



# Dermatologie aktuell: Die Revolution in der Atopischen Dermatitis geht weiter

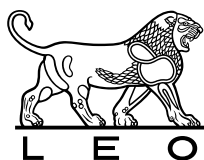
AAD Kongress Update 2018, Teil 1/3

Referent: Dr. med. Volker Streit

## Inhalt

Fax-Antwortbogen	2
Lernkontrollfragen	4
Vortragsmitschrift	6

Mit freundlicher Unterstützung von:



# Fax-Antwortbogen

## Die Revolution in der Atopischen Dermatitis geht weiter AAD Kongress Update 2018, Teil 1/3 (18051LP)

### Angaben zur Person (bitte leserlich ausfüllen)

\_\_\_\_\_  
Anrede, Titel

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

\_\_\_\_\_  
Straße, Hausnummer

\_\_\_\_\_  
PLZ, Ort

\_\_\_\_\_  
E-Mail (für die Zusendung der Teilnahmebescheinigung)

Ich bin tätig als:  niedergelassener Arzt  Chefarzt  
 Assistenzarzt  Sonstiges  
 Oberarzt

\_\_\_\_\_  
Fachgebiet

Antwort auf Frage	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Zum Erwerb von 2 CME-Punkten füllen Sie bitte diesen Antwortbogen vollständig aus u. senden ihn an die Faxnummer:

**+49 (0) 180-3001783** (9 Ct./Min)

Das Online-Lernmodul, die zertifizierende Ärztekammer und den Bearbeitungszeitraum finden Sie unter:

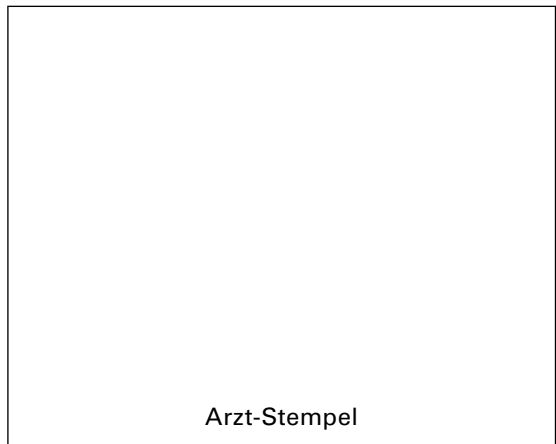
[www.arztCME.de/aad-update2018-1](http://www.arztCME.de/aad-update2018-1)



Zur Teilnahme am Test scannen Sie bitte den QR-Code mit Ihrem Mobilgerät. Einen geeigneten QR-Reader finden Sie z. B. unter [www.barcoo.com](http://www.barcoo.com)



EFN- bzw. Barcode-Aufkleber



Arzt-Stempel

Erklärung: Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.

\_\_\_\_\_  
Ort / Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

Datenschutz: Ihre Daten werden ausschließlich für die Bearbeitung dieser Fortbildungseinheit verwendet. Es erfolgt keine Speicherung der Ergebnisse über die für die Bearbeitung der Fortbildungseinheit notwendige Zeit hinaus. Die Daten werden nach Versand der Teilnahmebescheinigung anonymisiert. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigung. Die Angaben zur Person dienen statistischen Zwecken und werden separat von den Adressangaben verarbeitet.

## Evaluation des Fortbildungsmoduls

### Die Revolution in der Atopischen Dermatitis geht weiter AAD Kongress Update 2018, Teil 1/3 (18051LP)

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

bitte tragen Sie zur Qualitätssicherung der Fortbildung durch die Rückgabe des ausgefüllten Evaluationsbogens an den Veranstalter bei.

Den ausgefüllten Antwortbogen senden Sie dann bitte an die Faxnummer:

**+49 (0) 180-3001783** (9 Ct./Min)

Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja sehr, 6 = gar nicht)		1	2	3	4	5	6
<b>A</b>	Meine Erwartungen hinsichtlich der Ziele und Themen der Fortbildung haben sich erfüllt.						
<b>B</b>	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.						
<b>C</b>	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.						
<b>D</b>	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.						
<b>E</b>	Gemessen am zeitlichen und organisatorischen Aufwand hat sich die Bearbeitung gelohnt.						
<b>F</b>	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.						
<b>G</b>	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.						
<b>H</b>	Meine Fortbildungen verteilen sich prozentual wie folgt: _____ % Kongresse, Symposien, Workshops _____ % Internetfortbildungen _____ % CD-Fortbildungen _____ % Fortbildungen in schriftlicher Form						

Welche Aspekte wurden in dieser Fortbildung nicht oder zu wenig berücksichtigt?

---

---

---

Welche Wünsche bleiben für künftige Fortbildungen offen?

---

---

---

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit**

## Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Dupilumab für die Behandlung der Atopischen Dermatitis ist ein ...

---

- a. IL-17-Antikörper.
  - b. IL-23-Antikörper.
  - c. IL-4-Rezeptorantagonist.
  - d. IL-12-Antikörper.
  - e. IL-8-Antikörper.
- 

2. Eine typische Nebenwirkung bei der Gabe von Dupilumab ...

---

- a. Kopfschmerzen.
  - b. in 10 % der Fälle eine länger anhaltende Konjunktivitis.
  - c. Gelenkschmerzen.
  - d. Durchfälle.
  - e. erhöhte Leberwerte.
- 

3. Die CHRONOS-Studie bei der Gabe von Dupilumab über ein Jahr zeigt ...

---

- a. einen deutlichen Effektivitätsverlust mit Verschlechterung der Atopischen Dermatitis.
  - b. eine stabile Effektivität, in Woche 16 erreichtes klinisches Niveau bleibt in Woche 52 erhalten.
  - c. schwere Nebenwirkungen SAE in der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo.
  - d. die Wirksamkeit steigt kontinuierlich von Woche 16 zu Woche 52 an.
  - e. eine erhöhte Mortalität in der Placebo-Gruppe.
- 

4. Lebrikizumab in der Phase 2 TREBLE-Studie ist ein ...

---

- a. IL-17-Antikörper.
  - b. IL-23-Antikörper.
  - c. IL-4-Rezeptorantagonist.
  - d. IL-12-Antikörper.
  - e. IL-13-Antikörper.
- 

5. Die Gabe von externen Kortikosteroiden in Phase-2-Studien bei Atopischer Dermatitis neben den zu testenden Studienmedikamenten führte zu ...

---

- a. Compliance.
  - b. erhöhten Nebenwirkungsraten.
  - c. zur Senkung des statistischen Ergebnisunterschieds zwischen Verum-Gruppe (Medikation/Steroid) und Placebo/Steroid, Ergebnisse sind weniger aussagekräftig.
  - d. erhöhten Abbruch-Raten.
  - e. vermehrtem Auftreten von Infektionen.
- 

6. Upadacitinib ist ein ...

---

- a. IL-17-Antikörper.
  - b. IL-23-Antikörper.
  - c. IL-4-Rezeptorantagonist.
  - d. selektiver JAK-Inhibitor.
  - e. IL-13-Antikörper.
-

7. Upadacitinib erreicht in der Phase-2b-Studie einen IGA 0/1 bei ...

---

- a. 5 % der Patienten
  - b. 10 % der Patienten
  - c. 15 % der Patienten
  - d. 0 % der Patienten
  - e. 50 % der Patienten
- 

8. Baricitinib ist ein ...

---

- a. IL-17-Antikörper.
  - b. IL-23-Antikörper.
  - c. Pan-JAK-Inhibitor.
  - d. IL-4-Rezeptorantagonist.
  - e. IL-12-Antikörper.
- 

9. MOR106 ist ein IL-17c Antikörper, der in der Phase 1 Studie bei der Atopischen Dermatitis ...

---

- a. keine Wirkung zeigt.
  - b. nur bei leichten Formen von Atopischer Dermatitis wirksam ist.
  - c. eine hohe Nebenwirkungsrate zeigt
  - d. in der höchsten Dosierung bei über 80 % der Patienten einen EASI 50 nach 4 Wochen zeigt.
  - e. vor allem für den Einsatz in der Pädiatrie entwickelt wird.
- 

10. Welche Aussage bezüglich des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) bei Neugeborenen am zweiten Tag ist richtig?

---

- a. Der TEWL hat keinerlei Aussagekraft für das Risiko, an einer AD zu erkranken.
  - b. Der TEWL wird als Standardrisiko-Instrument in der dermatologischen Pädiatrie in den USA eingesetzt.
  - c. Liegt der TEWL in der oberen Quartile, steigt das Risiko an AD zu erkranken um das 7,1fache in den nächsten 12 Monaten.
  - d. Liegt der TEWL in der oberen Quartile, sinkt das Risiko an AD zu erkranken um das 7,1fache in den nächsten 12 Monaten.
  - e. Der TEWL zeigt eine erhöhte Mortalität in den nächsten 12 Jahren für die betroffenen Kinder an.
- 

Die Vortragsinhalte finden Sie unter

[www.arztCME.de/aad-update2018-1](http://www.arztCME.de/aad-update2018-1)

# Dermatologie aktuell: Die Revolution in der Atopischen Dermatitis geht weiter

## AAD Kongress Update 2018, Teil 1/3

Referent: Dr. med. Volker Streit

Ganz herzlichen Dank für die Einleitung, Frau Professor Worm. Ja, es gibt eine Menge zu berichten: Eigentlich hätte der Titelsong, den Sie eben gehört haben, von Klaus Lage sein müssen. „20 Jahre ist nichts passiert und dann hat es „Wumm“ gemacht“. So ist es ungefähr mit der atopischen Dermatitis.

Letztes Jahr war mein Thema die atopische Dermatitis ist die neue Psoriasis, da bahnt sich etwas an, es kommen enorme Entwicklungen auf uns zu und zwar in einem sehr kurzen Zeitintervall. Bei der Psoriasis haben Sie gesehen, dass es 2003/ 2004 mit Präparaten wie Enbrel losging. Heute im Jahr 2018 haben wir eine ganze Bandbreite von Biologicals, die uns zur Verfügung stehen. Sowas Ähnliches wird sich auch in der atopischen Dermatitis abspielen, nur die Entwicklungszeit ist sehr viel kürzer, und das werde ich in den nächsten 20-25 Minuten einmal darlegen. Das wird vielleicht nicht gleich am nächsten Montag bei Ihnen in der Praxis losgehen, aber in 2-3 Jahren wird das definitiv ein Thema sein und da gebe ich Ihnen einen Überblick. Ich habe Ihnen drei Blöcke mitgebracht: einmal einen Teil über die Systemtherapie, dann die neuesten Studien, die aus Amerika kommen und dann nochmal ein Update für die topische Therapie.

Blicken wir noch einmal zurück ins Jahr 2017 – Orlando – was ist da passiert? Da trat eigentlich der „Wumm“ ein, der „Wumm“ war die Zulassung von Dupilumab. **Dupilumab hat Sie sicherlich auch schon in ihrer Praxis über den Außendienst oder auf Kongressen erreicht. Dupilumab ist ein IL-4-Rezeptorantagonist, der im letzten Jahr im März, kurz nach der dortigen AAD zugelassen wurde** und der insgesamt eine Wirkung hat – man beurteilt das so ähnlich wie bei der Psoriasis mit dem IGA (Investigator Global Assessment), das ist sozusagen eine Schulnote von 0 bis 4. 4 ist ganz schlecht und was man erreichen will, ist 0 oder 1. D. h. Patient ist so gut wie abgeheilt, 90-100 % Verbesserung. Und dieser neue Rezeptorantagonist schafft insgesamt ein gutes Drittel an Patienten, die völlig abheilen. Eine zweite Neuerung war auch, dass erstmals Phosphodiesterase-Inhibitoren zugelassen worden sind. Sie kennen Otezla für die Psoriasis. Ein ähnliches Präparat hat man topisch entwickelt für die atopische Dermatitis, dies wurde auch zugelassen im letzten Jahr. Es schafft ein IGA von 0 oder 1 bei einem Drittel der Patienten, allerdings, was auffiel war, dass der Placeboanteil in der Studie einen Erfolg von 25 % hatte. Das habe ich im letzten Jahr mit Ihnen diskutiert, das war ein sehr auffälliger Befund und was noch dazu kommt ist, dass das Präparat enorm teuer ist. Es kostet

in Amerika 580 USD für 60 Gramm. Zweite oder dritte Neuerung waren die JAK-Inhibitoren – JAK-Inhibitoren, das werden Sie im Laufe des Vortrags noch sehen, sind eine ganz interessante neue Wirkstoffgruppe, die Rheumatologen kennen das schon, da gibt es das Xeljanz, Tofacitinib, das ist der Wirkstoff, das ist schon zugelassen hier in Europa. Und dort wurde eine Studie präsentiert, wo eine zweiprozentige Creme angewendet wurde und da zeigte sich ein IGA-Score von 68 %. Das sind also die Schulnoten, die im letzten Jahr vergeben wurden. Und jetzt wollen wir mal gucken, wie es weitergegangen ist. Der Richtige, der uns darüber berichten wird, ist Herr Erik Simpson. Professor Simpson sitzt in Oregon an der dortigen Universität in Portland und leitet die wissenschaftliche Abteilung und die ganzen Studien, und es gibt kaum eine große Psoriasis-Studie oder atopische Dermatitis-Studie, die nicht mit seiner Beteiligung stattfindet, also ein ausgewiesener Experte. Er berichtete am Freitag im Februar in der Session „Psoriasis und atopische Dermatitis“ über die Fortschritte in der Therapie. Und das ist sicherlich der richtige Mann, der uns darüber berichten kann.

Gucken wir noch einmal auf die Psoriasis: Was haben wir da erreicht? Ich denke, das ist ganz wichtig – wir haben jetzt einen PASI 90 oder 100, das ist die Messlatte, an der wir neue Präparate im Jahr 2018 messen und das verdanken im Grunde genommen der Entdeckung, dass die TH-17-Zelle, der entscheidende Punkt ist in der Therapie und in der Pathogenese der Psoriasis und durch die Blockade entweder am Rezeptor oder durch die Blockade der entsprechenden Interleukine kommt es dazu, dass wie diese guten Ergebnisse erreichen. So weit sind wir in der atopischen Dermatitis noch nicht. Wir befinden uns eher hier: in der Zeit der TNF-Blockade von Enbrel. Es ist also noch ein frühes Stadium, aber kommen spannende Sachen auf uns zu. Einmal kurz weiter:

Wo sind wir jetzt bei der atopischen Dermatitis? **Wir sind immer noch im Bereich der IL-4-Blockade des IL-4-Rezeptors, der blockiert wird. Das Dupilumab nahm einen großen Raum auf dem Kongress in San Diego ein.** Und dieses Schema zeigt Ihnen im Grunde ganz gut, wo die neuen Entwicklungen sich abspielen. Die erste große Entwicklung fand hier statt: Das ist der IL-4-Rezeptor und der IL-4-Rezeptor hat dankenswerterweise eine Komponente, die sich auch beim IL-13-Rezeptor findet. So lag es nahe, für die zwei wichtigsten Interleukine, die bei der TH-2-medierten atopischen Dermatitis Rolle spielen, nämlich IL-4 und IL-13, einen Rezeptorblocker zu entwickeln – das Dupilumab, das genau diesen Anteil



des IL-4- und IL-13-Rezeptors blockiert. Weitere Schritte sind, dass man die Interleukine selbst blockiert. IL-13 ist sehr stark im Fokus – dazu werden Sie eine Studie sehen – und dann kommen auch mehr kleinere Botenstoffe in Spiel, die Januskinase-Inhibitoren. Die Januskinase findet sich direkt unterhalb des Rezeptors und dient dazu, ein Botenstoff, das STAT6, zu phosphorylieren, also Energie zu übertragen. Dadurch wird im Grunde die Botenkommunikation in der Zelle in Gang gesetzt. Und diese JAK-Inhibitoren blockieren nicht nur einen Rezeptor, sondern können mehrere Rezeptoren blockieren, d. h. mit diesen Molekülen können Sie ganz viel erreichen und deshalb sind sie für die Forschung so interessant.

Man hat geglaubt, als man das Dupilumab letztes Jahr zugelassen hat, da gab es nur Studiendaten über 16 Wochen und man hat gesagt „das ist ganz spannend, ein Drittel der Patienten heilt ab, aber wie sieht das aus, wenn wir das Präparat über längere Zeit geben?“ Das werde ich Ihnen gleich zeigen. Und die Hoffnung war auch, dass man durch die Blockade der Th2-Zelle, also durch die Blockade von IL-4 und IL-13 einen entscheidenden Schritt gefunden hat, mit dem man die Pathogenese der atopischen Dermatitis stoppen kann. Hat sich das bewahrheitet? Das Schema zeigte schon: leider nicht! Es spielt auch noch die Th-22-Zelle eine Rolle und überraschenderweise auch die Th-17-Zelle, das werden Sie auch noch sehen, die hier ebenfalls mit in die Pathogenese eingreift und das Ganze etwas komplizierter macht, als man sich das im letzten Jahr vorgestellt hat.

Kommen wir zu den Studiendaten; was vorgestellt wurde von Herrn Simpson, war eine Langzeitstudie die **CHRONOS-Studie von Dupilumab**.

Die im letzten Jahr veröffentlicht wurde, eine sehr große Studie in 14 Ländern mit 161 Studienzentren, daran sieht man, dass die Firma sehr bestrebt war, sehr schnell diese Studie auf den Markt zu bringen. Und das erstaunliche war, es waren topische Kortikosteroide erlaubt. Man muss dazu sagen, normalerweise, wenn Sie eine Langzeitstudie machen, dann haben Sie erst die Zulassungsstudie über zwölf Wochen, über 16 Wochen und dann nehmen Sie das Kollektiv und führen es dann in der Zukunft weiter fort, für 1 Jahr, für 3 Jahre, für 5 Jahre. Was Regeneron gemacht hat, das Unternehmen, das aus Amerika kommt und dieses Präparat entwickelt hat, das hat zeitgleich zu ihren Zulassungsstudien offensichtlich schon die Langzeitstudie geplant und gleichzeitig gestartet, so dass sie sehr früh diese Studiendaten auch vorlegen konnten, was man am Design sieht, relativ ungewöhnlich: die hatte eine Randomisierung von Dupilumab 300 mg einmal pro Woche, dann etwas geringer in der Randomisierung, jede zweite Woche, und dann Placebo wieder in einer höheren Konzentration sozusagen an Patienten. Und man sieht an diesem Schema, dass die Firma gedacht hat, dass das Präparate zugelassen wird mit einer Dosierung von einer Spritze pro Woche. Aber wir wissen heute, wo das Präparat zugelassen ist, dass es alle zwei Wochen gegeben wird, weil sich in

der Zulassungsstudie gezeigt hat, dass das Präparat genauso wirksam ist, wenn man es nur alle zwei Wochen gibt als wenn man jede Woche geben würde. Aber das war damals nicht ganz klar, und deshalb hat man in der Langzeitstudie gefordert, dass Steroide nebenbei gegeben werden. 740 Patienten wurden ausgewertet.

Was ist herausgekommen? Sie sehen einmal hier die Zulassungsstudie, die SOLO-Studie, die ich im letzten Jahr vorgestellt hatte, da zeigte sich insgesamt eine EASI-75-Verbesserung. Der EASI entspricht ungefähr dem, was der PASI für die Psoriasis ist, wird ähnlich berechnet, Körperoberflächenbefall kombiniert mit der Auswertung von verschiedenen Einzelparametern, wie Erythem, Lichenifikationen. Das ergibt insgesamt diesen EASI-Score, und da erreichen sie in der SOLO-Studie 50 % in der Kombination nach 16 Wochen mit Triamcinolon als Nebengabe sozusagen kommen sie auf rund 70 %. Aber ihre Placeborate, die ja nicht wirklich aus Placebo besteht, kommt auf 23 %. Das waren die ersten 16 Wochen.

Wie sieht es denn in der Langzeitbeobachtung bei diesem Präparat aus? **Da zeigt sich, dass die EASI-Verbesserung, die sie in Woche 16 erreicht hatten, über alle Patienten gesehen, zeigte sich eine EASI-Verbesserung von 80 %, und diese Verbesserung hält sich auch über das ganze Jahr über 52 Wochen.** Das ist also ein stabiler Verlauf, aber im Gegensatz zu anderen Biologicals, die Sie bei der Psoriasis kennengelernt haben, zeigt sich keine grundlegende weitere Verbesserung. Wenn Sie z. B. an Enbrel denken, da gab es auch 16-Wochen-Daten. Und gibt man das Präparat dann weiter, dann konnte man sehen, dass in Woche 20 oder 25 noch eine Steigerung der Effektivität vorzuweisen war. Das ist hier nicht so. Also die Quintessenz ist, dass Patienten, die in Woche 16 gut angesprochen haben, unter entsprechender weiterer Therapie auch gut bleiben. Aber es gibt halt auch einige Patienten, die nicht gut darauf ansprechen. Und man muss auch bedenken, dass das Triamcinolon alleine schon eine Verbesserung von 60 % bringt.

Was kann man im Ergebnis sagen? Also, die Ergebnisse stabilisieren sich, der IGA-Wert bleibt bei 39 %, verbessert sich auch nicht weiter. Also ein Drittel der Patienten sprechen gut drauf an. **Die Sicherheit war in allen drei Gruppen, die geprüft wurden in Ordnung, nur wenige schwere Serious Events, keine Laborauffälligkeiten, aber was auffällt ist, dass eine Konjunktivitis doch bei 10 % der Patienten auftritt.** Das hat man letztes Jahr schon bei den Zulassungsstudien SOLO 1 und SOLO 2 gesehen, und man war jetzt ganz gespannt darauf, ob sich diese Konjunktivitis stabilisiert. Aber nein, sie bleibt. Patienten, die mit einer Konjunktivitis reagieren, das sind immerhin 10 %, behalten diese Konjunktivitis über ein ganzes Jahr. Und dann wurde Eric Simpson gefragt, was man therapeutisch dagegen machen kann, und da hat er nur mit den Achseln gezuckt und gesagt, dass man da nicht viel machen, außer topische Steroide, entsprechende Augentropfen, zu verwenden. So dass

man sich überlegen muss, Patienten, die auf Dupilumab eingestellt sind und eine Konjunktivitis entwickeln, ob man da nicht das Präparat dann doch absetzen muss. Denn offensichtlich geht die Konjunktivitis nicht zurück.

Was gibt es für andere neue Erkenntnisse? Ein weiterer Mitspieler ist die Blockade des IL-13. Im letzten Jahr hatte ich Tralokinumab vorgestellt. In diesem Jahr wird es das **Lebrikizumab** sein.

Da gab es eine Studie von der Firma Genentech, eines der ältesten Biotech-Unternehmen der Welt, das in den siebziger Jahren gegründet wurde und das heute zu Roche wird. Und das **ist ein Antikörper, ein IL-13-Antikörper**, der bereits in 11 großen Studien gelaufen ist und bei über 4400 Patienten im Bereich der Asthmatherapie eingesetzt wurde. Hier wurde eine Phase-II-Studie durchgeführt mit 209 Patienten mit unterschiedlicher Dosierung. Aber was auch hier wichtig ist, und das wird uns immer wieder auffallen, dass nebenbei Triamcinolon erlaubt oder von der FDA gefordert worden war. Wie sehen die Ergebnisse aus?

Hier sehen Sie noch einmal das Studiendesign, ich denke, das können wir überspringen.

Der Response sah so aus, dass der IGA-Wert bei 33 % in der höchsten Dosierung für dieses Präparat lag, wenn es alle vier Wochen gegeben wird, über einen Zeitraum von 12 Wochen. Aber die Placebo-Gruppe erreichte auch einen IGA von 19, allein durch das Triamcinolon, was die Patienten erhielten. Sieht man sich den EASI 50 an, relativ niedrig angesetzt, eigentlich strebt man ja einen EASI 75 an, wenn man eine gute aussagekräftige Studie haben will, zeigte sich ein EASI 50 von 82 %, aber in der Placebogruppe schon von 62. Und das ist ein großes Problem in der Beurteilung von neuen Studien im Bereich der atopischen Dermatitis. Wir sehen hier die Verbesserung von anderen Qualitäten wie Schlaf, Juckreiz, Lebensqualität war in der Verum-Gruppe deutlich besser als in der Placebogruppe. Aber die Placebogruppe, unter dem Steroid alleine, sprach auch signifikant an.

Das heißt, man muss in der atopischen Dermatitis mit einer anderen Ausgangslage rechnen. Die Patienten, die für diese Studien eingeschlossen werden, sind alle schwer erkrankt. Sie haben alle **moderat to severe-Status**. Das heißt, sie haben einen IGA von 3 oder 4, wenn sie anfangen, einen hohen EASI und eine hohe Krankheitsaktivität. Und deshalb wird diese zusätzliche Gabe von Triamcinolon gefordert. Teilweise werden die Patienten auch per E-Mail oder per SMS täglich daran erinnert, dass sie das Präparat anwenden müssen, und das hat natürlich dann die entsprechende Konsequenz, dass die Placebogruppe immer sehr gut ausfällt.

Ein anderer Ansatz, denken Sie an das Bild zurück, wo ich gesagt habe, hier ist die Th2-Zelle, man hat gehofft, mit dem Dupilumab den entscheidenden Punkt gefunden zu haben, wo man sagt, hier setzt die Blockade

ein. Aber es gibt halt noch weitere Mitspieler, die IL-22 produzierende Th22-Zelle, und hier hat man versucht mit einem IL-22-Antikörper, Fezakinumab, eine entsprechende Therapie einzuleiten, das kommt von Rockefeller Universität und der Firma Pfizer. Man weiß, dass IL-22 beteiligt ist bei epidermaler Hyperkeratose und auch bei Barrieredefekten in der atopischen Dermatitis. 60 Patienten – was war das Ergebnis?

Zwölf Wochen gegeben, damals wurde der SCORAD-Score noch verwendet, die Studie ist schon vor 2-3 Jahren geplant worden, aber erst auf dem Kongress veröffentlicht worden, und da zeigte sich, dass in der Gesamtgruppe kein großer Unterschied festzustellen war. Es war nicht statistisch signifikant, aber in der Gruppe, die sehr schwer erkrankt war, die einen hohen SCORAD-Score hatte, bevor es mit der Therapie losging. Da zeigte sich eine entsprechende Verbesserung und auch eine klinische Signifikanz. Das ist noch eine sehr frühe Studie. Man wird abwarten müssen bei den Präparaten, die noch auf den Markt kommen, ob es sich für die Rockefeller Universität und für Pfizer lohnen wird, dieses Präparat weiterzuentwickeln. **Aber es zeigt auch, dass IL-4 und IL-13 nicht die einzigen Player in diesem Gebiet sind, sondern IL-22 und IL-17 spielen auch noch eine Rolle.**

Hier sehen Sie einmal Bilder von Frau Goodman-Jaski, einer Dermatologin aus New York, die sehr viel im Bereich atopische Dermatitis macht. Vorher-nachher-Bilder, also eindrucksvoll ist das schon bei diesen starken Lichenifikationen, aber die Aussagekraft muss man abwarten, ob sich das lohnt, das weiterzuentwickeln. Hier vom Samstag, den 17. Februar, einmal drei Kurzvorträge zum Thema Late-Breaking Research. Sie müssen sich das so vorstellen, es gibt eine Menge Biotech-Unternehmen in Amerika, und in dieser Late-Breaker-Session, da werden immer die neuesten Studien vorgestellt, die vorher noch nicht irgendwo im Internet oder in Publikation zu sehen waren. Das ist auch so, wenn Sie Information für diesen Vortrag zum Beispiel suchen, manchmal bekommt man Hand-outs oder Ähnliches, bei dieser Session nicht, die Publikation werden zeitgleich geschaltet mit dem Vortragenden. Also, wenn der Vortragende seinen Vortrag um 13:00 Uhr hat, dann werden die Nachrichten und das, was sie entsprechend veröffentlicht bekommen haben, auch zeitgleich mit dem Vortrag veröffentlicht werden. Wieso macht man das? Das sind alles börsennotierte Unternehmen und damit sie nicht als Dermatologe oder als Besucher eines Kongresses als Insider handeln können, macht das also so, dass es wirklich zeitgleich passiert.

Das sind also drei heiße Berichte von dieser Session, und hier sehen Sie, nicht die Antikörper stehen im Vordergrund, sondern die Januskinase-Inhibitoren, die werden eine große Rolle spielen in Zukunft, weil man den Vorteil hat, dass sie klein und leicht herzustellen sind. Ein JAK-Inhibitor hat die Größe von 300 Dalton, das ist winzig. Das ist eine Tablette, in der Regel eine orale



Therapie, d. h. sie können auch günstig hergestellt werden. Sie können synthetisiert werden, d. h. man braucht keine Antikörperproduktion. Wenn Sie Antikörper produzieren, dann brauchen Sie riesige Fabriken dafür. Da brauchen Sie 2-3 Fußballfelder mit Brauanlagen usw. Und am Ende kommt für ein großes Biological eine Jahresproduktion von 1-2 Kilo heraus, was für die weltweite Versorgung mit Patienten ausreicht. Das ist ein hoher Aufwand, da sind 2500-3500 Mitarbeiter damit beschäftigt, so ein Biological zu produzieren. Das mit so einem JAK-Inhibitor wesentlich einfacher. Das ist eine Tablette, das macht ein Syntheseapparat.

Ja, die Übersicht ist ein bisschen verwirrend, aber was ich sagen will damit ist, es gibt Januskinase-Inhibitoren, die eine ganze Bandbreite von Kombinationen von Januskinasen inhibieren können und damit auch die Wirkung von unterschiedlichen Interleukinen blocken können. Hier ist z. B. das IL-22, IL-13 und IL-4. Und dann gibt es zunehmend aber auch spezifische Januskinase-Inhibitoren, die nur einzelne Schritte blockieren. Da wird man sehen können, ob sich da Unterschiede zeigen. Frau Goodman-Jaski aus New York stellte diese Studie vor mit dem **Upadacitinib**. Das ist eine Phase-IIb-Studie von der Firma AbbVie und umfasste 167 Patienten.

Das ist ganz spannend, denn man hat dieses neue Präparat, diesen Januskinase-Inhibitor, der spezifisch ist für Januskinase-1 in unterschiedlichen Dosierungen gegeben, jeweils 40 Patienten, schwer erkrankte Patienten. Und was war das Ergebnis? **Man konnte zum ersten Mal zeigen, dass man ein IGA von 0 oder 1 in 50 % der Patienten erreicht.** Das ist schon mal ein ganz anderer Schlag als nur ein Drittel der Patienten erscheinungsfrei zu bekommen. Das geschah über einen Zeitraum von 12 Wochen und insgesamt erreichte 69 % der Patienten ein EASI 75. Das sind schon Werte, die wir auch aus der Psoriasis kennen, und das ist bis jetzt das Präparat, das mit Abstand am stärksten als Systemtherapie wirkt. Das wird sicherlich weiterentwickelt werden und wird uns dann 2-3 Jahren dann als Januskinase-Inhibitor auch in der Praxis erreichen. Da bin ich ganz sicher.

**Aber nicht jeder Januskinase-Inhibitor ist so gut wie der andere. Hier ist ein anderes Präparat, das vorgestellt wurde von Dr. Silverberg, das Baricitinib, von Eli Lilly, auch eine Phase-II-Studie.** Das sind immer noch relativ frühe Studien, ungefähr 2-3 Jahre vom Markt entfernt sind, unterschiedliche Dosierung, aber auch hier war eine TCA-Creme in beiden Gruppen erlaubt. Und was ist dabei herausgekommen?

Da zeigte sich, dass der primäre Endpunkt, nämlich ein EASI 50 mit der Tablette zwar in 61 % der Fälle erreicht werden konnte, aber auch, dass 37 % in der Placebogruppe mit dem Triamcinolon ein EASI 50 erreichte. Es war also nicht so signifikant, wie sich das die Firma erhofft hatte. Man wird abwarten müssen. Das Präparat war im Großen und Ganzen gut verträglich. Man wird abwarten müssen, ob dann Phase III, wo Triamcinolon

nicht mehr eingesetzt werden wird, einen entsprechend statistisch signifikanten Unterschied bringt. Also, ein weiterer JAK-Inhibitor.

Dann wurde ein Produkt aus Deutschland von der Firma MorphoSys vorgestellt von Professor Thaci aus Lübeck. MorphoSys ist ein großes Unternehmen in München. Wir haben ja nur wenige Biotech-Unternehmen, die es weit geschafft haben. Da ist MorphoSys sicherlich einer der großen Highlights hier in Deutschland (die habe auch Guselkumab entwickelt und auf den Markt gebracht zusammen mit Janssen, also da steckt wirklich viel Know-how dahinter) Und Herr Thaci stellte einen neuen IL-17C-Antikörper vor. IL-17 kennen wir schon aus der Therapie der Psoriasis. Da gibt es das Secukinumab, das Ixekizumab und das Brodalumab. Und nun ein neuer Antikörper auch für die atopische Dermatitis, das fand ich so spannend, das ist nur eine Phase I gewesen, ganz, ganz früh, wurde erstmalig hier auf dem Kongress veröffentlicht, 25 Patienten, das Ganze wurde gegeben über vier Wochen, vier Infusionen. In den frühen Stadien wird man immer Infusionen, bevor man das dann später in den Phase-II und -III-Studien als Spritze gibt. Zehn Wochen Nachbeobachtungszeit.

Wie sahen die Patienten aus? Es waren schwer erkrankte Patienten, das sieht man hier an dem BSA-Wert, der Körperoberflächenbefall schwankte zwischen 50 und 70 %. Also wirklich schwer erkrankte Patienten. Was das Bild auch noch zeigt ist, dass es manchmal gar nicht so einfach ist, Informationen für Sie für so einen Vortrag zu bekommen, für diese Präsentation. Es war in früheren Zeiten immer ganz einfach, dass man mit dem Handy Aufnahmen machen konnte oder mit der Kamera. Das wurde alles ganz tolerant gesehen, aber bei diesen Vorträgen, die jetzt Late-Breaker sind, wo also wichtige Information ganz frisch auf den Markt gebracht werden, da stand an jeder Reihe jemand, der einen beobachtete. Sobald man die die Kamera zückte, sagte der: „Nimm die Kamera runter!“. Deshalb ist das ein bisschen schief aufgenommen, das liegt daran, dass ich das aus der Hüfte geschossen habe. Okay.

Wie sind die Ergebnisse? **EASI 50, das war der primäre Endpunkt, es war ja wie gesagt eine frühe Studie. Was ich spannend fand war, also, von den wenigen Patienten, die es in einer hohen Dosierung bekommen haben, sprachen 83 % der Patienten gut an,** siehe hier. Und das Wichtige ist, die Ergebnisse blieben bis zu 10 Wochen stabil. Vier Infusionen – Patient war weiter gut. Und da stellt sich dann natürlich die Frage, wie es mit diesem Präparat weitergeht. Dieser MOR106 wird sicherlich weiterentwickelt, so das Fazit von Herrn Professor Thaci. Aber für mich stellte sich da die Frage, wie sieht es denn mit anderen IL-17-Blockern aus? **Wir haben ja schon das Secukinumab, das Ixekizumab und das Brodalumab, und beim Brodalumab, schade, dass man das hier nicht sieht, hier müsste eigentlich das Zeichen für das Brodalumab auftauchen, das ist ja ein Rezeptorantagonist gegen IL-17A, L, F und C, das also genau denselben**

**Fokus hat wie das gerade vorgestellte MOR106.** Und da wird sich die Frage stellen, ob nicht irgendwann die Therapie von Psoriasis und atopischer Dermatitis zusammenkommt. Also, ich bin ja dermatologisch sozusagen in Kiel aufgewachsen bei Professor Christophers, und in unseren Visiten war das immer so, dass eine ganz klare Entscheidung getroffen wurde: entweder atopische Dermatitis oder Psoriasis, aber nie eine Überlappung. Das sind zwei grundverschiedene Erkrankungen. Und diese Studie, diese sehr frühe Studie von Herrn Thaci zeigt, dass eventuell ein Ansatz besteht, wo beide Erkrankungen zumindest therapeutisch zusammenkommen. Nämlich bei der Th-17-Zelle. Das fand ich ganz spannend.

Kommen wir zur topischen Therapie. Amy Paller, ausgewiesene Expertin für Ichthyose, sie macht viel mit genetisch bedingten Erkrankungen, aber auch mit Studien zum Thema atopische Dermatitis und Psoriasis. Sie ist auch Pädiaterin und hält immer gute Vorträge über die topische Therapie.

Was gibt es da Neues? Ich habe zwei Sachen mitgebracht: einmal kein Medikament, sondern die Frage, die in der Praxis doch häufig gestellt wird, wenn Sie eine Mutter mit einem jungen Kind haben, das hat atopische Haut, hat problematische Haut, trockene Haut, und man sagt „ja, nehmen Sie doch eine fettreiche, lipidreiche Pflege“. Dann sagt die Mutter: „Nee, Herr Doktor, ich finde, die Haut meines Kindes sollte selber produzieren. Sie unterdrücken das mit einer lipidreichen Pflege.“ Diese zwei Slides zeigen Ihnen gleich, dass es einen guten Grund dafür gibt, doch eine lipidreiche Pflege einzusetzen. Man hat hier im Jahr 2015 wieder den transepidermalen Wasserverlust bei zwei Tage alten Neugeborenen bestimmt. Das geht relativ einfach, ist nicht invasiv und stellt für die Neugeborenen keine große Belastung dar. **Und man hat gesehen, wenn der transepidermale Wasserverlust in den oberen 25 % der untersuchten Gruppe liegt, dann haben diese Kinder ein 7,1-fach erhöhtes Risiko an atopischer Dermatitis in den nächsten zwölf Monaten zu erkranken.** Das zeigt, die Barriere bei diesen Neugeborenen ist schon nicht in Ordnung. Und das ist ein hohes Risiko, eine atopische Dermatitis zu entwickeln. Und ebenfalls zeigt sich ein 18,7-fach erhöhtes Risiko für eine Nahrungsmittelallergie, wenn der transepidermale Wasserverlust in diesen oberen 25 % liegt, und die Kinder dann tatsächlich dann an einer atopischen Dermatitis erkranken. Das kann man dann retrospektiv entsprechend sehen. Das, denke ich, ist ein ganz wichtiger Tipp für die Praxis. Und, bringt denn auch die Pflege bei Hochrisiko-Neugeborenen in den ersten sechs Monaten was? Ja! Frau Paller stellte zwei Studien vor: einmal in einer US-amerikanischen und europäischen Population und einmal in einer japanischen Population. Da zeigte sich, lipidreiche Pflege einmal am Tag in den ersten sechs Monaten reduziert die Inzidenz für atopische Dermatitis um 50 % bzw. bei den Japanern um 32 %. Also: lipidreiche Pflege bringt was!

Wie es aus mit den neuen topischen Therapien? **Letztes Jahr wurde mit großem Brimborium das Crisaborol, ein Phosphodiesterase-Inhibitor, vorgestellt,** den ich anfangs erwähnte. Da gibt es jetzt nicht viele Neuigkeiten, aber es gibt noch ein Präparat, ein Januskinase-Inhibitor, ein JAK-Inhibitor, der aus Japan kommt und der topisch getestet wird. Das Erstaunliche ist, wer ihn herstellt: Nämlich der fünftgrößte Tabakhersteller der Welt, Japan Tobacco Inc. Die Welt in Asien ist anders: Wer ist der größte Biotech-Produzent in Asien? Was meinen Sie? Kennen Sie alle! Ich würde schätzen, ein Drittel von Ihnen besitzt dessen Handy – Samsung! Samsung ist einer der größten Handyhersteller, wenn nicht der Größte vor Apple. Und sie produzieren Ihre Fernsehgeräte usw. Aber Samsung hat auch eines der größten Biotech-Unternehmen in wahrscheinlich ganz Asien, auf jeden Fall in Südkorea. Gut, es ist also nicht ungewöhnlich, dass asiatische Firmen auch andere Tochterunternehmen haben. Und Japan Tobacco testet gerade einen Pan-JAK-Inhibitor, wurde vier Wochen lang zweimal täglich gegeben in einer unterschiedlichen Dosierung, aber auch mit einer Kleingruppe, die gegen das altbewährte Tacrolimus getestet wurde. 327 Patienten mit einer moderaten atopischen Dermatitis.

Was kam heraus? Das sind nochmal die Aufteilungen in der Studie: jeweils 60 Patienten in der Verumgruppe und 30 in der Tacrolimus-Gruppe. Und es zeigte sich, dass in der stärksten Konzentration mit 3 % ein IGA von 0 oder 1 in 23 % der Fälle erreicht wurde. Das ist noch nicht viel, noch nicht wirklich viel. Man darf nicht vergessen, das waren schwer erkrankte und mittelschwer Patienten. Der mittlere EASI verbesserte sich um 62 %. Das ist diese rote Linie, aber die kleine lila Linie darüber ist das Tacrolimus. Also, der neue Inhibitor muss sich erstmal gegen das Tacrolimus durchsetzen, das wir schon auf dem Markt haben. Ich denke, das zeigt Ihnen erstmal die ganze Bandbreite der Entwicklung, die sich in Amerika derzeit abspielt.

Und man kann wirklich sagen, mit Amy Paller, die in dieser Zeitschrift, die jeden Tag auf dem Kongress publiziert wird und ausliegt ... kann man wirklich sagen, dass die atopische Dermatitis wirklich ein heißes, heißes Gebiet ist mit vielen neuen Daten zur Pathogenese und zum Einfluss neuer Therapien.

Das ist die Zusammenfassung. **Für mich am interessantesten waren im Grunde genommen, diese zwei Präparate, einmal das Upadacitinib, der JAK-Inhibitor, der einen EASI 75 von 69 % erreichte, und erstaunlicher Weise die Phase I mit diesem Präparat aus München – MOR106, weil es zum ersten Mal die Möglichkeit gibt, hier zu zeigen, ob nicht auch atopische Dermatitis und Psoriasis beide über den IL-17-Pathway zusammen behandelt werden können.** Ich darf mich bedanken und komme zu den Fragen.

## Impressum

### Zertifiziert durch

Landesärztekammer Hessen

### Ärztliche Leitung

Dr. med. Alexander Voigt  
Spartaweg 7  
97084 Würzburg

### Redaktion und Veranstalter

Cramer PR im Gesundheitswesen  
und Consultant GmbH  
Rathausplatz 12-14  
65760 Eschborn  
redaktion@arztcme.de

### Realisation und Technik

health&media GmbH  
Dolivostraße 9  
64293 Darmstadt  
www.arztcme.de

ISSN 2512-9333

### Die Revolution in der Atopischen Dermatitis geht weiter AAD Kongress Update 2018, Teil 1/3

### Referent

Dr. med. Volker Streit  
Hofring 1a  
21357 Wittorf

### Review

Dr. med. Norbert Behnke, Panketal bei Berlin  
Dr. med. Gernot Herrmann, Düsseldorf

### Transparenzinformation arztCME

Die Bundesärztekammer und die Landesärztekammer Hessen fordern zur Schaffung von mehr Transparenz beim Sponsoring in der ärztlichen Fortbildung auf. Fortbildungsveranstalter sind gehalten, potenzielle Teilnehmer von Fortbildungen bereits im Vorfeld der Veranstaltung über Umfang und Bedingungen der Unterstützung der Arzneimittelindustrie zu informieren. Dieser Verpflichtung kommen wir nach und werden Sie hier über die Höhe des Sponsorings(\*) der beteiligten Arzneimittelfirma sowie über mögliche Interessenkonflikte der Autoren informieren.

Diese Fortbildung wurde für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von 12 Monaten mit 1.000 EUR durch die LEO Pharma GmbH und 6.000 EUR von der arztCME-Redaktion unterstützt.

Mögliche Interessenkonflikte – Dr. med. Volker Streit erklärt:

Bei der Erstellung dieses Beitrags für eine durch die Landesärztekammer Hessen anerkennende Fortbildung bestanden keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

Die Produktneutralität dieser Fortbildung wurde durch ein Review mit zwei Gutachtern geprüft.

Diese Fortbildung ist auf [www.arztCME.de](http://www.arztCME.de) online verfügbar. Die Transparenzinformationen sind für den Arzt dort einsehbar.

(\*) Die Sponsoringbeiträge können je nach Art und Umfang der Fortbildung unterschiedlich sein.