

## Atopische Dermatitis

# Interleukin-Antikörper wirkt rasch und ist effektiv

Die Prävalenz der atopischen Dermatitis liegt weltweit bei bis zu 20%. Möglicherweise spielen Interleukin-4 und -13 im Rahmen der Pathogenese eine Rolle. Bei Asthma-Patienten hat sich der humane, monoklonale Antikörper Dupilumab, der diese Interleukine blockiert, bereits als effektiv erwiesen. Die Wissenschaftler um L. A. Beck haben nun die Wirksamkeit von Dupilumab bei atopischer Dermatitis untersucht.

N Engl J Med 2014; 371: 130–139

Die Analyse basierte auf den Ergebnissen von insgesamt 4 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien, an denen erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis teilnahmen. Im Einzelnen handelte es sich um zwei 4-wöchige und eine 12-wöchige Studie, innerhalb derer Dupilumab als Monotherapie zum Einsatz kam. In einer weiteren 4-wöchigen Studie wurde der monoklonale Antikörper den Studienteilnehmern in Kombination mit topischen Glukokortikoiden verabreicht. Als Studienendpunkte wählten die Autoren den Eczema Area and Severity Index (EASI), die Gesamtbeurteilung durch einen Arzt, das Auftreten von Pruritus und unerwünschten Ereignissen, die Level verschiedener Biomarker im Serum (z. B. Thymus and Activation-regulated Chemokine [TARC] und IgE) sowie RNA-Expressionsprofile.

## Dupilumab reduziert die Krankheitsaktivität deutlich

Innerhalb der 4-wöchigen Monotherapiestudien verbesserten sich unter Dupilumab rasch die klinischen Indizes, die Biomarkerlevel sowie die RNA-Expressionsprofile, wobei die Veränderungen dosisabhängig waren. Die Ergebnisse der 12-wöchigen Monotherapiestudie waren wie folgt: 85% der Patienten der Dupilumab-Gruppe gegenüber 35% der Placebo-Gruppe zeigten eine 50%ige Reduktion des EASI-Wertes (EASI-50) ( $p < 0,001$ ). Gleichzeitig hatte die ärztliche Gesamtbeurteilung bei 40% der mit Dupilumab behandelten Patienten ein vollständiges bzw. fast vollständiges Verschwinden der

Hautläsionen zum Ergebnis, innerhalb der Placebo-Gruppe war dies lediglich bei 7% der Fall ( $p < 0,001$ ). Der Pruritus-Wert ging jeweils um 55,7 und 15,1% zurück ( $p < 0,001$ ). Im Rahmen der 4-wöchigen Kombinationsstudie erreichten alle Patienten, die Dupilumab plus topische Glukokortikoide erhielten, die EASI-50-Kriterien, im Vergleich zu 50% der Patienten mit einer gleichzeitigen Verabreichung von Glukokortikoiden und Placebo ( $p = 0,002$ ). In allen Studien traten unerwünschte Ereignisse in den Dupilumab- und Placebo-Gruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf. Die meisten dieser Ereignisse waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt und von kurzer Dauer. Unter Placebo kam es häufiger zu Hautinfektionen, während die Autoren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen als häufigste unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Dupilumab identifizierten.

## Fazit

Innerhalb der 4 Studien reduzierte der monoklonale Antikörper Dupilumab bei Patienten mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis deutlich die Krankheitssymptome sowie die damit assoziierten Biomarkerlevel. Die Autoren schlussfolgern, dass im Fall des allergischen Asthmas sowie der atopischen Dermatitis möglicherweise die gleichen Faktoren, wie bspw. Interleukin-4 und -13, beteiligt sind. In zukünftigen Studien sollte ihrer Meinung nach untersucht werden, ob dies auch auf weitere atopische Erkrankungen zutrifft und, ob Dupilumab hier ebenfalls wirksam ist.

Dr. Frank Lichert, Weilburg

## Epidermolysis bullosa

# Haut besteht Belastungstest

Die Ursache der Epidermolysis bullosa (EB) ist ein Gendefekt, der zu einem Fehlen oder einem Mangel an verschiedenen Struktureiweißen führt. Bei einer besonders schweren Form ist das Protein Kollagen 7 nicht oder zu wenig vorhanden. Fehlt diese Verbindung zwischen den Schichten der Haut, reißt diese bei geringster mechanischer Belastung oder bildet Blasen. Das führt zu Entzündungen und Wunden. Sehr oft kommt es durch die ständigen Läsionen auch zu aggressiven Formen von Hautkrebs. Forschern um D. Wenzel ist es nun gelungen, Mäuse mittels Fibroblasteninjektion zu behandeln. Bei diesem Verfahren werden Fibroblasten zwischen die Hautschichten gespritzt, wo diese Kollagen 7 produzieren. Dazu führten die Forscher Hautzellen erkrankter Mäuse in das Stammzellstadium zurück. In diesen Stammzellen wurde der genetische Defekt, die Kernursache der Krankheit, repariert. Anschließend wurden die reparierten Zellen wieder zu Fibroblasten differenziert und in den Organismus zurückgeschleust. Auch nach mehreren Monaten zeigten sich keine unerwünschten Immunreaktionen und das Hautkrebsrisiko erhöhte sich nicht.

Der größte Erfolg für die Wissenschaftler war schließlich die deutlich erhöhte Reißfestigkeit der Haut. Forschungsleiterin A. Meixner zu den Ergebnissen: „Unser mechanischer Belastungstest zeigte, dass die Haut der mit Stammzelltherapie behandelten Mäuse stabil war und keine Wunden mehr entstanden. Es war also genug Kollagen 7 zwischen den Hautschichten vorhanden, um diese auch wirklich ordentlich zusammenzuhalten. Somit zeigt unsere Studie eindeutig, dass die vorliegende Methode für eine zukünftige Therapie der EB geeignet ist.“ Für schwere Formen muss zudem noch eine systemische Applikation entwickelt werden, bei der die Zellen über die Blutbahn in den gesamten Körper geschleust werden. Hier sind nämlich auch schwer zugängliche Epithelien betroffen, wie die Schleimhäute im Mund oder Darm.

Nach einer Mitteilung des Instituts für Molekulare Biotechnologie (IMBA), Wien/Österreich