

Update entzündliche Hauterkrankungen

Schwerpunkte der 2. Fortbildungsveranstaltung der AG Biologika der ÖGDV waren unter anderem Psoriasis, Akne inversa, Lupus erythematoses, atopische Dermatitis und intravenöse Immunglobuline.

Von Mag. Dr. Barbara Hofer

■ Antikörper bei Biologikatherapien

Bei einer Arzneimitteltherapie werden Patienten, die initial in der Induktionsphase unzureichend ansprechen (primäre Non-Responder), von Patienten unterschieden, deren Wirksamkeitsverlust der Behandlung nach anfänglich gutem Ansprechen eintritt. „Dies bedeutet, dass ein Wirksamkeitsverlust kein Spezifikum einer Biologikatherapie ist“, erläuterte Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Salmhofer, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Graz. Die Ursachen für ein unzureichendes Therapieansprechen sind zahlreich, auch beim Einsatz von Biologika. Jedoch zeigte sich in einer retrospektiven Studie an Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis (n=110), dass Nikotinkonsum zu Beginn einer Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren mit einer höheren Non-Response-Rate assoziiert war. Jene 13 Patienten, die in der Studie als Non-Responder definiert wurden, wiesen auch einen hohen mittleren Body Mass Index (BMI) auf, und auch einen hohen PASI-Score zu Studienbeginn. Eine gleichzeitig bestehende Arthritis war jedoch nicht signifikant mit einer höheren Non-Response-Rate assoziiert.¹ Gründe für ein Nichtansprechen auf TNF- α -Inhibitoren (primäre Non-Responder) können aber auch zu niedrige Medikamentenspiegel, Single-Nukleotid-Polymorphismen bzw. eine nicht-TNF-bedingte Erkrankung (non-TNF-driven disease) sein.² Bei der letztgenannten Ursache sprechen die Patienten unter Umständen auf keinen der zugelassenen TNF- α -Inhibitoren an. Ursachen für ein sekundäres Nichtanspre-

chen (sekundäre Non-Responder) könnten wiederum auch zu niedrige Medikamentenspiegel (subtherapeutische Dosen), pharmakokinetische und -dynamische Eigenschaften sowie Anti-Drug-Antikörper sein, führte Salmhofer weiter aus. Während neutralisierende Anti-Drug-Antikörper an der therapeutisch aktiven Stelle des Proteins binden und damit die Wirkung beeinflussen/verhindern können, binden nicht neutralisierende Anti-Drug-Antikörper zwar an das Protein, beeinflussen aber dessen Wirkung nicht. Sie können jedoch die Pharmakokinetik verändern. Die Präsenz von Anti-Drug-Antikörpern kann daher zu einem verminderten therapeutischen Ansprechen führen. So weisen z.B. Daten bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, welche mit Infliximab (IFX) behandelt wurden, darauf hin, dass Responder signifikant höhere IFX-Serumkonzentrationen als Non-Responder aufwiesen (8,2mg/l versus 6,3mg/l; p=0,018). Auch erreichten signifikant weniger Patienten mit nachweisbaren Anti-IFX-Antikörpern ein ASAS-20-Ansprechen (neun Prozent versus 74 Prozent; p<0,001).³ Bei Behandlung des Morbus Crohn mit IFX startet die etwaige Bildung von Anti-IFX-Antikörpern z.B. früh und ist auch mit einem erhöhten Risiko für Infusionsreaktionen assoziiert.⁴ Mit dem Auftreten von Anti-Adalimumab-(ADA)-Antikörpern können die ADA-Spiegel bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bis an die Nachweisgrenze sinken. Durch Dosisverdoppelung kann es hingegen möglich sein, die ADA-Spiegel wieder in den therapeutischen Bereich zu steigern.⁵

Foto: jirano11/Stock

■ Phototherapie

Die Entwicklungen der letzten Jahre haben zur Einführung zahlreicher neuer Therapiemodalitäten in der Dermatologie geführt. Trotzdem haben phototherapeutische Verfahren noch immer ihren Platz im dermatologischen Armamentarium. Zur Behandlung der Psoriasis wird heute bevorzugt die UV-B-Schmalspektrum-Phototherapie eingesetzt, welche bei bis zu 75 Prozent der behandelten Patienten zu einem PASI-75-Ansprechen innerhalb von vier bis sechs Behandlungswochen führen kann. Kombinationen mit weiteren topischen und systemischen Therapieformen sind aber möglich. Darüber berichtete Univ.-Prof. Dr. Peter Wolf, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Graz. Auch gäbe es keine Daten, dass die Phototherapie bei wiederholter Anwendung an Wirkungspotenzial verlieren könnte, führte der Experte weiter aus. In der Behandlung der Psoriasis hat sich die UV-Phototherapie auch als Kombinationspartner mit anderen Antipsoriasismitteln bewiesen. Jedoch müsse vor Beginn einer Cyclosporin-A-Behandlung eine vorangegangene PUVA-/UVB-Therapie ausgeschlossen werden, so eine wichtige Mitteilung von Wolf. Mittlerweile gibt es auch Hinweise aus Studien, dass bei jenen Patienten, welche durch eine Biologika- oder UV311nm-Monotherapie kein PASI-75-Ansprechen erreichen, eine Kombinationstherapie dieser Behandlungsansätze sinnvoll sein könnte.⁶

■ Hidradenitis suppurativa

Die Hidradenitis suppurativa/Acne inversa (HS) ist eine chronisch rezidivierende Hauterkrankung, die primär nach der Pubertät auftritt und vernarbend verlaufen kann. Verglichen mit anderen dermatologischen Erkrankungen ist die HS eine der am stärksten die Lebensqualität einschränkende Erkrankung überhaupt, berichtete Prim. Univ.-Prof. Dr. Klemens Rappersberger, Abteilung für Dermatologie, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien. „Obwohl die Pathogenese in den letzten Jahren besser erforscht wurde, ist das Wissen darüber noch immer spärlich“, betonte Rappersberger. „Die Erkrankung zeigt ein sehr breites, unterschiedliches klinisches Spektrum. Und diese Bandbreite haben wir bisher nur unzureichend beachtet.“ Für die Klassifikation des Schweregrads der Erkrankung hat sich die statische Einteilung in die Stadien I-III nach Hurley als sinnvoll erwiesen. Mithilfe dieses Hurley-Scores werden die Patienten anhand des Vorliegens und des Ausmaßes von Fistelgängen und Vernarbungen in drei Gruppen eingeteilt. „Diese Klassifikation ist auch in der täglichen Praxis einfach durchzuführen“, hob Rappersberger hervor. Seit 2015 steht mit dem TNF- α -Inhibitor Adalimumab (ADA) eine weitere systemische Therapieoption für erwachsene Patienten zur Verfügung. Primäres Ziel der konservativen Behandlung mit ADA ist eine Suppression der Entzündungsreaktion. Dies sei auch während des Behandlungszeitraums sehr erfolgreich, jedoch käme es nach Therapieende zu Rückfällen/Rezidiven, führte der Experte weiter aus. „Die Entwicklung und Einführung von Adalimumab als neue konservative Behandlungsmöglichkeit der HS hat das Forschungsinteresse an dieser chronisch-entzündlichen Hauterkrankung erneut geweckt“, betonte Rappersberger. Trotzdem ist die chirurgische Behandlung noch immer eine wesentliche Säule bei der Behandlung der HS, sowohl von einzelnen, tiefen und vernarbenden Läsionen (Hurley-Grad II) als auch der extensiven Formen (Hurley-Grad III). Sowohl „Röhrenfisteln“ als auch „Lip-

penfisteln“ können kurativ nur durch eine weite chirurgische Exzision mit einem Abstand von zwei bis drei Zentimetern zur nächstliegenden Läsion entfernt werden. Diese weite Exzision führt zu einer vollständigen Heilung der betroffenen Akneläsionen. Möglicherweise können damit bis zu 80 Prozent jener Patienten, welche an HS Hurley-Grad III erkrankt sind, geheilt werden.⁷

■ Hochdosierte intravenöse Immunglobuline

Da eine intravenöse Immunglobulin-Therapie (IVIg-Therapie) primär nur bei seltenen Erkrankungen oder bei schwerwiegenden Fällen in Erwägungen gezogen wird, basiert deren Einsatz oftmals nicht auf Daten aus randomisierten kontrollierten Studien. Im Februar 2017 wurden daher die Europäische Leitlinien (S1) für die Anwendung von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen in der Dermatologie publiziert,⁸ um die derzeit als wirksam erachteten Behandlungsindikationen zusammenzufassen. Als „gesicherte“ Indikationen für IVIg gelten mittlerweile schwere Formen der Dermatomyositis, Polymyositis, schwere Formen bullöser Autoimmundermatosen, die toxische epidermale Nekrolyse, systemische Vaskulitissyndrome, schwere Formen des Lupus erythematoses und das Skleromyxödem, berichtete Prim. Univ.-Prof. Dr. Beatrix Volc-Platzer, SMZ Ost Donauspital, Dermatologische Abteilung, Wien.

■ Psoriasis-Arthritis

Die Prävalenz der Psoriasis-assoziierten Arthritis (PsA) unter Psoriasispatienten wird in der Literatur sehr unterschiedlich und mit einer großen Spannweite angegeben. Nicht jede Enthesitis sei notwendigerweise eine PsA, so Prim. Univ.-Prof. Dr. Ludwig Erlacher, 2. Medizinische Abteilung für Rheumatologie, Osteologie und Akutgeriatrie, SMZ Süd, Wien. Insgesamt liege die kumulative Inzidenz der PsA unter Pso-Patienten wahrscheinlich bei sieben bis acht Prozent, auf keinen Fall aber bei 30 Prozent, führte der Experte weiter aus. Er räumte auch mit weiteren Mythen auf. So wären Schätzungen zu den Verlaufsformen einer PsA irreführend. Der Großteil der PsA-Patienten würde an einer Polyarthritiden leiden und nicht wie in der Literatur häufig angegeben an einer asymmetrischen Oligoarthritiden. „Wir Ärzte müssen publizierte Daten auch kritisch hinterfragen“, forderte Erlacher das Fachpublikum auf. Der natürliche Langzeitverlauf einer PsA sei auch sehr variabel. Dies bedeute, dass die Erkrankung nicht notwendigerweise rasch fortschreiten müsse. Daher stehen zahlreiche Behandlungsoptionen zur Verfügung, von reinem Monitoring bis hin zu aggressiven Therapieformen. Auf eine Frage aus dem Publikum betonte der Experte, das MTX seiner Meinung nach zu Unrecht einen schlechten Ruf in der Behandlung der Psoriasis und PsA habe.

■ Lupus erythematoses

„Eine korrekte Diagnose des systemischen Lupus erythematoses (SLE) ist ganz wichtig, aber nicht einfach. In Österreich werden zu viele SLE-Patienten diagnostiziert, obwohl sie an einer Sklerodermie leiden“, hob Erlacher hervor. „Und denken Sie bitte daran, dass viele SLE-Patienten – ähnlich wie Fibromyalgiepatienten – eine subklinische ZNS-Beteiligung aufweisen können.“ Die Nierenbeteiligung bei SLE ist zwar nicht eindeutig mit weiteren Organmanifestationen assoziiert, sie ist jedoch im We- ●●

... sentlichen für die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten verantwortlich. Zugelassen zur Behandlung des SLE ist derzeit nur Belimumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den B-Lymphozytenstimulator BlyS, aber auch Rituximab, ein spezifisch gegen CD20 gerichteter monoklonaler Antikörper, wird off-label bei therapierefraktärer Lupusnephritis eingesetzt. Zur Wirksamkeit von Rituximab bei SLE gibt es positive Ergebnisse aus Fallberichtserien und retrospektive Analysen, jedoch nicht aus randomisierten kontrollierten Studien – diese waren negativ. Basierend auf eigenen Erfahrungen berichtete Erbacher, dass Rituximab bei SLE wirksam sei. Über die ideale Dosierung gäbe es aber keine Erfahrungswerte. „Rituximab sollte daher nur bei jenen SLE-Patienten eingesetzt werden, die alle vorhandenen Therapieoptionen bereits ausgeschöpft hätten.“ Eine Interferonblockade ist aber möglicherweise zukünftig eine weitere Behandlungsoption bei SLE.⁹ Nach bereits abgeschlossenen Phase-II-Studien werden derzeit Phase-III-Studien durchgeführt.

■ Psoriasis im Kindesalter

„Bei Kindern mit Psoriasis stehen vergleichbare Behandlungsmöglichkeiten wie bei Erwachsenen zur Verfügung, mit unterschiedlicher Gewichtung. Jedoch kann die Behandlung ein enormes Maß an Zivilcourage erfordern, da es oftmals notwendig ist, vom zugelassenen Bereich abzuweichen“, berichtete Univ.-Prof. Dr. Adrian Tanew, Universitätsklinik für Dermatologie, Spezielle Dermatologie und Umweltdermatosen, Wien. Auch Kinder haben ein erhöhtes Risiko für Ko-Morbiditäten, und zwar ein 2,2-Faches.¹⁰ Ein Screening diesbezüglich ist daher sinnvoll. Große Bedeutung wird der Infektion mit Streptokokken als einem möglichen Auslöser der Psoriasis zugeschrieben. Durch Fokusausschluss bzw. durch eine konsequente Behandlung einer bestehenden Streptokokkeninfektion mithilfe von Antibiotika oder der operativen Entfernung der Rachenmandeln ist der Verlauf der Erkrankung aber möglicherweise günstig zu beeinflussen.¹¹ „Eine anogenitale Psoriasis ist in manchen Fällen schwer von einer perianalen streptogenen Dermatitis zu unterscheiden“, betonte Tanew. Diese Differenzialdiagnose sollte daher immer in Erwägung gezogen werden. Die UV-Phototherapie zeigt auch bei Kindern gute Ergebnisse. Sie sei eine wertvolle Therapieoption, solle aber nur bei ausreichender Expertise eingesetzt werden, so der Experte. Beispielsweise empfiehlt die American Academy of Dermatology (AAD) diesen Behandlungsansatz bei Kindern als Monotherapie oder in Kombination mit MTX. Daten zur Langzeitsicherheit der UV-Phototherapie bei Kindern gibt es nicht, jedoch konnte für die UV-B-311nm-Phototherapie (Schmalpektrum-UV-B-Phototherapie, nb-UVB) bei Erwachsenen im Unterschied zur PUVA kein Zusammenhang mit einer erhöhter Inzidenz von kutanen Plattenepithelkarzinomen und Melanomen nachgewiesen werden. Die topischen Vitamin-D3-Derivate Calcipotriol und Talcipotriol sind für Kinder altersbeschränkt zugelassen, bei spärlicher Datenlage. Sie seien aber auch im Gesichtsbereich sehr wirksam, berichtete Tanew. Ein altbewährtes, sicheres Lokaltherapeutikum ist Dithranol (Anthrhalin, Cignolin), das oftmals zu unrecht in Vergessenheit geraten sei. In einer retrospektiven Evaluierung von 60 Kindern zeigte Cignolin eine sehr gute Wirksamkeit bei guter Sicherheit.¹² Als Monotherapie zur Behandlung der Psoriasis zeigen Retinoide moderate Wirksamkeit. Sie eignen sich bei Kin-

dern aber gut als Kombinationstherapie. Eine rezente Studie aus dem Jahr 2015 zeigte eine gute Wirksamkeit von MTX bei Kindern, mit PASI-75-Ansprechraten von 4,3 Prozent in Woche 12, 33,3 Prozent in Woche 24, 40 Prozent in Woche 36 und 28,6 Prozent in Woche 48. Es ist bekannt, dass MTX bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen besser verträglich ist. Zugelassene Biologika zur Behandlung der Psoriasis bei Kindern sind derzeit Etanercept (ab sechs bzw. zwölf Jahren), Adalimumab (ADA) (ab vier Jahren) und Ustekinumab (ab zwölf Jahren).

■ Zukunft der Psoriasisstherapie

„Wir befinden uns in einem ‚goldenen‘ Zeitalter der Psoriasisstherapie“, postulierte OA Dr. Leo Richter, Dermatologische Abteilung am KH Rudolfstiftung, Wien. Mittlerweile gibt es zur Behandlung dieser chronisch-entzündlichen Erkrankung, die die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark einschränken kann, zahlreiche neue Substanzen: neben neuen Biologika und Small Molecules auch neue topische Therapieformen – einerseits neue Galeniken, aber andererseits auch komplett neue Therapeutika. Ebenso stehen neue „nicht biologische“ Systemtherapeutika zur Verfügung, beispielsweise neue Fumarsäureester-Präparate und Januskinase-(JAK)-Inhibitoren. „Psoriasisstherapie bedeutet daher nicht nur Biologika-Therapie“, betonte der Experte. In einer rezenten, doppelblinden dreiarmligen Studie an 38 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis wurde die Wirksamkeit von topischem Cyclosporin A unter Verwendung eines liposomalen Trägers untersucht.¹³ Diese topische Cyclosporin-Formulierung (zwei Prozent w/w) zeigte Wirksamkeit bei limitierter chronischer Plaque-Psoriasis, das Sicherheitsprofil war zufriedenstellend. Es bedarf aber weiterer Studien in größeren Populationen. Auch kann ein Sprühschaum mit der Fixkombination Calcipotriol 50µg/g und Betamethason Dipropionat 0,5mg/g eine effektive topische Behandlungsoption bei Psoriasis vulgaris sein.¹⁴ Die europäische Zulassung erfolgte im März 2016. Die topische Anwendung von Biologika bei Psoriasis zeigte in Studien bis dato keine Wirksamkeit. Trotz fehlender klinischer Erfolge konnten jedoch reduzierte mRNA-Werte der primären proinflammatorischen Zytokine der Erkrankung im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden.¹⁵ Möglicherweise liege das Problem daher in der ungeeigneten Formulierung, erklärte Richter. Als weitere neue „nicht biologische“ Systemtherapeutika werden derzeit auch Prurisol, Metformin, Cannabis und der Schweinepeitschenwurm¹⁶ untersucht. „Es ist sehr wahrscheinlich, dass in nächster Zeit weitere ‚Small Molecules‘ zur Behandlung der Psoriasis zugelassen werden. Am weitesten ist diesbezüglich die Forschung zu den Janus-Kinase-Inhibitoren, berichtete Richter. Aufgrund der Daten von zwei randomisierten Phase-III-Studien und einer offenen Extension-Studie könnte der orale JAK-Inhibitor Tofacitinib eine neue mögliche Therapieoption für die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis werden¹⁷; für einen weiteren JAK1-Inhibitor gibt es mittlerweile publizierte Daten aus einer Phase-IIa-Studie.¹⁸ Ähnlich wie Apremilast hätten Janus-Kinase-Inhibitoren nach demzeitigem Wissensstand geringe Nebenwirkungsraten, so Richter. Weiters steht der voll humanisierte Antikörper Brodalumab, der neben IL-17A auch IL-17F und IL-25 bindet, in der EU kurz vor der Zulassung für Patienten mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis. Auch zum Interleukin-23 p-19-Subunit-Inhibitor Tildrakizumab gibt es mittlerweile präsentierte Daten zu Wirksamkeit, Si-

cherheit und Tolerabilität aus den beiden Phase-III-Studien (reSURFACE 1 und 2). Zur Wirksamkeit und Sicherheit des IL-23-Inhibitors Guselkumab wurden rezente Daten aus 48-wöchigen Phase-III-Studie VOYAGE-1 (randomisiert, doppelt verblindet) publiziert.¹⁹ In dieser Head-to-Head-Studie wurde Guselkumab im Vergleich zum TNF-Alpha-Blocker ADA und Placebo geprüft. Diese Studienergebnisse legen nahe, dass Guselkumab in seiner Wirksamkeit an die Exzellenz der IL-17-Inhibitoren herankommen könnte, so die Meinung von Richter. Risankizumab, ein weiterer IL-23-Inhibitor, hat wiederum in einer Phase-II-Studie die Hautläsionen von Patienten mit Psoriasis häufiger zur Abheilung gebracht wie Ustekinumab, welches über einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus verfügt.²⁰ Auch kleine Unterschiede können bei monoklonalen Antikörpern möglicherweise große Auswirkungen auf den Therapieerfolg haben. So wagt Richter die These, dass Risankizumab in Zukunft vielleicht ein Medikament für den On-Demand-Einsatz sein könnte. Jedoch seien diesbezüglich noch weitere Erkenntnisse notwendig. In den Kinderschuhen stecken noch Antikörper, welche zwei Zytokine gleichzeitig blockieren („bi-specific biological agents“).²¹ Sie sind aber ein interessanter Forschungsansatz.“ Noch im experimentellen Stadium sind hingegen „Designer-Zellen“ mit künstlichen genetischen Schaltkreisen, welche zwei unterschiedliche Signale logisch verknüpfen.²²

■ Update Urtikaria und atopische Dermatitis (AD)

In einer rezent publizierten Datenanalyse (Zulassungsstudien ASTERIA I und II sowie GLACIAL) zur Wirksamkeit von Omalizumab (OMA) bei chronischer Urtikaria in Bezug auf den Zeitpunkt des Wirksamkeitseintrittes der Substanz zeigten bis zu 50 Prozent der Patienten bereits nach der ersten Injektion ein Ansprechen.²³ Darüber berichtete ÖÄ Dr. Christine Bangert, Universitätsklinik für Dermatologie, Wien. Eine Auswertung der Non-Responder in Woche zwölf zeigte, dass der Anteil der Patienten mit einem UAS7-Score (Urticaria Activity Score über sieben Tage) bei bis zu 58 Prozent lag. Bis zu 55 Prozent der Patienten erreichten einen UAS7-Score von null nach 24 Behandlungswochen. Nicht jeder Patient spricht auf OMA an, aber für die zukünftige Praxis könnten diese Ergebnisse bedeuten, dass Non-Responder auch noch nach zwölf Wochen für einen Zeitraum von fünf bis sechs Monaten weiterbehandelt werden. Obwohl die Pathogenese der chronischen spontanen Urtikaria noch nicht geklärt ist, so scheinen doch unterschiedliche auto-immune Mechanismen daran beteiligt zu sein.²⁴ Möglicherweise sind diese auch für das unterschiedliche zeitliche Ansprechen auf OMA verantwortlich, so Bangert. In diesem Zusammenhang zeigte eine rezente Studie, dass BHRA- (Basophil Histamine Release Assay)-positive Patienten langsamer auf OMA ansprechen.²⁵ Weitere innovative Wirkstoffe zur Behandlung der csU werden in klinischen Studien geprüft. Derzeit befindet sich der hoch affine monoklonale IgG1k-Antikörper gegen Cε3-Domäne von IgE Ligelizumab²⁶ in einer Phase-IIb-Studie und einer offenen Verlängerungsstudie. Quilizumab, ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen M1 prime Segment von membrangebundenem IgE auf IgE-produzierenden B-Zellen,²⁷ wurde in einem randomisierten Trial mit 32 eingeschlossenen Patienten mit therapierefraktärer csU geprüft. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich jedoch keine klinisch relevante Besserung des Itch Severity Scores und AUS innerhalb von 28 Wochen.²⁸

Bei der Pathogenese der AD, einer multifaktoriell bedingten Erkrankung, spielen nach demzeitigem Erkenntnisstand Typ-2-Helfer-Zell-vermittelte Immunreaktionen eine maßgebliche Rolle. Störungen in der Zytokinproduktion bewirken insbesondere eine vermehrte Expression zahlreicher Interleukine (IL). Der humane monoklonale Antikörper Dupilumab bindet an die Alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors und blockiert dadurch die von IL-4 und IL-13 ausgelöste Signalübertragung. In den beiden Phase-III-Studien SOLO 1 und SOLO 2 erreichten 36 bis 38 Prozent der Patienten nach 16 Wochen einen IGA (Investigator Global Assessment) von 0 bis 1, und der Anteil der Patienten mit einem EADI75-Ansprechen lag zwischen 44 und 51 Prozent.²⁹ Weitere Antikörper wie Nemolizumab (Anti-IL31R-Antikörper), Tralokinumab und Lebrikizumab (Anti-IL-13-Antikörper) befinden sich in klinischer Prüfung, auch Anti-IL-22 (ILV 094) und JAK1-/JAK2-Inhibitoren (Baricitinib, PF04965842). Ein neuer topischer Therapieansatz ist der Phosphodiesterase-4-Inhibitor Crisaborol. Durch Erhöhung von cAMP und daraus resultierender Reduktion proinflammatorischer Zytokine wird eine anti-entzündliche Wirkung erreicht. In zwei Phase-III-Studien erzielte ein größerer Anteil der mit Crisaborol behandelten Patienten an Tag 29 einen IGA von 0 oder 1.³⁰

■ Biosimilars

Biologika werden in lebenden Zellen produziert, und es erfolgt eine langsame „Humanisierung“ der Antikörper, berichtete Dr. Igor Vujic, Abteilung für Dermatologie, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien. Sie unterscheiden sich von chemisch produzierten Medikamenten durch die Herstellung unter Verwendung lebender Zellen (Mikroorganismen oder Zellkulturen). Auch sind Biologika zumeist rekombinante Proteine und damit große Moleküle (20.000 Atome). Im Unterschied zu einem Generikum, dessen Herstellung vergleichsweise unkompliziert ist, muss die Herstellung eines Biosimilars wie das Referenzprodukt erfolgen. Die Entwicklung benötigt etwa acht Jahre, und zusätzlich zu den Anforderungen für die Zulassung eines Generikums müssen sowohl präklinische pharmakodynamische Daten und Phase-III-/Phase-IV-Studien durchgeführt werden. ■

2. Fortbildungsveranstaltung der AG Biologika der ÖGDV, Wien, 25.3.17

1 Di Lernia et al., *J Dermatolog Treat* 2014; 25(1):73–4; 2 Murdaca et al., *Drug Dev Res* 2014; 75(1):7–10; 3 de Vries et al., *Ann Rheum Dis* 2007; 66(9):1252–4; 4 Baert et al., *N Engl J Med* 2003; 348(7):601–8; 5 Bartelds et al., *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7):921–6; 6 Calzavara-Pinton et al., *Br J Dermatol* 2013; 169(1):130–6; 7 Posch et al., *accepted for publication JAAD* 2017; 8 Enk et al., *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15(2):227–38; 9 Collison, *J Nat Rev Rheumatol* 2017; 13(5):259–59; 10 Augustin et al., *Acta Derm Venereol* 2010; 90(2):147–51; 11 Prinz JC. *Hautarzt* 2009; 60(2):109–15; 12 de Jager et al., *Dermatology* 2010; 220(4):329–32; 13 Kumar et al., *JAMA Dermatol* 2016; 152(7):807–15; 14 Kim et al., *Drugs* 2016; 76(15):1485–92; 15 Tsiannakas et al., *Exp Dermatol* 2016; 25(6):428–33; 16 Greb et al., *Psoriasis Forum* 19: 94–97.2013; 17 Papp et al., *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(5):841–50; 18 Ludbrook et al., *Br J Dermatol* 2016; 174(5):985–95; 19 Reich et al., *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(3):418–31; 20 Papp et al., *N Engl J Med* 2017; 376(16):1551–60; 21 Torres et al., *Expert Opin Investig Drugs* 2016; 25(7):751–4; 22 Schukur et al., *Sci Transl Med* 2015; 7(318):318ra201; 23 Kaplan et al., *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(2):474–81; 24 Kolkhir et al., *J Allergy Clin Immunol* 2016; 25 Gericke et al., *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(3):1059–61e; 26 Arm et al., *Clin Exp Allergy* 2014; 44(11):1371–85; 27 Gauvreau et al., *Science Translational Medicine* 2014; 6(243):243ra85–43ra85; 28 Harris et al., *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(6):1730–32; 29 Simpson et al., *N Engl J Med* 2016; 375(24):2335–48; 30 Paller et al., *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(3):494–503 e4