

Und anderswo ...?

Antoine de Torrenté

Atopische Dermatitis: Bestätigung

Fragestellung

Atopische Dermatitis ist eine chronische Hautentzündung. Sie ist durch eine überschießende Immunreaktion vom Typ 2 gekennzeichnet. Die betroffene Haut verliert ihre Barrierefunktion gegen Infektionen, insbesondere gegen *Staphylococcus aureus*. Die Hautoberfläche kann grossflächig betroffen sein und der heftige Juckreiz die Lebensqualität durch Schlafstörungen, Depressionen und Angstzustände stark beeinträchtigen, vom kosmetischen Aspekt ganz zu schweigen. Es gibt topische steroidbasierte Therapien mit beschränkter Wirksamkeit. Gelegentlich müssen systemische Steroide mit ihren zahlreichen Nebenwirkungen eingesetzt werden. Interleukin-4 und -13 spielen bezüglich der Pathophysiologie der Erkrankung eine wichtige Rolle. Dupilumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an die gemeinsame Alphakette des Rezeptors beider Interleukine bindet und deren Wirkung hemmt. Wie wirksam ist er bei moderater bis schwerer, mit topischen Therapien unzureichend eingestellter, atopischer Dermatitis?

Methode

In den USA, Europa und Asien wurden zwei randomisierte, doppelblinde Parallelstudien

(SOLO 1 und 2) durchgeführt. Dabei wurde 16 Wochen lang einmal wöchentlich oder alle zwei Wochen s.c. Dupilumab oder Placebo injiziert. Alle Patienten litten an einer Dermatitis mit einem IGA-Score von 3–4 (Score von 0–4). Topische oder systemische Steroidbehandlungen waren untersagt. Während der gesamten Studie mussten die Patienten eine hautpflegende Creme anwenden. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0–1 oder einer Reduktion um mindestens 2 Punkte. Sekundärer Endpunkt war ein vom Ausgangspunkt um mindestens 75% verbesserter EASI-Score (0–72), anhand dessen die Ausbreitung ekzematoider Läsionen definiert wird.

Resultate

Nachfolgend werden ausschliesslich die Resultate von SOLO 1 aufgeführt, da sie mit denen von SOLO 2 praktisch übereinstimmen. In SOLO 1 wurden 671 und in SOLO 2 2708 Patienten eingeschlossen. 38% der Patienten, die alle zwei Wochen und 37%, die jede Woche Dupilumab erhielten, erreichten den primären Endpunkt, gegenüber 10% in der Placebogruppe. ($p < 0,001$). Der sekundäre Endpunkt wurde von 72% der Patienten erreicht. Der Juckreiz und die Lebensqualität hatten sich unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert.

Grippeimpfung und Schwangerschaft: fetale Missbildungen?

Bei früheren Studien über die Impfung Schwangerer und mögliche fetale Missbildungen wurden Störfaktoren, wie z.B. familiäre und Umwelteinflüsse nicht immer mitberücksichtigt. In einer prospektiven schwedischen Studie wurden >40 000 Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft geimpft wurden, mit 200 000 Kindern verglichen, bei denen dies nicht der Fall war. Resultat: 4,98% Missbildungen in der geimpften vs. 4,96% in der nicht geimpften Gruppe. Eine Zunahme spezifischer Missbildungen konnte formal nicht ausgeschlossen werden, die Resultate sind jedoch wirklich beruhigend.

Ludvigsson JF, et al. *Ann Intern Med.* 2016;165:848–55.

Kalzium und kardiovaskuläre Erkrankungen: Gefahr?

Eine hohe Kalziumzufuhr stand im Verdacht, das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu erhöhen. Eine neue Metaanalyse von 4 randomisierten und 27 Beobachtungsstudien hat

gezeigt, dass eine Zufuhr von 2–2,5 g Kalzium/Tag bei gesunden Erwachsenen im Vergleich zu einer geringeren Kalziumzufuhr nicht mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. Die Studie wurde von der National Osteoporosis Foundation durchgeführt. Trotz alledem ist kein Bias festzustellen!

Chung M, et al. *Ann Intern Med.* 2016;165(12):856–66.

Eine neue Waffe gegen einen hohen LDL-Cholesterinspiegel. Das Aus für Statine?

Die von der Leber produzierte Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) bindet an den LDL-Cholesterin-Rezeptor und beschleunigt dessen Abbau. Auf diese Weise nimmt das zirkulierende LDL-Cholesterin zu, da es weniger verstoffwechselt wird. Es gibt bereits einen (zugelassenen) Anti-PCSK9-Antikörper, der den LDL-Cholesterinspiegel wirkungsvoller als Statine senkt. Nun hat ein Forscherteam in den USA und GB eine interferierende RNA (iRNA) entwickelt, welche die PCSK9-Synthese direkt hemmt. Der Wirkstoff kann alle 6 Monate inji-

Probleme und Kommentar

Die Studien bestätigen die positive Wirkung von Dupilumab bei atopischer Dermatitis. Der Antikörper hat auch eine gute Wirkung bei Nasenpolypen und Asthma gezeigt. Einer der wichtigsten Vorteile von Dupilumab ist, dass einem Grossteil der Patienten topische Steroidbehandlungen, die eine Hautatrophie zur Folge haben sowie systemische Steroidbehandlungen, die Diabetes und Osteoporose begünstigen, erspart werden können. Weitere bedeutende Vorteile sind die Besserung des Juckreizes, der Hautinfektionen (die häufig durch Kratzen entstehen) und der Lebensqualität, vom deutlich verbesserten kosmetischen Aspekt ganz zu schweigen. Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Einstichstelle (8–19% der Patienten) und merkwürdigerweise eine unerklärliche Zunahme von (allergischen?) Konjunktividen, die jedoch glücklicherweise nur selten auftraten. In einigen Fällen (bei ~15% der Patienten) führte Dupilumab zudem zu einer Exazerbation der Dermatitis. Der Nutzen überwiegt jedoch eindeutig...

Simpson EL, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2335–48. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1610020>

ziert werden. Darunter verringerte sich die PCSK9-Konzentration um 84 und der LDL-Cholesterinwert um 60%. Es wurden lediglich ca. fünfzig Patienten behandelt. Wenn sich dieses Resultat jedoch bestätigt, könnte dies das Aus für Statine bedeuten...

Fitzgerald K, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:41–51.

Internistinnen: besser als Internisten?

Das Schicksal von Patienten, die von 58 000 Internistinnen und Internisten versorgt wurden, wurde untersucht. Die von Frauen betreuten Patienten hatten eine geringere 30-Tages-Mortalität und Rehospitalisierungsrate. Die Unterschiede sind gering, jedoch signifikant: eine Mortalität von 11,07% vs. 11,49% nach der Bereinigung um zahlreiche Störfaktoren. Angesichts der hohen Zahl der betroffenen Patienten ist dies nichtsdestotrotz ein beachtlicher Unterschied. Da kann man sich angesichts der zunehmenden Feminisierung unseres Berufszweiges nur freuen!

Tsugawa Y, et al. *JAMA Intern Med.* 2017;177(2):206–13.

doi:10.1001/jamainternmed.2016.7875.