

## Innovativer Ansatz für die atopische Dermatitis

# Therapie mit Bakterienstamm des gesunden Hautmikrobioms

Das Immunsystem der Haut ist im Abwehrkampf gegen pathogene Bakterien nicht auf sich allein gestellt. Unterstützung erhält es von Bakterien des Hautmikrobioms, die selektiv unerwünschte Kolonisierungen bekämpfen. Besonders ein bestimmter Stamm von *Staphylococcus hominis* hat das Potenzial, die Behandlung des atopischen Ekzems in eine neue Richtung zu lenken. Darüber berichtete Prof. Richard Gallo aus San Diego (Kalifornien/USA) am virtuellen EADV-Kongress 2021.

Viele Befunde untermauern das Konzept, dass eine Dysregulation des Hautmikrobioms (Dysbiose) eine wichtige Rolle bei der atopischen Dermatitis (AD) spielt (siehe Kasten). Ist es möglicherweise ausreichend, bei der AD nur das Mikrobiom zu normalisieren? Lässt sich dadurch die Entzündung reduzieren und die Hautbarrierefunktion verbessern? Diesen Fragen geht das Forschungsteam von Richard Gallo nach. In der Haut von Patienten mit AD fehlen antimikrobielle Peptide (AMP), sowohl eigene menschliche als auch von Bakterien des Mikrobioms stammende. Die TH2-Zytokine IL-4 und IL-13 supprimieren bei AD humane AMP wie Cathelicidin und Beta-Defensine, die zum angeborenen antimikrobiellen Abwehrsystem gehören und normalerweise das Wachstum von pathogenen Bakterien wie *Staph. aureus* hemmen. Koagulase-negative Staphylokokken des Hautmikrobioms (z. B. *Staph. epidermidis*, *Staph. hominis*) produzieren eigene AMP, welche die menschlichen AMP bei der Abwehr pathogener Bakterien unterstützen. Beispielsweise produziert *Staph. hominis* Lantibiotika, die selektiv Hautpathogene wie *Staph. aureus* abtöten, aber keine Aktivität gegenüber Bakterien des normalen Mikrobioms (z. B. gegen *Staph. epidermidis*) aufweisen. Im gestörten Mikrobiom von Patienten mit AD fehlen Koagulase-

negative Staphylokokken mit protektiver Wirkung gegen *Staph. aureus* weitgehend.

### Erfolgreiche Studie mit Bakterientherapie

Topische Antibiotika eignen sich nicht zur Reduktion der Kolonisierung mit *S. aureus* und zur Verbesserung des gestörten Hautmikrobioms. Um für diese Aufgabe geeignete bakterielle Therapeutika zu finden, wurde das menschliche Hautmikrobiom einem Screening unterzogen. Als Kandidat für die topische Bakterientherapie wurde der Stamm *Staph. hominis* A9 (ShA9) ausgewählt. Dieser Stamm, der von der Haut Gesunder isoliert wurde, produziert 2 Lantibiotika, die selektiv *Staph. aureus* hemmen oder abtöten. Ein weiterer von ShA9 produzierter Stoff hemmt bei *Staph. aureus* die Expression eines proinflammatorischen Toxins. ShA9 war bei 21 Prozent der getesteten Gesunden auffindbar, aber nur bei 1 Prozent der Patienten mit AD (1). Das Forschungsteam des Referenten führte kürzlich bei 54 Erwachsenen mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis und positiver *Staph.-aureus*-Kultur eine randomisierte, Vehikel-kontrollierte Doppelblindstudie (Phase 1) durch (1). Während 7 Tagen applizierten 36 Patienten 2-mal täglich ShA9 auf die ventralen Unterarme, während 18 Patienten nur das Vehikel erhielten. Die Biotherapie wurde in dieser kleinen, kurzen Studie gut toleriert (signifikant weniger unerwünschte Ereignisse mit ShA9 als mit dem Vehikel allein). Symptome der AD wurden in der aktiven Behandlungsgruppe reduziert. Die Kolonisierung mit *Staph. aureus* nahm in der ShA9-Gruppe ab. Die Abnahme blieb während 96 Stunden nach Behandlungsende bestehen. ▲

Alfred Lienhard

Quelle: Vortrag PLA-01 «Emerging priorities for microbiome research» beim 30. Jahreskongress der European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) am 30. September 2021, online.

Referenz:

1. Nakatsuji T et al.: Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial. *Nat Med* 2021; 27: 700-709.

### Zusammenhänge zwischen der Dysregulation des Hautmikrobioms und atopischer Dermatitis

- ▲ Eine Kolonisierung mit dem pathogenen Bakterium *Staphylococcus aureus* ist bei den meisten bis allen Patienten mit atopischer Dermatitis zu finden. Das Ausmass der Kolonisierung korreliert mit dem Schweregrad des atopischen Ekzems.
- ▲ Experimente bei Hunden, Katzen und Mäusen zeigen, dass eine Kolonisierung mit *Staph. aureus* die Entzündung antreibt.
- ▲ In Übereinstimmung mit der Hygienehypothese ist die Krankheitsinzidenz bei frühkindlicher Exposition gegenüber verschiedenen Mikroben (z. B. auf dem Bauernhof) reduziert.
- ▲ Bei Kindern geht die Dysbiose der Krankheitsentwicklung voraus.
- ▲ Effektive Behandlungen der immunologischen Störungen (z. B. durch topische Steroide oder Dupilumab) verbessern die Zusammensetzung des Mikrobioms.

(nach Richard Gallo)