

Atopische Dermatitis

JAK-Inhibitoren als neue Hoffnungsträger

Gleich zwei Studien zeigen, dass JAK-Hemmer eine interessante neue Substanzklasse zur Behandlung der atopischen Dermatitis (AD) sein könnten (1, 2): Ein Vorteil ist, dass sie für die systemische Therapie oral einzunehmen sind. Doch auch in Cremebereitung entfalten sie eine starke topische Wirkung.

Die Rationale für JAK-Inhibitoren bei der AD besteht darin, dass zahlreiche inflammatorische Hauterkrankungen von löslichen Entzündungsmediatoren vorangetrieben werden, die auf dem JAK-Signalweg beruhen (3). Zudem modulieren sie auch IL-4 und IL-13, zwei Schlüsselzytokine in der Pathogenese der AD. Der starke juckreizlindernde Effekt wird einer Inhibierung von Januskinase-abhängigen Signalwegen pruritogener Zytokine wie IL-31 zugeschrieben.

Eine Studie an 36 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD demonstrierte jetzt die Effizienz von ASN002, einem dualen Hemmer von JAK und der Tyrosinkinase SYK (1).

Mit der höchsten Dosis der Prüfsubstanz erreichten 88 Prozent der Patienten am Tag 28 eine Verbesserung des EASI um 50 Prozent. Bei der Hälfte der Patienten gelang sogar eine Verbesserung des EASI um 75 Prozent. In dieser Studie wurden zudem Biopsien von der Haut mit Ekzemen und nicht betroffenen Hautarealen zu Studienbeginn sowie am Tag 15 und 28 entnommen und untersucht.

Am Tag 29 wiesen die betroffenen Hautareale der Verum-Patienten ein Phänotyp auf, der demjenigen von nicht betroffenen Hautarealen gleich. Dies war in der Placebogruppe nicht der Fall. Die Behandlung hatte auch einen starken Einfluss auf den Juckreiz, gemessen in einer numerischen Beurteilungsskala: Er sank bis Tag 29 um 80 Prozent.

Verbesserte Hautbarriere

Durch die Behandlung mit dem oralen JAK-Inhibitor in den beiden höchsten Dosen verbesserte sich auch der Barriere-

defekt in läsionaler Haut: Die Dicke der Epidermis und die K16mRNA-Expression nahmen zu. Typische AD-bedingte Pathologien der Epidermis wie eine Hyperplasie nahmen dagegen ab. Durch die Therapie sanken auch inflammatorische Chemokine und Zytokine der TH1/TH2- und TH17-Signalwege im Serum, was für die systemische Wirkung spricht (1). «Uns fehlen momentan effektive und sichere orale Behandlungen für unsere Patienten mit schwerer AD. Ich finde es bemerkenswert, dass wir dank der JAK-Inhibitoren Behandlungen haben, die zum einen die Klinik, aber auch das typische molekulare Profil der Hautläsionen verbessern. Wir müssen jetzt sehen, ob diese Ergebnisse in der noch laufenden Phase-IIb-Studie mit ASN002 langfristig bestätigt werden können», erklärte Prof. Emma Guttman-Yassky aus New York (USA) bei der Vorstellung der Daten.

Auch als Creme effektiv

Mit JAK-Inhibitoren können auch wirksame topische Zubereitungen hergestellt werden: Dies zeigte eine Studie, die von Prof. Brian Kim aus St. Louis (USA) vorgestellt wurde (2).

In diese Untersuchung wurden 307 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD eingeschlossen und zweimal täglich mit ruxolitinibhaltiger Creme behandelt. Bei Studienteilnehmern, die die höchste Konzentration (1,5%) erhielten, verbesserte sich nach einer Behandlungszeit von vier Wochen der EASI um 71,6 Prozent im Vergleich zu einer Verbesserung um 15,5 Prozent bei Teilnehmern, die eine wirkstofffreie Creme auftrugen. Alle vier Dosierungen von Ruxolitinib-Creme übertrafen signifikant die Vehikellkontrolle. Mit der JAK-Inhibitor-Creme in der höchsten Dosis wurden sogar zumindest numerisch bessere Ergebnisse im Vergleich zu einer Behandlung mit topischem Triamcinolon (0,1% zweimal täglich) erreicht (Abbildung). «Besonders bemerkenswert ist, dass der Juckreiz in allen Dosierungen rasch und stark gesenkt wurde», erklärte Kim.

Erste Effekte zeichneten sich bereits nach einer Behandlungsdauer von nur einem Tag ab. Diesbezüglich war die Ruxolitinib-Creme auch dem Steroid überlegen. Die Anwendung der JAK-Inhibitor-Creme verursachte keinerlei signifikante Nebenwirkungen. ▲

Susanne Kammerer

Quelle: Präsentationen beim 27. Kongress der European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), 12. bis 16. September 2017 in Paris.

Referenzen online unter www.rosenfluh.ch

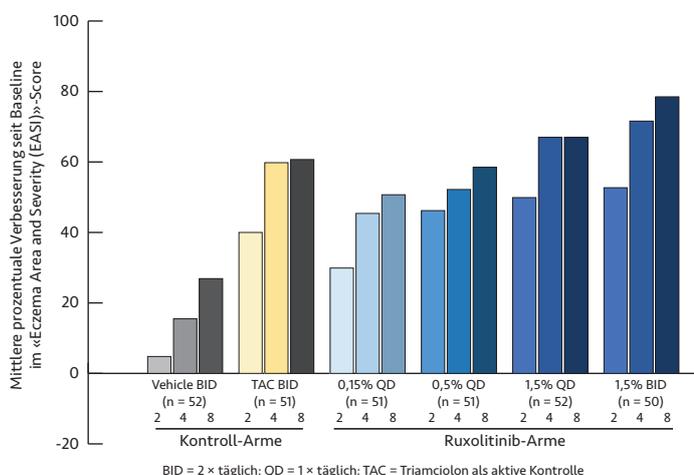


Abbildung 1: Topisches Ruxolitinib führte im Vergleich zur Gruppe mit der wirkstofffreien Creme zu einer signifikanten Verbesserung des EASI-Scores (prozentuale Verbesserung gegenüber Baseline in Woche 2, 4 und 8). (Quelle: [3])

Referenzen:

1. Guttman-Yasski E et al.: ASN002, a dual oral inhibitor of JAK/SYK signaling, improves the lesional skin phenotype towards non involved skin in moderate-to-severe atopic dermatitis patients, correlating with clinical outcomes. EADV 2018, Abstract Nr. D3T01.1H.
2. Kim B et al.: A phase 2, randomized, dose-ranging, vehicle- and active-controlled study to evaluate the safety and efficacy of topical ruxolitinib in adult patients with atopic dermatitis. EADV 2018, Abstract Nr. FC03.01.
3. Damski W, King BA: JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 736-744.