

Update atopische Dermatitis

Topische und systemische Therapie im Umbruch

Bei der topischen Behandlung der atopischen Dermatitis hat sich das erstmals vor zehn Jahren vorgeschlagene Konzept der proaktiven Therapie inzwischen breit durchgesetzt. Basierend auf neuen Erkenntnissen zur Pathogenese werden derzeit systemische Medikamente wie das Biologikum Dupilumab entwickelt, um eine gezielte Behandlung der atopischen Dermatitis zu ermöglichen.

Prof. Andreas Wollenberg aus München (D) fasste die aktuelle topische Therapie der atopischen Dermatitis in drei Faustregeln zusammen:

- ▲ Sichtbare Läsionen täglich antiinflammatorisch behandeln.
- ▲ Abgeheilte, individuelle Problemzonen 2-mal wöchentlich proaktiv behandeln.
- ▲ Die restliche Haut am ganzen Körper mit Emollientien pflegen.

Emollientien bessern die Trockenheit der Haut und in der Folge den Juckreiz sowie die Barrierefunktion. Da Emollientien direkt auf entzündeter Haut schlecht vertragen werden, ist es besser, einen akuten Dermatitis Schub zuerst antiinflammatorisch zu behandeln. Dazu eignet sich zu Beginn während etwa 3 Tagen ein stark wirksames (Klasse III) neueres topisches Kortikosteroid mit kurzer Halbwertszeit (z.B. Mometason, Fluticason) 1- bis 2-mal täglich. Wenn sich Erythem, Nässen, Juckreiz und Schlafstörungen nach wenigen Tagen gebessert haben, kann anschließend täglich mit einem mittelstark wirksamen Steroid (Klasse II, z.B. Prednicarbat) weiterbehandelt werden. Sehr stark wirksame Steroide (Klasse IV) werden zur Behandlung des atopischen Ekzems nicht empfohlen, besonders nicht bei Kindern (1).

Neben der antientzündlichen Erstlinientherapie in Form von topischen Steroiden wirken auch die topischen Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus gut gegen Entzündung und Juckreiz. Der antiinflammatorische Effekt kommt durch Hemmung der Produktion proinflammatorischer Zytokine in T-Zellen zustande, der juckreizstillende Effekt durch Hemmung der Mastzelldegranulation (1). Topisches Tacrolimus steht derzeit nur in Salbenform (0,1% und 0,03%) zur Verfügung, Pimecrolimus nur in Cremeform (1%). Es besteht Bedarf an weiteren galenischen Formulierungen der Calcineurin-inhibitoren, sagte der Referent. Die häufigste Nebenwirkung von topischen Calcineurininhibitoren ist ein Brennen, das etwa 5 Minuten nach dem Auftragen einsetzt und bis zu 1 Stunde dauern kann. Bei 2-mal täglicher

Applikation verschwindet diese vorübergehende Nebenwirkung innerhalb von 1 bis 2 Wochen wieder. Bei länger dauernder Behandlung kann als weitere Nebenwirkung bei Alkoholkonsum ein Flush mit Rötung der Haut auftreten. Dieser Effekt könne verhindert werden, wenn 30 Minuten vor dem Alkoholkonsum 500 mg Acetylsalicylsäure eingenommen würden, so der Referent. Die kutanen Nebenwirkungen der Steroide wie die Hautatrophie treten mit topischen Calcineurininhibitoren nicht auf. Entsprechend eignen sich Letztere auch gut für empfindliche Hautareale wie Gesicht (speziell Augenlider und perioral), Genitalregion, Axillen, Inguinalregion (1).

Proaktiv behandeln – das neue Konzept setzt sich durch

Traditionell beschränkte sich die antientzündliche topische Therapie auf sichtbare Läsionen des atopischen Ekzems. Sobald keine Läsionen mehr sichtbar waren, wurde die antiinflammatorische Therapie reduziert und danach ganz gestoppt und durch Emollientien zur Stabilisierung der Hautbarriere ersetzt. Zwar konnten akute Ekzemschübe mit dieser «reaktiven Therapie» in der Regel erfolgreich zum Verschwinden gebracht werden, aber Rezidive waren an der Tagesordnung (2). Eigentlich sollte neben der Behandlung des akuten Schubes auch für die langfristige Kontrolle dieser rezidivierenden Hauterkrankung gesorgt werden. Deshalb schlug Wollenberg am Kongress der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2007 ein neues Behandlungskonzept vor, das er «proaktive Therapie» nannte. Zu diesem Behandlungskonzept gehört im Anschluss an die intensive Akuttherapie (1- bis 2-mal täglich) eine langfristige, niedrig dosierte antiinflammatorische Therapie mit intermittierender (üblicherweise 2-mal wöchentlicher) Applikation nicht am ganzen Körper, sondern nur in den Problemzonen des Patienten (also den zuvor betroffenen Hautregionen), ergänzt durch die Anwendung von Emollientien in allen Hautarealen. Dieses Behandlungskonzept, das sich

breit durchgesetzt hat und von europäischen Experten empfohlen wird (1), beruht auf der Erkenntnis, dass bei Patienten mit atopischer Dermatitis – im Unterschied zu Patienten mit Psoriasis – normal aussehende Haut nicht normal ist, sondern eine gestörte Barrierefunktion und nur mikroskopisch erfassbare Zeichen von minimaler Entzündung mit lymphozytärem Infiltrat aufweist. Die proaktive Therapie verlängert die schubfreie Zeit stark, reduziert die Anzahl der Schübe und verbessert die Lebensqualität signifikant. Das proaktive Therapiekonzept funktioniert nach derzeitiger Studienlage vor allem mit topischen Kortikosteroiden der Klassen II und III und mit dem topischen Calcineurininhibitor Tacrolimus (1). Neuartige Systemtherapie der atopischen Dermatitis Zur Pathogenese der atopischen Dermatitis tragen nicht nur Anomalien der Hautbarrierefunktion, sondern auch Immunaktivierungen bei, sagte Prof. Emma Guttman aus New York (USA). Für Hautbarriere-defekte können genetische Filaggrinmutationen verantwortlich sein, aber auch die Zytokine der bei atopischer Dermatitis besonders wichtigen T-Zell-Subsets Th2 (IL-4, IL-13, IL-31) und Th22 (IL-22) supprimieren Hautbarriereproteine wie Filaggrin und Loricrin. Aufgrund neuer Erkenntnisse zur Pathogenese der atopischen Dermatitis gehören die Th2-Interleukine IL-4 und IL-13 zu den Hauptverantwortlichen für die Entstehung der klinischen Erkrankung. Der Interleukin-4-Rezeptor-alpha (IL-4R α) ist für den Signalpfad beider Zytokine zuständig. Mit Dupilumab steht ein Medikament in Entwicklung, das als gezielter Th2-Antagonist bezeichnet werden kann. Dupilumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der gegen IL-4R α gerichtet ist und die Signalübertragung von IL-4 und IL-13 hemmt.

Aktuelle Resultate von zwei Phase-III-Studien mit Dupilumab

In zwei randomisierten, plazebokontrollierten Phase-III-Doppelblindstudien mit identischem Design (SOLO 1 und 2) besserte Dupilumab bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis sowohl die Hautkrankheit als auch die Lebensqualität (3). An den beiden Studien beteiligten sich insgesamt 1379 Patienten, deren atopisches Ekzem mit topischer Therapie nicht adäquat behandelt werden konnte. Randomisiert wurden drei Behandlungsgruppen gebildet: während 16 Wochen Behandlung jede Woche mit 300 mg Dupilumab subkutan (1. Behandlungsgruppe) oder Behandlung jede 2. Woche mit 300 mg Dupilumab, alternierend mit Plazebo (2. Behandlungsgruppe) oder jede Woche Plazebobehandlung. Nach 16 Wochen waren die Hautläsionen in der ersten Behandlungsgruppe bei 37 Prozent (SOLO 1) beziehungsweise bei 36 Prozent (SOLO 2) der Patienten und in der zweiten Behandlungsgruppe bei

38 beziehungsweise 36 Prozent vollständig oder fast ganz abgeheilt (in der Plazebogruppe bei 10% bzw. 8%) (3). Die Resultate von EASI-75 (Reduktion \geq 75% beim Eczema Area and Severity Index Score) sahen nach 16 Wochen folgendermassen aus: In der 1. Behandlungsgruppe 52 beziehungsweise 48 Prozent der Patienten, in der 2. Behandlungsgruppe 51 beziehungsweise 44 Prozent, in der Plazebogruppe 15 beziehungsweise 12 Prozent (3). In der ersten Behandlungsgruppe betrug die durchschnittliche Verbesserung des EASI-Scores im Vergleich zum Studienbeginn nach 16 Wochen 72 beziehungsweise 69 Prozent, in der zweiten Behandlungsgruppe 72 beziehungsweise 67 Prozent und in der Plazebogruppe 38 beziehungsweise 31 Prozent (3). Auch bezüglich Juckreizlinderung und Verbesserung von Angst- und Depressionssymptomen sowie der Lebensqualität erwies sich Dupilumab im Vergleich zu Plazebo als nützlich. Die Referentin konnte sich im Rahmen von Studien selbst davon überzeugen, dass mit dem Biologikum auch bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis sehr gute Resultate erzielt werden können. «Mit Dupilumab können wir Krankheitschicksale ändern – jetzt können Betroffene mit atopischer Dermatitis hoffnungsvoll in die nächste Zukunft blicken», sagte sie. ▲

Alfred Lienhard

Referenzen:

1. Wollenberg A et al.: ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 729-747.
2. Wollenberg A et al.: Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol* 2012; 24: 253-260.
3. Simpson EL et al.: Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016; doi : 10.1056/NEJMoa1610020 (Epub ahead of print).

Quelle: «Topical treatment with glucocorticosteroids or calcineurin inhibitors: What, how and when?», Vortrag von Andreas Wollenberg, sowie «Update on pathophysiology of atopic dermatitis», Vortrag von Emma Guttman, im Rahmen der Veranstaltung «Atopic Dermatitis» (D3T04.1), beim 25. Jahreskongress der European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), 1. Oktober 2016 in Wien.