

Abrocitinib hilft bei der atopischen Dermatitis schnell

Silverberg JI et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. JAMA Dermatol 2020; doi:10.1001/jamadermatol.2020.1406

Die zytokinvermittelte atopische Dermatitis ist mit einer erheblichen Komorbidität und psychosozialen Belastungen verbunden. Für die Signalinduktion benötigen die beteiligten Zytokine Januskinasen. Der JAK-1-Inhibitor Abrocitinib hemmt die Entzündung, Proliferation und wirkt selektiv immunmodulierend. In JADE-Mono-2 war die zielgerichtete Therapie bei Jugendlichen und Erwachsenen mit atopischer Dermatitis effektiv und sicher.

JADE-Mono-2 war eine multizentrische, placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, in der Erkrankte >12 Jahre 100 mg orales Abrocitinib, 200 mg Abrocitinib oder Placebo erhielten. Einschlusskriterium war eine mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis (AD) mit einem IGA-Score ≥ 3 (Investigator's Global Assessment Score), EASI-Score ≥ 16 (Eczema Area and Severity Index Score), einer $\geq 10\%$ betroffenen Körperoberfläche und einem PP-NRS ≥ 4 (Peak Pruritus Numerical Rating Scale). In allen Fällen war eine topische Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder Calcineurininhibitoren vorangegangen und unzureichend effektiv gewesen. Ausschlusskriterien waren Thrombozytopenien, Gerinnungsstörungen und eine Behandlung mit Dupilumab in den letzten 6 Wochen. Abrocitinib wurde als Monotherapie eingenommen. Zusätzlich waren ausschließlich orale Antihistaminika und Pflegecremes erlaubt.

Bei insgesamt 391 Patienten erfolgte die Randomisation und eine Stratifizierung nach der Krankheitsschwere (IGA 3 oder 4) und dem Alter (<18 oder ≥ 18 Jahre). 229 männliche und 162 weibliche Patienten waren durchschnittlich 35,1 Jahre alt. 67,8% hatten eine mittelschwere und 32,2% eine schwere Erkrankung. 158 Personen erhielten 100 mg Abrocitinib,

155 bekamen 200 mg und 78 Placebo. Nach 12 Wochen übertrafen 100 mg und 200 mg Abrocitinib in allen Domänen signifikant Placebo:

- verbesserter EASI 44,5% vs. 61% vs. 10,4%,
- verbesserter IGA 28,4% vs. 38,1% vs. 9,1%,
- reduzierter PP-NRS 45,2% vs. 55,3% vs. 11,5%.

Beide Abrocitinib-Dosierungen waren zu allen Zeitpunkten ab Woche 2 effektiver als Placebo. Die Wirksamkeit nahm mit der Therapiedauer zu. Eine verglichen mit Placebo signifikant stärkere Reduktion des Juckreizes trat bereits 24 Stunden nach der ersten Abrocitinib-Dosis ein. Die subjektive Einschätzung von Hautsymptomen und Juckreiz bestätigte die Überlegenheit von Abrocitinib. Begleitprobleme wie Depressionen und Ängstlichkeit nahmen ebenfalls ab.

13,3% (100 mg Abrocitinib), 9,0% (200 mg Abrocitinib) und 33,3% (Placebo) brachen die Behandlung ab. Die häufigsten behandlungsassoziierten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Übelkeit und die AD. Schwere Komplikationen kamen bei 3,2%, 1,3% und 1,3% der Patienten vor und waren selten therapieinduziert. In der 100mg-Gruppe traten 1 Herpangina und 1 Pneumonie auf, die auf Abrocitinib zurückgeführt wurden. In der Placebogruppe gab es 1 Ekzema herpeticatum und 1 Staphylokokkeninfektion. 2 Patienten (200 mg Abrocitinib) bekamen einen nicht behandlungsbedürftigen Herpes zoster und 2 Patienten (100 mg Abrocitinib) ein Ekzema herpeticatum/varizelliforme Kaposi-Läsion. Maligne Neoplasien und Thromboembolien traten nicht auf. 1 Patientin mit vorbekannter Herzerkrankung starb an einem plötzlichen Herztod, der nicht auf Abrocitinib zurückgeführt wurde. Gelegentlich kamen Akne und Follikulitiden vor. Dosisabhängig nahmen die Thrombozyten mit einem Nadir nach 4 Wochen ab, hielten sich aber meistens im Normalbereich und erholten sich spontan. In 2 Fällen erfolgte bei Thrombozyten <75000/ μl ein engmaschiges Monitoring. Unter kontinuierlicher Therapie stiegen die Thrombozytenwerte auch in diesen Fällen.

FAZIT

Bereits nach 2 Wochen bewirkte Abrocitinib eine Besserung der AD. Dies galt für Jugendliche und Erwachsene. Der JAK-Inhibitor steigerte die Inzidenzen von Herpes zoster und Ekzema herpeticatum im Vergleich zu Placebo nicht signifikant. Besonders positiv bewerteten die Autoren die rasche Linderung von Juckreiz, die sie auf verschiedene Mechanismen wie die abnehmende Entzündung und direkte Hemmung neuronaler JAK-1-Signale zurückführen. Eine nachgeschaltete Inhibition der Thrombopoietinproduktion oder des Ashwell-Morrell-Rezeptors seien mögliche Pathomechanismen für die beobachteten Thrombozytopenien. Die langfristige Effektivität und Sicherheit von Abrocitinib schätzt die Arbeitsgruppe eher noch höher ein.

Dr. med. Susanne Krome, Melle