zum Verlust der physiologischen Funktion von IL-17 in der Darmschleimhaut führt und die negativen Effekte von IL-17-Blockern bei IBD erklärt.

### IL-23-Blockade als erfolgreiches Konzept bei Psoriasis

Auch in der Dermatologie zeigten sich Unterschiede zwischen der Blockade von IL-17 und IL-23: So konnte beispielsweise in der Studie IMMerge mit dem IL-23-Blocker Risankizumab nach einem Jahr Therapie bei 87 Prozent der Psoriasispatienten ein PASI90 erzielt werden, verglichen mit 57 Prozent unter dem IL-17A-Blocker Secukinumab (3). Aus diesen Beobachtungen ergaben sich Ansätze, wie die Therapie bei Psoriasispatienten zwischen diesen beiden Substanzgruppen stratifiziert werden sollte, erläuterte Conrad (Tabelle): Bei Patienten, bei denen ein schneller Wirkungseintritt wichtig ist oder bei denen eine Psoriasis-Arthritis vorliegt, ist die Gabe eines Anti-IL-17 sinnvoll. Dagegen sollte zum Beispiel bei Patienten mit IBD unbedingt ein IL-23-Blocker gewählt werden. Auch bei Patienten mit Übergewicht und sehr schwerer Psoriasis ist eher die IL-23-Blockade von Vorteil.

### Wo stehen wir bei atopischer Dermatitis?

Im Unterschied zur Psoriasis gilt die atopische Dermatitis als klassische, von TH2-Zellen gesteuerte Erkrankung. Doch während sie in der Frühphase in der Tat von den TH2-typischen Zytokinen IL-4, IL-5 und IL-13 getriggert wird, gewinnen in der chronischen Phase auch hier INF- $\gamma$  und andere TH1-typische Zytokine ebenfalls an Bedeutung. «Es ist also nicht nur ein Signalweg, der die Erkrankung in einem chronischen Stadium vorantreibt, in dem wir die Patienten meistens behandeln», gab Conrad zu bedenken.

Dennoch war der erste Ansatz in der Biologikatherapie der atopischen Dermatitis die Blockade der TH2-Zytokine, und als ein erster Vertreter dieses Ansatzes ist mittlerweile der monoklonale Antikörper Dupilumab auf dem Markt. Er blockiert die IL-4-Rezeptor-Untereinheit  $\alpha$ , dadurch werden sowohl IL-4 als auch IL-13 gehemmt. Die Studiendaten für diesen Therapieansatz sind mittlerweile sehr solide – wie die Studien SOLO 1 und 2 sowie CHRONOS gezeigt haben, erreichen etwa die Hälfte der mit Dupilumab behandelten Patienten einen EASI75 (4). Damit sei diese Therapie eine gute Ergänzung der therapeutischen Optionen für diese Patienten, betonte Conrad.

Besonders bei Betrachtung des Langzeitverlaufs erweist sich diese Therapie als sehr zuverlässig. Das wurde beispielsweise in der offenen Extensionsstudie LIBERTY AD OLE gezeigt: Bis zu 3 Jahren blieb der Therapieeffekt von Dupilumab erhalten (5). Darüber hinaus hat sich Dupilumab auch als sehr sicheres Therapeutikum erwiesen. Die bei einigen Patienten beobachtete Hypereosinophilie ist vorübergehend und bildet sich bei fortgesetzter Therapie zurück. Eine wichtige, immer wieder beschriebene Nebenwirkung ist die Dupilumab-assoziierte Konjunktivitis, die spezifisch für Patienten mit atopischer Dermatitis ist und nicht beim Einsatz von Dupilumab

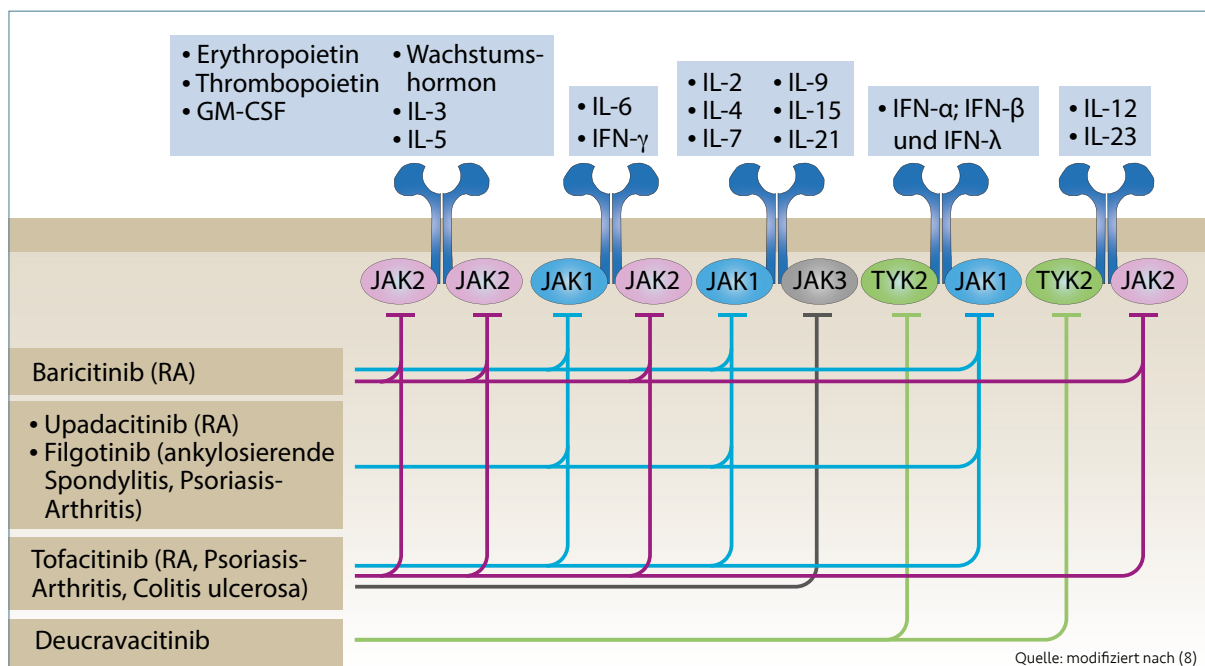


Abbildung 3: Übersicht der JAK-Inhibitoren

bei Asthma und anderen Indikationen beobachtet wird. Diese Nebenwirkung wird, je nach Studie, bei 8 bis 30 Prozent der mit Dupilumab behandelten Patienten mit atopischer Dermatitis beschrieben. Sie ist üblicherweise nicht schwer, allerdings störend für die Betroffenen. In der Behandlung dieser Nebenwirkung haben sich Tacrolimus-Salbe oder Augentropfen mit topischen Steroiden bewährt; wegen der Häufigkeit könne das auch prophylaktisch erwogen werden, betonte Conrad.

### Neue zielgerichtete Therapien bei atopischer Dermatitis

In der Pathogenese der atopischen Dermatitis ergeben sich noch weitere zielgerichtete Ansätze. In den letzten Jahren wurden Hemmstoffe gegen weitere involvierte Zytokine entwickelt. Ein ebenfalls vielversprechender Ansatz ist die Blockade von IL-31, wie sie beispielsweise mit dem Antikörper Nemolizumab umgesetzt wurde. Dieser Antikörper hat sich insbesondere in der Hemmung des Juckreizes bewährt, was durch eine schnelle und anhaltende Reduktion im Pruritus-Score belegt werden konnte (6). Die Effektivität auf der Haut war dagegen etwas geringer ausgeprägt: Nach 12 Wochen erreichten 43 Prozent der Patienten unter der Therapie mit Nemolizumab, verglichen mit 20,9 Prozent unter Placebo, einen EASI50 (6). Dafür werden mittlerweile weitere Indikationen, wie zum Beispiel die Prurigo, bei der der Pruritus ein zentrales Problem ist, untersucht.

Ein anderer Ansatz ist die Blockade von IL-22, beispielsweise mit dem Antikörper Fezakinumab. Dieses ursprünglich vor allem von TH17-Zellen gebildete Zytokin hat sich als wichtiger Mediator bei der atopischen Dermatitis erwiesen. Die Blockade mit Fezakinumab war in Studien effektiv bei Patienten mit atopischer Dermatitis. Bei einer Stratifizierung der Patienten nach ihrer IL-22-Expression in der Haut und anschließender Behandlung konnte gezeigt werden, dass diejenigen mit einer hohen IL-22-Expression besonders stark auf die Therapie mit Fezakinumab ansprachen, während diejenigen mit einer schwachen oder fehlenden IL-22-Expression von der Therapie nicht profitierten (7). «Das ist vermutlich die Zukunft, insbesondere bei atopischer Dermatitis, wo wir viele beteiligte Signalwege haben: Wir blockieren ein bestimmtes Zytokin oder einen bestimmten Signalweg in Abhängigkeit von dem tatsächlichen Profil des Patienten», betonte Conrad.

Kasten:

### Biologika und neuere orale Medikamente zur Behandlung von Plaquesoriasis

#### TNF- $\alpha$ -Inhibitoren

- ▲ Etanercept (Enbrel®, Benepali®, Elrezi®)
- ▲ Infliximab (Remicade®, Inflectra®, Remsima®)
- ▲ Adalimumab (Humira®, Amgevita®, Hulio®, Humiroz®, Idacio®, Imraldi™)
- ▲ Certolizumab pegol (Cimzia®)

#### IL-12/23-Inhibitor

- ▲ Ustekinumab (Stelara®)

#### IL-17-Inhibitoren

- ▲ Secukinumab (Cosentyx®)
- ▲ Ixekizumab (Taltz®)
- ▲ Brodalumab (in der Schweiz derzeit noch nicht zugelassen)

#### IL-23-Inhibitoren

- ▲ Guselkumab (Tremfya®)
- ▲ Risankizumab (Skyrizi®)
- ▲ Tildrakizumab (Ilumetri®)

### JAK-Inhibitoren hemmen mehrere Signalwege

Eine weitere neue Option, die nun auch immer mehr Eingang in die Dermatologie findet, ist die Therapie mit Inhibitoren der Januskinasen. Wie Conrad weiter erläuterte, seien heute 4 verschiedene Kinasen aus dieser Gruppe bekannt, die durch Wirkstoffe aus der Gruppe der «small molecules» gehemmt werden könnten: JAK1, JAK2, JAK3 sowie TYK2. Abhängig von der Kombination der Januskinasen, die mit den jeweiligen Zytokinrezeptoren assoziiert sind, werden von den Vertretern dieser Substanzgruppe auch unterschiedliche Signalwege gehemmt (siehe *Abbildung 3*) (8). Viele der Zytokine, die an der Pathogenese der atopischen Dermatitis beteiligt sind, werden durch eine Blockade von JAK1 in ihrer Funktion gehemmt. Deshalb können durch die JAK1-Inhibition mehrere relevante Signalwege der atopischen Dermatitis gehemmt werden.

Erfahrungen aus Studien zur Therapie von Patienten mit atopischer Dermatitis liegen für den JAK1/2-Hemmer Baricitinib sowie für den selektiven JAK1-Hemmer Upadacitinib bereits vor (9, 10). Unter Upadacitinib zum Beispiel erreichten 75 Prozent der Behandelten nach 16 Wochen einen EASI75 (10). Auch Abrocitinib sei ein selektiver JAK1-Hemmer, der nach den bisherigen Erfahrungen in der Therapie der atopischen Dermatitis ähnliche Effekte wie verschiedene Antikörpertherapien erziele, berichtete Conrad. Ein Vorteil dieser Therapie sei die rasche Juckreizlinderung unter der JAK1-Hemmer-Therapie.

### JAK-Hemmer auch bei Alopecia areata und Vitiligo erfolgreich

Die Alopecia areata ist eine klassische, TH1-vermittelte, entzündliche Erkrankung, die von IFN- $\gamma$  und IL-15 getriggert wird. Derzeit gibt es keine spezifische systemische Therapie. Die JAK1-Blockade erscheine deshalb als ein möglicher Weg, betonte Conrad. Er berichtete über einen eigenen Patienten mit Alopecia areata totalis, bei dem sich bereits mehrere vorangegangene Therapien einschliesslich Dexamethason über 6 Monate als wirkungslos erwiesen hätten. Nachdem er 6 Monate den Pan-JAK-Hemmer Tofacitinib eingenommen hatte, war zunächst nach 6 Monaten nur ein geringer Effekt mit nur einzelnen gewachsenen Haaren zu sehen. Auf Wunsch des Patienten wurde die Tofacitinib-Therapie dennoch fortgesetzt. Nach weiteren 4 Monaten war ein dichtes Haarwachstum im kompletten Kopfhairbereich sowie an den Augenbrauen zu beobachten. Fazit von Conrad: «Das ist absolut eine Option für die Zukunft. Und es laufen derzeit viele Studien, die eine Effektivität verschiedener JAK-Hemmer bei Alopecia areata zeigen.» Das Problem ist, dass nach einem Stopp der Therapie der Haarausfall wieder einsetzt – auch das konnte mittlerweile in mehreren Studien gezeigt

werden. Deshalb muss die Therapie wohl langfristig erfolgen. Auch topische JAK-Hemmer werden bei Alopecia areata geprüft.

Eine weitere TH1-vermittelte Hauterkrankung ist die Vitiligo. Nachdem bei einem Patienten, der eigentlich wegen seiner Alopecia areata mit einem JAK-Hemmer behandelt worden war, die gleichzeitige und schnelle Repigmentierung einer ebenfalls vorhandenen Vitiligo aufgefallen ist, wird die JAK-Hemmung auch bei dieser Indikation geprüft.

### Fazit

«Wir sind bereits im Stadium einer personalisierten Therapie für unsere Psoriasispatienten angekommen», so das Fazit von Conrad. Jede Klasse von Biologika hat hier besondere Vorteile, aber auch ihre Grenzen. Insgesamt ist man bei der Psoriasis mit den Möglichkeiten der Biologika weiter als bei anderen entzündlichen Dermatosen. Doch auch hier werden die Erkenntnisse aus der Immunpathogenese zunehmend in zielgerichtete und personalisierte Therapiekonzepte umgesetzt. ▲

### Adela Žatecky

Quelle: Allergy and Immunology Update (AIU), online am 30. Januar 2021.

### Referenzen:

1. Ivanov S: Interleukin-17 as a drug target in human disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(2):95-103.
2. Patel DD, Kuchroo VK: Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions. *Immunity.* 2015;43(6):1040-1051.
3. Warren RB et al.: Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol.* 2021;184(1):50-59.
4. Gooderham MJ et al.: Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3 Suppl 1):S28-S36.
5. Beck LA et al.: Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Aug;21(4):567-577.
6. Ruzicka T et al.: Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2017;376(9):826-835.
7. Brunner PM et al.: Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):142-154.
8. O'Shea JJ, Gadina M: Selective Janus kinase inhibitors come of age. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Feb;15(2):74-75.
9. Guttman-Yassky E et al.: Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Apr;80(4):913-921.e9.
10. Guttman-Yassky E et al.: Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Mar;145(3):877-884.