

Pharmakotherapie der atopischen Dermatitis - aktueller Stand und neue Entwicklungen

Prof. Dr. Wolfgang Bäumer

Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin.

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine chronisch-rezidivierende entzündliche Hauterkrankung, die sich klinisch vor allem durch eine typische ekzematoide Morphologie und Körperverteilung sowie extremen Juckreiz manifestiert. Beim Hund stellt die AD eine häufig vorkommende Hauterkrankung dar, da beinahe 10 % der Hundepopulation von dieser Überempfindlichkeit betroffen sind. Die Pathophysiologie der AD ist recht komplex, da sie durch ein Zusammenwirken von allergischer Sensibilisierung, Immundysregulation, Hautbarrieredefekt, mikrobieller Kolonisation, genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren geprägt ist [1]. Aufgrund ihrer Dominanz im zellulären Infiltrat in Hautläsionen spricht vieles für eine bedeutende Rolle der antigenpräsentierenden (dendritischen) Zellen und der T-Zellen. Des Weiteren spielen auch andere pathogenetische Faktoren wie die Störung von Keratinozyten-Funktionen oder Barrierefunktionsstörungen der Haut eine Rolle. Wichtig für eine intakte Barrierefunktion sind unter anderem die interzellulären Lipide, die den „Mörtel“ für die „Ziegel“ (Korneozyten) darstellen. Die aus normaler Haut extrahierbaren Lipide setzen sich aus Ceramiden, Cholesterin und freien Fettsäuren zusammen. Ein Ungleichgewicht des Lipidstoffwechsels kann zu einem Mangel an *Stratum-corneum*-Ceramiden führen und die Störung der Barrierefunktion bei atopischer Dermatitis bedingen. Dies ist auch für den atopischen Hund gezeigt worden. In der Hornschicht von atopischen Hunden sind die Gehalte einiger essenzieller Ceramide erniedrigt. Diese erniedrigten Ceramidgehalte werden für die gestörte Barrierefunktion mitverantwortlich gemacht.

Interessanterweise adressieren moderne therapeutische Strategien vor allem Entzündungszellen, Zellaktivierung und Entzündungsmediatoren, obwohl die Erkrankung von so vielen komplexen Co-Faktoren mitbeeinflusst wird.

Die Veterinärdermatologie hat für die Tiermedizin Vorreiterfunktion insofern als evidenzbasierte Analysen von therapeutischen Ansätzen bereits seit den frühen 2000er Jahren verfügbar sind. Gerade für die canine AD sind in den letzten 15 Jahren eine Reihe von sehr gut durchgeführten randomisierten klinischen Studien durchgeführt worden. Daher verfügen wir über hochqualitative evidenzbasierte Wirksamkeitsdaten für systemisch und topisch verabreichte **Glukokortikoide** wie Prednisolon oder Hydrocortison-Aceponat [2]. Glukokortikoide zeichnen sich sowohl durch anti-inflammatorische als auch juckreizhemmende Wirkungen aus, wobei der Wirkmechanismus hauptsächlich auf der Entzündungshemmung beruht. Zusätzlich haben Glukokortikoide auch einen Einfluss auf die Expression und Sekretion einer Reihe von Juckreizmediatoren. Dosislimitierend sind jedoch die Nebenwirkungen wie beispielsweise Polydipsie, Polyurie, Immunsuppression und iatrogenes Cushing.

Neben Glukokortikoiden wird **Cyclosporin A** mittlerweile seit einigen Jahren erfolgreich zur Behandlung der caninen AD eingesetzt. Auch hier gibt es für diesen zur Gruppe der Calcineurininhibitoren gehörenden Substanz Daten aus mehreren unabhängigen klinischen Studien [2]. Der Wirkmechanismus von Cyclosporin A beinhaltet zum einen die Hemmung der dendritischen Zellfunktion (v. a. Langerhanszellen) und zum anderen die Hemmung der T-Zellproliferation und -aktivierung. Es wird noch zusätzlich die Funktion anderer Entzündungszellen (Mastzellen, Makrophagen) beeinträchtigt, zugleich auch die Aktivierung von Keratinozyten unterbunden. Die volle Wirkung von Cyclosporin entfaltet sich erst nach 4 bis 6 Wochen. Leider zeigt auch Cyclosporin A einige unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Erbrechen, Durchfall und Gingivahyperplasie.

Als interessante neue Behandlungsstrategie („first in class“) ist seit einigen Jahren der Januskinase (JAK)-Inhibitor **Oclacitinib** zugelassen. Anders als Cyclosporin A und Glukokortikoide, die vor allem die Synthese von Entzündungs- und Juckreizmediatoren unterbinden, hemmen JAK-Inhibitoren die Signaltransduktion von Zytokinen. Da einige Zytokine, wie z. B. Interleukin (IL-) 31 auch Juckreiz induzieren, erklärte man den schnellen Wirkungseintritt (v. a. beim Juckreiz innerhalb von Stunden) mit der Inhibition der IL-31 induzierten neuronalen Aktivierung. Mittlerweile ist jedoch auch bekannt, dass Oclacitinib über Hemmung des Kalzium-Kanals TRPV1 auch IL-31 unabhängigen Juckreiz (z. B. über Histamin oder Serotonin) hemmt. In kontrollierten Studien zeigt sich Oclacitinib als vergleichbar wirksam zu Prednisolon oder Cyclosporin A [3]. Als unerwünschte Wirkungen werden Erbrechen, Durchfall und eine transiente Leukopenie beschrieben.

Ausgehend von den Befunden mit Oclacitinib kam nun jüngst ein spezifischer caninisierte Antikörper gegen IL-31 auf den Markt (**Lokivetmab**). In einer Vergleichsstudie mit Cyclosporin A war Lokivetmab nicht unterlegen was die Reduktion von Juckreiz und Läsionen anging [4]. Allerdings zeigten sich bezüglich der Läsionen einige Hunde als „Nonresponder“. Dies deutet darauf hin, dass diese sehr eng fokussierte Therapie nicht bei allen Hunden zum gewünschten Erfolg führt, zu multifaktoriell ist wahrscheinlich dafür die Pathogenese der caninen AD. Lokivetmab scheint gut verträglich zu sein, nur einige lokale Reaktionen an der Injektionsstelle oder allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen werden als unerwünschte Wirkungen berichtet.

Alle oben genannten Therapeutika stellen nur symptomatische Behandlungsansätze dar, zeigen jedoch einen klinisch signifikanten Effekt auf die beiden Kardinalsymptome der AD, die Entzündung und den Juckreiz.

Die *Task Force on Atopic Dermatitis* (jetzt *International Committee on Allergic Diseases of Animals*) hat 2010 eine Behandlungsleitlinie herausgegeben und diese 2015 aktualisiert [5], in welcher sie evidenzbasiert Empfehlungen zur Behandlung akuter lokaler oder generalisierter Schübe sowie auch zur Behandlung der chronischen caninen AD ausspricht. Es ist interessant zu bemerken, dass es für einige Therapieoptionen (z. B. **H1-Antihistaminika** oder **essenzielle Fettsäuren**) auch eine Evidenz gibt, dass sie zumindest in Form einer Monotherapie nur moderat wirksam sind. In Kombination mit z. B. Glukokortikoiden haben sie jedoch einen nachgewiesenen glukokortikoidsparenden Effekt [5].

Zusammenfassend ist es interessant zu beobachten, dass neue Behandlungsstrategien wie JAK-Inhibitoren oder Anti-IL-31-Antikörper als neue Therapeutika in die Tiermedizin Einzug gehalten haben, noch bevor vergleichbare Arzneimittel für die Humanmedizin zugelassen worden sind (diese befinden sich immer noch in der späten klinischen Entwicklung).

Referenzen

1. Nutall T. (2013). *Vet. Dermatol.*, 24, 10-18
2. Olivry T, Bizikova P. (2013). *Vet. Dermatol.*, 24, 97-117
3. Little, PR et al. (2015). *Vet. Dermatol.*, 26, 23-30
4. Moyaert H et al. (2017). *Vet. Dermatol.*, 28, 593-603
5. Olivry et al. (2015) *BMC Vet. Res.* 11, 210-225