

Atopische Dermatitis

JAK1-Hemmer funktionieren auch im Praxisalltag

Januskinase-Inhibitoren hemmen den Signalweg der Entzündung und somit gleichzeitig die Produktion mehrerer proinflammatorischer Zytokine. Bei atopischer Dermatitis bedeutet dies, dass Juckreiz und Entzündung zurückgehen und sich das Hautbild bessert.

Interleukin-4 und IL-13 sind bei der Atopischen Dermatitis (AD) wichtige Entzündungsmediatoren, die heutzutage effektiv durch Dupilumab gehemmt werden können, wodurch der Juckreiz und die Hautentzündungen gelindert werden. An der Entstehung der AD seien jedoch noch eine ganze Reihe weiterer proinflammatorischer Zytokine beteiligt, erinnerte Prof. Dr. April W. Armstrong aus Los Angeles (Kalifornien/USA). Besser wäre es da, schon

früher in der Entzündungskaskade anzusetzen und die Produktion von gleich mehreren Zytokinen, z. B. auch das für den Juckreiz massgebliche IL-31, zu hemmen.

Mit Januskinase-Hemmern kann das gelingen. Denn mit diesen Hemmstoffen wird der JAK-STAT-Signalweg blockiert, was dazu führt, dass die Gene für die proinflammatorischen Zytokine nicht mehr exprimiert werden.

Mit dem Januskinase 1 (JAK1)-Hemmer Upadacitinib (Rinvoq®) funktioniert die Entzündungshemmung bereits bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis. Seit 2021 sei der orale JAK1-Hemmer in der EU auch für Patienten mit moderater oder schwerer AD zugelassen und mittlerweile in die europäische Leitlinie (EuroGuiDerm) mit einem hohen Empfehlungsgrad aufgenommen worden, wie Prof. Stephan Weidinger aus Kiel (D) berichtete (1).

Erste Real-World-Daten

Doch bekanntlich können sich oft die Erfolgsquoten der Studien von denen im Praxisalltag unterscheiden. Oft werden die Erwartungen der Patienten – vor allem zur Juckreizlinderung – nicht erfüllt.

Inwieweit Upadacitinib in der Praxis funktioniert, sollte mit der AD-VISE-Studie festgestellt werden. AD-VISE ist eine laufende prospektive multinationale Beobachtungsstudie zur Bewertung des Einsatzes von Upadacitinib (UPA) bei AD in der klinischen Routinepraxis über einen Zeitraum von 2 Jahren. Weidinger berichtete von der kürzlich veröffentlichten Zwischenanalyse nach 2 und 4 Monaten Behandlung, bei der die Daten von insgesamt 267 Patienten (2 Dosierungen 15mg, n = 155, und 30 mg UPA bei besonders schwer Betroffenen, n = 112) ausgewertet wurden (2).

Hautbild verbessert sich mit Dauer der Behandlung

- ▲ Einen EASI 75 (75-prozentige Besserung des Hautbildes im Eczema Area and Severity Index) im Vergleich zum Ausgangswert erreichten nach 2 Monaten 71,1 Prozent der Teilnehmer, nach 4 Monaten steigerte sich dieser Prozentsatz auf 78,8 Prozent.
- ▲ Ein EASI 90 konnte nach 2 Monaten bei 46,9 Prozent erzielt werden, nach 4 Monaten waren es 56,2 Prozent.
- ▲ Auch in der validierten Untersucher-Bewertung (validierte Investigator global Assessment = vIGA-AD) konnte nach 2 Monaten bei 51 Prozent ein reines oder nahezu reines Hautbild festgestellt werden, nach 4 Monaten hatten über 60 Prozent der Teilnehmer eine nahezu unauffällige Haut.

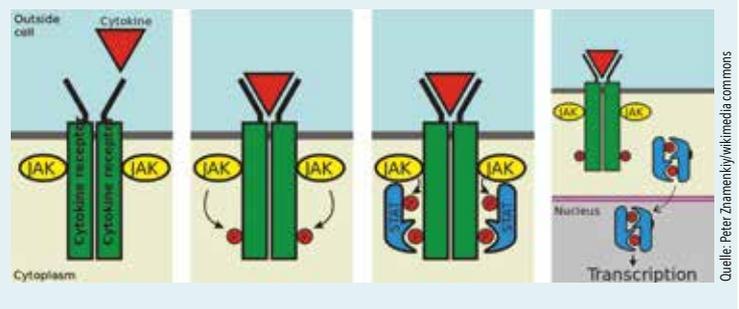
Juckreiz sinkt ...

Eines der wesentlichen Kriterien für den Behandlungserfolg ist der Rückgang des Juckreizes. Dieser wurde mit der Worst Pruritus Numeric Rating Scale (WP-NRS) beurteilt. Wie Weidinger berichtete, hatten nach 2 Monaten knapp 70 Prozent der AD-Patienten eine Linderung des Juckreizes um mindestens 4 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert erreicht, dieser Prozentsatz verbesserte sich allerdings mit der Behandlungsdauer nicht wesentlich. Immerhin 41

Der JAK-STAT-Signalweg

Einige Zytokin-Rezeptoren auf der Zell-Oberfläche besitzen keine eigene Enzymaktivität und benötigen daher Januskinasen, um intrazelluläre Signalkaskaden zu aktivieren. Beim Andocken eines Signalmoleküls an den Rezeptor werden die Januskinasen (JAK) aktiviert. JAK phosphorylieren hierbei STAT-Proteine (signal transducer and activator of transcription). Diese bewegen sich nun zum Zellkern, wo sie die Transkription spezifischer Zielgene stimulieren können – beispielsweise die für Interferone, Interleukine und andere proinflammatorische Zytokine. Aber auch die Produktion von Leptin, Prolaktin oder Wachstumshormonen werden über den JAK-STAT-Signalweg gesteuert.

Wird der Signalweg durch JAK-Hemmer unterbrochen, vermindern sich verschiedene Mediatoren der Hautentzündung.



Prozent gaben nach 4 Monaten an, keinen oder kaum noch Juckreiz zu spüren.

...und Lebensqualität steigt

Auch bei der Lebensqualität schlugen die Erfahrungen mit Upadacitinib positiv zu Buche: 80 Prozent der AD-Patienten gaben im Dermatology Life Quality Index (DLQI) eine Verbesserung um mindestens vier Punkte an. ▲

Angelika Ramm-Fischer

Referenzen:

1. Wollenberg A et al.: European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(9):1409-1431. doi: 10.1111/jdv.18345.
2. Lima H et al.: Real-World Use and Effectiveness of Upadacitinib in Adults and Adolescents With Atopic Dermatitis: Preliminary Analysis of the Real-World Multicountry AD-VISE Study. EADV 2023, e-Poster 0535; Abstract N°: 5328

Quelle: Abendsymposium «The reason is clear: JAK inhibition in atopic dermatitis» (Veranstalter: Abbvie) beim Jahreskongress der European Academy of Allergy and Venereology (EADV), am 13. Oktober 2023 in Berlin und online.