

# Ein Quantensprung in der Therapie entzündlicher Dermatosen

D. Barth<sup>1</sup>, J. Barth<sup>1</sup>

Die Psoriasis (Schuppenflechte) und die Atopische Dermatitis (Neurodermitis) gehören zu den mit Abstand häufigsten entzündlichen Erkrankungen im Bereich der Dermatologie. In den letzten drei Jahrzehnten hat sich das Wissen über die Pathogenese der beiden Dermatosen stark erweitert. Die spezifischen Entzündungsabläufe beider Erkrankungen konnten in wesentlichen Details aufgeklärt und Angriffspunkte für eine gezielte Therapie ermöglicht werden. Es ist das Verdienst medizinischer und pharmazeutischer Forschung, dass, basierend auf diesen Erkenntnissen, innerhalb weniger Jahre zielgerichtete Therapeutika zur spezifischen Unterdrückung der Entzündungskaskaden entwickelt wurden, die der systemischen Dermatotherapie ungeahnte neue Möglichkeiten und therapeutische Erfolge eröffneten.

## Psoriasis

Die Therapie der Psoriasis vulgaris (PV) basierte bis zur Einführung der Biologika im Wesentlichen auf folgenden fünf Säulen: Keratolyse mit Salicylsäure oder Harnstoff-haltigen Externa; Lokalthherapie mit topischen Steroiden oder Vitamin D-Analoga (Calcipotriol, Tacalcitol); Systemtherapie mit Fumarsäureestern, Cyclosporin, Retinoiden und Methotrexat; Lichttherapie (Schmalspektrum UVB mit 311 nm oder Bade-PUVA mit Psoralen als Photosensibilisator); Reha-Maßnahmen. Hierunter waren die Therapieerfolge aber oft bezüglich Wirksamkeit und Wirkdauer

begrenzt und insbesondere bei Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis (PSA) unzureichend.

Bei der daher dringend notwendigen Einführung neuer Therapeutika, insbesondere der Biologika, profitierten die Dermatologen initial unter anderem sehr von den Erfahrungen der rheumatologischen Kollegen. Bei der Behandlung der Rheumatoiden Arthritis und der Juvenilen Idiopathischen Arthritis wurde im Jahr 2000 der Tumornekrosefaktor alpha-Antagonist Etanercept in Europa zugelassen. Die Erweiterung der Zulassung erfolgte zwei Jahre später für die Therapie der aktiven, progressiven PSA und im Jahr 2005 zur Therapie der mittelschweren bis schweren, chronischen PV vom Plaques-Typ. Es folgten im Verlauf weitere, gegen TNF alpha gerichtete Substanzen, unter denen vor allem Adalimumab wegen des guten Nutzen-/Risiko-Profils breite Anwendung erfuhr.

Biologika (weil biotechnologisch hergestellt) zeigten in breit angelegten klinischen Studien wie auch später in der täglichen Praxis überzeugende Heilungsraten der Psoriasis und Psoriasis-Arthritis bei gut handhabbarem Nebenwirkungspotenzial. Voraussetzung für die Anwendung der hochpreisigen Medikamente ist unter anderem eine dem Wirtschaftlichkeitsgebot verpflichtete initiale Anwendung oben genannter Basistherapeutika wie Fumarsäureester, Retinoide, Cyclosporin und Methotrexat. Sollten diese nicht wirksam oder nicht verträglich sein oder schwere Nebenwirkungen verursachen, kann bei entsprechender Krankheitsschwere die Indikation für die Anwendung eines Biologikums gestellt werden. Die hier-

für verwendeten Scores zum Nachweis der Krankheitslast und der Wirksamkeit der Medikamente sind bereits in den Zulassungsstudien der Medikamente zur Anwendung gekommen und umfassen unter anderem folgende Parameter: Psoriasis activity and severity index – PASI (bis 72 Punkte), Dermatologischer Lebensqualität Index – DLQI (0 bis 32 Punkte) und Physician global assessment – PGA (0 bis 5 Punkte) sowie Body surface area – BSA (0 bis 100 Prozent). Die Nebenwirkungen der ersten Biologika aus der Gruppe der TNF-Antagonisten beinhalteten vor allem bakterielle und virale Infektionen, Reaktionen an der Injektionsstelle und gelegentliche Autoantikörperbildung. In aktuellen Langzeitbeobachtungen und Registern wird darüber hinaus intensiv auf weitere mögliche Nebenwirkungen geachtet.

Für Ärzte wie Patienten brachten diese ausschließlich parenteral verabreichten Systemtherapeutika sowohl neue Chancen wie auch neue Herausforderungen. Die Dermatologen näherten sich auf diesem neuen Aktionsfeld mit ihrem therapeutischen Instrumentarium wieder der Inneren Medizin und der Immunologie an und öffneten sich zugleich weiteren pharmakotherapeutischen Erkenntnissen.

Im Jahr 2009 wurde mit Ustekinumab, einem humanen monoklonalen Antikörper der gegen die Interleukine (IL) 12 und 23 gerichtet ist, eine neue Substanzgruppe in die Psoriasis-Therapie eingeführt. Damit startete ein sehr effizientes Behandlungsprinzip der Erkrankung, das in den folgenden Jahren dominanter und spezifischer wurde. Bald erkannte man auch die Bedeutung

<sup>1</sup> Hautarztpraxis Dr. Dietrich Barth & Kollegen, Leipzig

von IL 17 im Entzündungsgeschehen und entwickelte vor allem gegen dessen Untereinheit IL 17A nunmehr vier wirksame Therapeutika. Deren neuestes ist Bimekizumab, das zusätzlich auch die Untereinheit IL 17F hemmt. Aber IL 23 blieb im Fokus pharmakotherapeutischer Forschungen. In kurzer

Abfolge kamen Ende des vergangenen Jahrzehntes weitere IL 23-Antagonisten zur Zulassung. In Vergleichsstudien zeigten die Interleukin-Antagonisten gegenüber den TNF alpha-Blockern deutlich bessere Heilungsraten, die zum Beispiel häufiger bis zur Erscheinungsfreiheit der Patienten führten.

Zudem sind die beobachteten Nebenwirkungen weitaus geringer.

Parallel zur Entwicklung biotechnologisch hergestellter Systemtherapeutika lief auch die Suche nach intrazellulär wirksamen Substanzen (small molecules). Bereits 2015 kam Apremi-

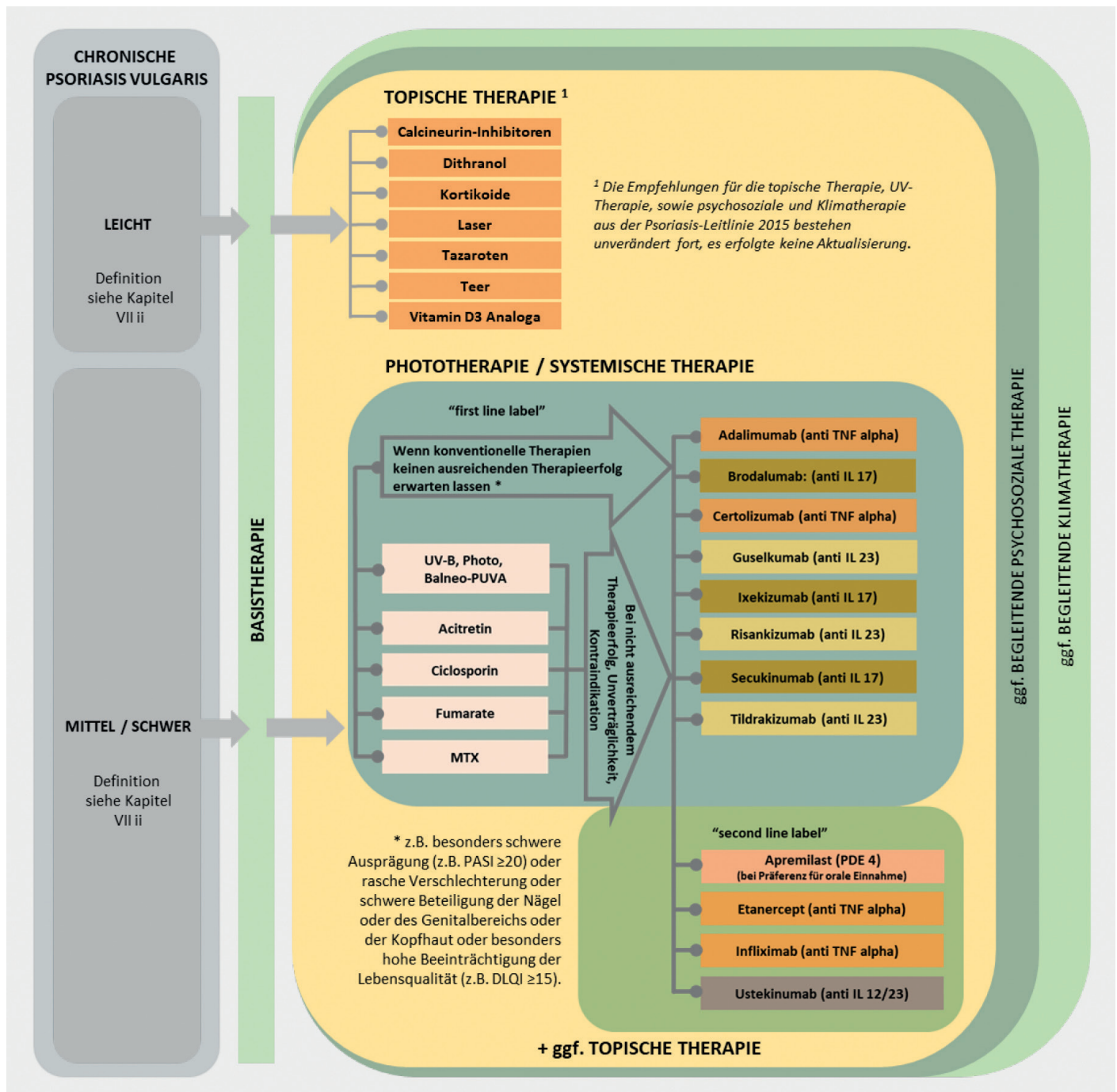


Abb. 1a: Übersicht über die aktuellen Therapiemodalitäten nach der aktuellen S3-Leitlinie zur Psoriasis vulgaris von 2/2021 – [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-001k\\_S3\\_Therapie-Psoriasis-vulgaris\\_2021-04-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-001k_S3_Therapie-Psoriasis-vulgaris_2021-04-verlaengert.pdf)

Therapie / Besondere Situationen	Konventionelle Systemtherapeutika					Small molecules		TNF Inhibitoren				anti-IL12/23p40	anti-IL17			anti-IL23		
	Actiretin	Ciclosporin	Fumarate	Methotrexat	Apremilast	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab	Brodalumab	Guselkumab	Tildrakizumab	Risankizumab		
(Begleitende) Psoriasis Arthritis				↑↑ periphere aktive Gelenkbeteiligung		↑↑ bei Nichtansprechen auf MTX												
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Morbus Crohn	↑ insbesondere Fälle mit leichter paradoxer Psoriasis			↑ 2. Wahl (bei Präferenz für orale Einnahme)			↑↑ 1. Wahl				↓			↑ 2. Wahl, wenn anti-TNF alpha nicht geeignet				
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Colitis ulcerosa	↑ insbesondere Fälle mit leichter paradoxer Psoriasis		↑ 2. Wahl (bei Präferenz für orale Einnahme)		↑ 2. Wahl orale Behandlung		↑↑ 1. Wahl		↑↑ 1. Wahl		↓			↑ 2. Wahl, wenn anti-TNF alpha nicht geeignet				
Diabetes mellitus / Metabolisches Syndrom		↓		↓														
Dyslipidämie	↓	↓																
Fortgeschrittene Herzinsuffizienz	↑	↓		↑	↑	↓↓					↑							
Herzkrankheit: Ischämische Herzerkrankung		↓		↑					↑									
(Begleitende) latente / behandelte Tuberkulose	↑		↑		↑	↓↓					↑			↑				
Schwangerschaft	↓↓		↓	↓↓	↓				↑									

Abb. 1b: Übersicht über die aktuellen Therapiemodalitäten nach der aktuellen S3-Leitlinie zur Psoriasis vulgaris von 2/2021 – [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-001k\\_S3\\_Therapie-Psoriasis-vulgaris\\_2021-04-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-001k_S3_Therapie-Psoriasis-vulgaris_2021-04-verlaengert.pdf)

last zur Zulassung, das inzwischen ein über die Psoriasis-therapie hinausgehendes Anwendungsspektrum hat. Zu dieser Substanzgruppe gehören darüber hinaus die aktuell viel Aufmerksamkeit erfahrenden Januskinase-Hemmer (JAK-Hemmer). Durch die intrazelluläre Hemmung der Januskinasen können entzündungsfördernde Aktivierungsvorgänge gebremst werden. Gegenwärtig sind mehrere dieser Substanzen in der klinischen Erprobung bei PV. Bisher zugelassen ist jedoch nur Tofacitinib zur Behandlung der PSA. Mit der Zulassung von JAK-Hemmern für die Therapie der Plaque-Psoriasis ist jedoch in naher Zukunft zu rechnen. Die Vielfalt und Effizienz der in den letzten zwei Jahrzehnten eingeführten Therapeutika ermöglicht es den behandelnden Ärzten, bei Kenntnis und Abwägung der umfangreichen Datenlage, entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie

zur Psoriasis vulgaris nunmehr eine zunehmend personalisierte Therapie durchzuführen.

### Atopische Dermatitis

Auch in die Systemtherapie der Atopischen Dermatitis (AD) ist in den letzten fünf Jahren viel Bewegung gekommen. War die Therapie bis 2017 neben der Anwendung rückfettender Externa nur auf topische und systemische Kortikosteroide, topische Calcineurin-Inhibitoren und Ciclosporin sowie zahlreiche off-label Versuche beschränkt, steht heutzutage auch bei dieser Krankheit die Hemmung krankheitsrelevanter Zytokine im Fokus. Dies schlägt sich bereits teilweise in der aktuellen Leitlinie zur AD nieder, in der jedoch noch nicht alle neuen Systemtherapeutika aufgenommen wurden, da die Zulassung zum Teil erst im letzten Jahr erfolgte.

Der Anfang wurde durch Dupilumab gemacht, das 2017 in der Europäischen Union zur Behandlung der AD zugelassen wurde. Es blockiert den Interleukin 4-Rezeptor und damit zwei für die atopische Entzündungskaskade wichtige Interleukine – IL 4 und IL 13. In den klinischen Studien konnten überzeugende Ansprechraten beobachtet werden. Inzwischen ist mit Tralokinumab ein weiterer Antikörper, der Interleukin 13 bindet und blockiert, verfügbar. Die Nebenwirkungsraten dieser Substanzen sind vergleichsweise gering und umfassen vor allem Reaktionen an der Einstichstelle und Konjunktividen. Ein Vorscreening oder regelmäßige labormedizinische Begleituntersuchungen sind bislang nicht erforderlich. Auch die bereits erwähnten JAK-Hemmer haben in der Therapie der AD inzwischen ihren Platz. Nach der europäischen Zulassung von Baricitinib

2020 sind mit Upadacitinib und Abrocitinib zwei weitere Vertreter dieser Substanzklasse zugelassen. Sie greifen beide in differenzierter Weise in den JAK-STAT-Signalweg ein, hemmen vor allem die Januskinase 1 und erzielen dabei vor allem sehr schnell eine juckreizlindernde Wirkung. Die Hautveränderungen erfahren ebenfalls eine deutliche Besserung im Vergleich zu herkömmlichen Systemtherapeutika. Das Nebenwirkungsspektrum ist aber größer als das der Interleukin-Antagonisten. Ein Pre-Screening und regelmäßige Laborkontrollen sind daher erforderlich. Aktuell werden die JAK-Hemmer einer genaueren Untersuchung durch die EMA unterzogen, da es bei dem nur für die RA und Psoriasis-Arthritis zugelassenen Tofacitinib zu einer Häufung von thrombembolischen Ereignissen und der Zunahme von Malignomen gekommen sein könnte. Für andere JAK-Hemmer konnte dies bislang nicht beobachtet werden.

In den nächsten Jahren sind bei AD ähnlich vielfältige therapeutische Möglichkeiten wie bei der Psoriasis zu erwarten. Vor allem die neuen Systemtherapeutika werden die Behandlung von Patienten mit mittelschweren und schweren Krankheitsformen verbessern und die Lebensqualität Betroffener erheblich steigern. Mit dem Ablauf der Patentrechte von Originalpräparaten werden zudem preisgünstigere Biosimilars verfügbar. Die Lokaltherapie dürfte leichteren Krankheitsfällen vorbehalten bleiben und durch neue, effektive Externa ergänzt werden.

Die neuen systemischen Therapieverfahren bei der Psoriasis und der Atopischen Dermatitis erfordern eine besondere Qualifikation der Therapeuten, die durch entsprechende Zertifikate der Deutschen Dermatologischen Akademie (DDA) bestätigt wird. Für diese Therapie infrage kommende Patienten sollten in Zusammenarbeit mit entsprechend qualifizierten Fachärzten

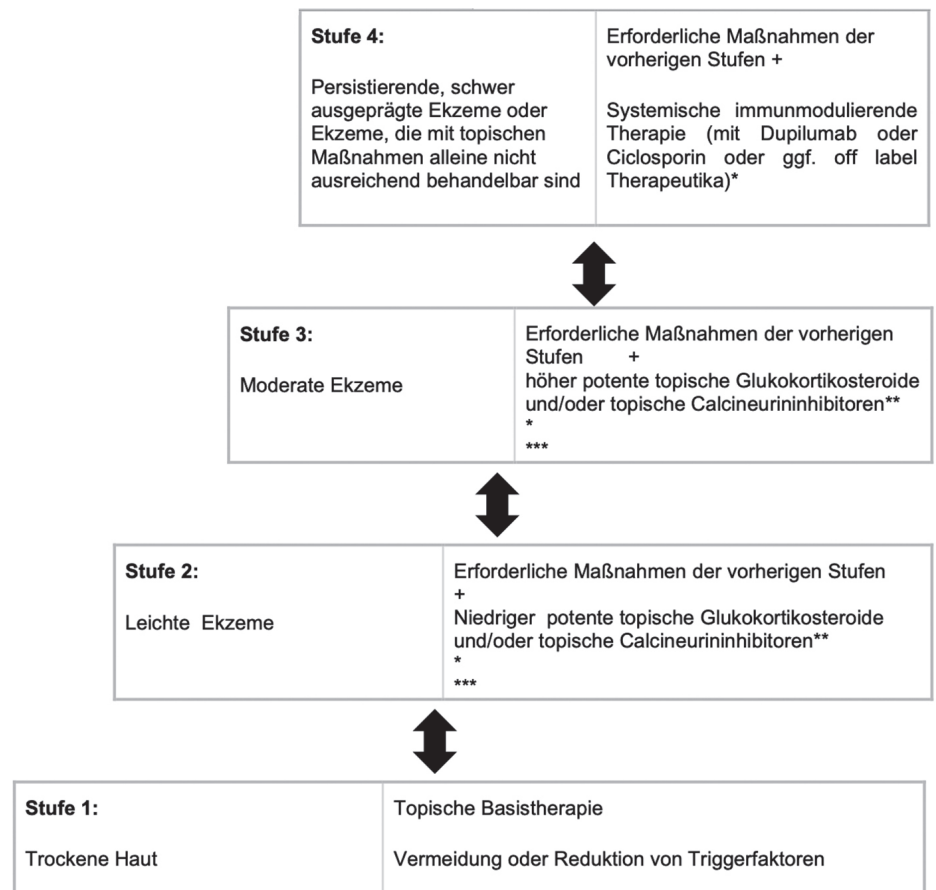


Abb. 2: Stufenschema zur Therapie der Atopischen Dermatitis – Aktuelle Leitlinie der DDG und AWMF – Aktualisierung geplant

behandelt werden. Für den Großteil der weniger komplizierten Krankheitsverläufe ist die bewährte Zusammenarbeit von Dermatologen, Allgemeinmedizinern und Pädiatern zu empfehlen.

### Zusammenfassung

Die Systemtherapie der Psoriasis und der Atopischen Dermatitis (Neurodermitis) hat in den letzten beiden Jahrzehnten einen ungeahnten Aufschwung erfahren. Dies wurde vor allem durch die Blockade pathogenetisch relevanter Entzündungsabläufe möglich. Im Fokus der Psoriasis-therapie stand zunächst der Entzündungsfaktor TNF alpha. Später folgten Präparate, die verschiedene Interleukine (IL 12, 17 und 23) hemmen. Beim Atopischen Ekzem richtet sich das Hauptaugenmerk auf die Neutralisierung der Interleukine 4 und 13. In den letzten Jahren sind die oral

applizierbaren Phosphodiesterase- und Januskinase-Hemmer hinzugekommen. Moderne Biologika und small molecules haben die therapeutischen Möglichkeiten revolutioniert. Durch den gezielten Einsatz gegen Entzündungszytokine konnte neben einer massiven Verbesserung der Erkrankung zudem auch das Nebenwirkungsspektrum deutlich eingegrenzt werden. Dieses breitgefächerte Arsenal ermöglicht eine zunehmende personalisierte Medizin bei mittelschwerer bis schwerer Ausprägung beider Erkrankungen. ■

Literatur unter [www.slaek.de](http://www.slaek.de) →  
Presse/ÖA → Ärzteblatt

Interessenkonflikte: keine

Korrespondierender Autor  
Dr. med. Dietrich Barth  
Bernhard-Göring-Straße 162, 04277 Leipzig  
E-Mail: [barthri@hotmail.com](mailto:barthri@hotmail.com)

Tab. 1: Neue Systemtherapeutika bei Psoriasis und Psoriasisarthritis

Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Zulassungs- alter
Apremilast	Phosphodiesterasehemmer	Plaque-Psoriasis Psoriasisarthritis	18 Jahre
Tofacitinib	Januskinaseinhibitor	Psoriasisarthritis	18 Jahre
Adalimumab	TNF-Alpha-Blocker	Plaque-Psoriasis Psoriasisarthritis	4 Jahre 6 Jahre
Certolizumab pegol	TNF-Alpha-Blocker	Plaque-Psoriasis Psoriasisarthritis	18 Jahre
Etanercept	TNF-Alpha- Blocker	Plaque-Psoriasis Psoriasisarthritis	6 Jahre 12 Jahre
Golimumab	TNF-Alpha-Blocker	Psoriasisarthritis	18 Jahre
Infliximab	TNF-Alpha-Blocker	Plaque-Psoriasis Psoriasisarthritis	18 Jahre
Bimekizumab	IL 17-Antagonist	Plaque-Psoriasis	18 Jahre
Brodalumab	IL 17-Antagonist	Plaque-Psoriasis	18 Jahre
Ixekizumab	IL 17-Antagonist	Plaque-Psoriasis Psoriasisarthritis	6 Jahre
Secukinumab	IL 17-Antagonist	Plaque-Psoriasis Psoriasisarthritis	6 Jahre
Guselkumab	IL 23-Antagonist	Plaque-Psoriasis Psoriasisarthritis	18 Jahre
Risankizumab	IL 23-Antagonist	Plaque-Psoriasis Psoriasisarthritis	18 Jahre
Tildrakizumab	IL 23-Antagonist	Plaque-Psoriasis	18 Jahre
Ustekinumab	IL 12/23-Antagonist	Plaque- Psoriasis Psoriasisarthritis	6 Jahre

Tab. 2: Neue Systemtherapeutika bei Atopischer Dermatitis

Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Zulassungs- alter
Dupilumab	JAK-Inhibitor	Atopische Dermatitis	6 Jahre
Tralokinumab	JAK-Inhibitor	Atopische Dermatitis	18 Jahre
Abrocitinib	JAK-Inhibitor	Atopische Dermatitis	18 Jahre
Baracitinib	JAK-Inhibitor	Atopische Dermatitis	18 Jahre
Upadacitinip	JAK-Inhibitor	Atopische Dermatitis	12 Jahre