



3
Punkte



Atopische Dermatitis

Teil 2: Therapie – Kasuistik

Augmented Reality

plusApp installieren,
Smartphone über das erste Bild
mit dem  halten und loslegen



Inhalt

	1. Einleitung	3
2. Topische Maßnahmen zur Prävention und Therapie der AD		4
	2.1 <u>Wiederherstellung der Barriere – pflegerische Maßnahmen</u>	4
	2.2 <u>Antimikrobielle Maßnahmen</u>	4
	2.3 <u>Phosphodiesterase-4(PDE-4)-Inhibitoren</u>	4
	2.4 <u>Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor(AHR)-Antagonisten</u>	5
	2.5 <u>Januskinase(JAK)-Hemmer</u>	5
3. Systemische Maßnahmen zur Prävention und Therapie der AD		5
	3.1 <u>Biologika, die mit dem Aufbau und der Expression einer Typ-2-Inflammation interferieren</u>	5
	3.1.1 <u>Antikörper gegen IL-4Rα</u>	7
	3.1.2 <u>Anti-IL-13-Antikörper</u>	8
	3.1.3 <u>Antikörper gegen den IL-31-Rezeptor</u>	8
	3.1.4 <u>Andere Antikörper</u>	9
	3.2 <u>JAK-Inhibitoren</u>	9
	3.3 <u>Andere niedermolekulare Substanzen</u>	9
	3.3.1 <u>Juckreizstillende Substanzen</u>	9
	3.3.2 <u>Andere Substanzen</u>	10
4. Fallbericht: Schweres atopisches Ekzem mit begleitendem dyshidrosiformen Hand- und Fußekzem: erfolgreiche Behandlung mit Dupilumab		10
	4.1 <u>Anamnese</u>	10
	4.2 <u>Befund</u>	10
	4.3 <u>Therapie und Verlauf</u>	11
	4.4 <u>Diskussion</u>	11
	Referenzen	12
	Testfragen	14

Lernziele

- Information über mögliche topische und systemische Therapieoptionen bei Patient:innen mit atopischer Dermatitis aufgrund aktueller Empfehlungen
- Überblick über die gegenwärtige Studienlage in Bezug auf antiatopische Medikamente mit besonderer Berücksichtigung von Biologika sowie JAK-Inhibitoren
- Diagnostische und therapeutische Vorgehensweise anhand eines Patientenfalls bei atopischer Dermatitis

Autoren

Univ.-Prof. Dr. Georg Stingl em.,
Medizinische Universität Wien, Dermatologie

Lecture Board

Dr.ⁱⁿ Catherine-Rebecca Sieghart
Univ.-Prof. DDr. Wolfram Hötzenecker, MBA



Punkte gültig
bis 20.12.2023



Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Hiegel,
Entzündungszentrum Wien

Fortbildungsanbieter

Gesellschaft der Ärzte in Wien

eLearning

Ein eLearning zur atopischen
Dermatitis finden Sie auf
vielgesundheit.at.



Mit freundlicher Unterstützung von

SANOFI GENZYME

1. Einleitung

Wie bereits ausführlich im ersten Teil dieser PlusPrint-Reihe diskutiert, ist die atopische Dermatitis (AD) eine zumeist im Kleinkindesalter beginnende, chronisch-entzündliche Hautkrankheit hoher Morbidität. Die Lebensqualität vieler Betroffener, vor allem jener mit mittelschwerem bis schwerem Verlauf, ist massiv beeinträchtigt aufgrund (i) des oft unerträglichen Juckreizes und dessen Folgen (Kratzen, Impetiginisierung, Schlaflosigkeit), (ii) des sich kontinuierlich verschlechternden Hautzustandes (Lichenifizierung, Vergrößerung des Reliefs) und der dadurch ausgelösten depressiven Verstimmung, (iii) der oft durch Infektionen (*Staphylococcus aureus*, Herpes-simplex-Virus) ausgelösten Krankheitsschübe, die oft in nur kurzer Zeit zum Zustandsbild der Erythrodermie führen, (iv) der enorm zeitaufwendigen pflegerischen Maßnahmen und letztlich (v) der oft bestehenden Komorbiditäten wie Asthma, Heuschnupfen und *Ichthyosis vulgaris*. Der wesentlichste Grund für diese höchst unbefriedigende Situation war bis vor Kurzem der Mangel an langfristig wirksamen, gut verträglichen und sicheren Therapeutika, siehe Tab. 1. Glukokortikosteroide sind während des akuten Krankheitschubes äußerst hilfreich, können jedoch wegen akkumulierender unerwünschter Wirkungen nicht längerfristig

eingesetzt werden, weder topisch noch systemisch. Calcineurin-Inhibitoren eignen sich sowohl zum systemischen (Cyclosporin A = CsA) als auch topischen (Tacrolimus, Pimecrolimus) Einsatz. Die durch CsA verursachte, systemische Immunsuppression führt in den allermeisten Fällen zu einer deutlichen Besserung des Krankheitsgeschehens, kann jedoch wegen des kanzerogenen Potenzials nicht unbegrenzt aufrechterhalten werden.

Topisches Tacrolimus und Pimecrolimus sind grosso modo weniger wirksam als topische Glukokortikosteroide und sollten auf der empfindlichen Haut des Kindes sowie im Gesicht nur mit Vorsicht angewandt werden, wenngleich sich die „Black box“-Warnung vor der Entstehung von Hautkrebs aufgrund der bisherigen Langzeitbeobachtungen nicht aufrechterhalten lässt.²

Aufgrund intensiver Forschungsarbeit besitzen wir heute ein gutes Verständnis der zellulären und molekularen Pathomechanismen der atopischen Dermatitis. So konnten Pharmaka entwickelt werden, die einen zielgerichteten therapeutischen Ansatz ermöglichen und sich gegenüber „Allheilmitteln“ durch eine verstärkte Wirkung, verbesserte Sicherheit und – gleichzeitig – verminderte Toxizität auszeichnen.

Dieser neuen Generation AD-tauglicher Medikamente soll in diesem PlusPrint das Hauptaugenmerk geschenkt werden.

Tab.1: Konventionelle Therapieansätze (Prä-Biologika) bei atopischer Dermatitis¹

Nicht medikamentöse Verfahren:	Medikamentöse Therapien:
<ul style="list-style-type: none"> ▸ Immunabsorption (anti-IgE) ▸ Extrakorporale Photopherese ▸ Laktobazillen ▸ Phototherapie ▸ Neurodermitis-Schulung ▸ Eliminationsdiäten ▸ Essenzielle Fettsäuren ▸ Hausstaubmilbenreduktion ▸ Psychologische Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Topische Basistherapie ▸ Topische Glukokortikosteroide ▸ Topische Calcineurinantagonisten ▸ Antipruriginosa und andere antientzündliche Externa ▸ Antimikrobielle und antiseptische Substanzen ▸ Antihistaminika ▸ Mastzellstabilisatoren (Cromoglycinsäure) und Ketotifen ▸ Spezifische Immuntherapie ▸ Orale Glukokortikosteroide ▸ Ciclosporin* ▸ Azathioprin° ▸ Mycophenolat-Mofetil (MMF)° ▸ Methotrexat° ▸ Alitretinoin°

* für die Indikation „atopische Dermatitis“ zugelassen

° Off-Label-Anwendung

2. Topische Maßnahmen zur Prävention und Therapie der AD

Bei milden Verläufen stehen Hauttrockenheit und Juckreiz im Vordergrund. Hauptursache der Ersteren ist eine primäre und/oder sekundäre Barrierestörung, die zu einem verstärkten transepidermalen Wasserverlust führt und so der Haut/Epidermis die Feuchtigkeit entzieht. Gleichzeitig kommt es zum vermehrten Eindringen pathogener exogener Substanzen (z. B. Allergene, Mikroorganismen, Toxine, Irritantien), die per se juckreizfördernd sein können und sekundär die Produktion und Freisetzung endogener, d. h. von Hautzellen produzierter Pruritogene bewirken. Dazu zählen bestimmte Zytokine wie IL-4, IL-13, IL-31, IL-33 und TSLP, aber auch Proteasen, Neuropeptide und neurotrophe Faktoren (z. B. NGF = „nerve growth factor“). Diese binden an ihre entsprechenden Rezeptoren an hauptsächlich nicht histaminergen, nicht myelinhaltigen sensorischen C-Fasern, durch welche die Juckreizempfindung in die dorsalen Wurzelganglien und letztlich ins Zentralnervensystem weitergeleitet wird. Eine wichtige Rolle spielen dabei Ionenkanäle wie TRPA1 und TRPV1 (TRP = „transient receptor potential“).³

2.1 Wiederherstellung der Barriere – pflegerische Maßnahmen

An oberster Stelle therapeutischer Bemühungen steht folgerichtig die Wiederherstellung einer funktionstüchtigen Barriere. Besondere Bedeutung hat dabei die Verwendung von Weichmachern („emollients“) und von Feuchtigkeitscremen („moisturizers“). Erstere enthalten meist Petrolatum und Paraffin, haben daher einen okkludierenden Effekt und reduzieren somit den transepidermalen Wasserverlust. Letztere beinhalten vorzugsweise Glycerin, Hyaluronsäure, Milchsäure, Urea und Propylenglykol und besitzen daher wasseranziehende Eigenschaften, was zu einer Rehydrierung der Haut/Epidermis führt. Der kombinierte Einsatz von Weichmachern und Feuchtigkeitscremen allein ist imstande, den Juckreiz zu reduzieren, und tut dies in Verbindung mit topischen Glukokortikosteroiden (TCS) noch effektiver als TCS alleine.^{4,5}

Der Zusatz von Ceramiden⁶ bzw. von kolloidalem Hafermehl⁷ kann den juckreizlindernden Effekt dieser Externa noch verbessern.

Bei besonders ausgeprägter Barrierestörung und dadurch verursachter Trockenheit der Haut und Juckreiz empfehlen sich feuchte Verbände, wobei die Haut für 10 bis 15 Minuten in lauwarmem Wasser aufgeweicht, dann getrocknet und schließlich mit einer dicken Lage steroidhaltiger Weichmacher bedeckt wird. Die Abdeckung erfolgt schließlich mit Watte und darüber Baumwolle oder Leinen.⁸

2.2 Antimikrobielle Maßnahmen

Die gehäufte Besiedelung bzw. Infektion der Haut von AD-Patient:innen mit *Staphylococcus aureus* führt durch die Freisetzung von Exotoxinen und Superantigenen oft zu einer Verschlechterung der ekzematösen Veränderungen.⁹ Neben systemisch verabreichten Staphylokokken-gängigen Antibiotika kommt häufig Natrium-Hypochlorit als Lokalthapeutikum zum Einsatz. Dieses ist Bestandteil herkömmlicher, im Haushalt verwendeter Bleichmittel und hat sich als Zusatz zum Badewasser (eine halbe Tasse pro gefüllter Badewanne), aber auch in Form einer topisch anwendbaren Lösung in der Behandlung der atopischen Dermatitis bewährt, vor allem auch zur Bekämpfung des Juckreizes.^{10,11} Nichtsdestotrotz ist die antimikrobielle Wirksamkeit von verdünntem Natrium-Hypochlorit sehr umstritten¹² und es ist wohl möglich, dass die Substanz antiinflammatorische Eigenschaften besitzt, die nichts mit der bakteriziden Wirkung zu tun haben.¹³

Ein neuer und innovativer therapeutischer Ansatz ist in diesem Zusammenhang der topische Einsatz von antimikrobiellen Peptiden (z. B. Omiganan¹⁴) sowie die Transplantation diversifizierter kutaner Mikrobiotika gesunder Personen auf die Haut von Atopiker:innen.¹⁵

2.3 Phosphodiesterase-4(PDE-4)-Inhibitoren

Auf der Suche nach tauglichen Alternativen zu TCS und TCI mehren sich die Hinweise auf eine akzeptable Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie hohe Sicherheit topischer PDE-4-Inhibitoren bei milder bis mittelschwerer AD. Das Enzym PDE-4 ist ein zentraler Regulator der Produktion proinflammatorischer Zytokine, indem es die Umwandlung von intrazellulärem zyklischem Adenosin-Monophosphat (cAMP) in das entzündungsfördernde 5'-Adenosin-Monophosphat katalysiert. Bei AD-Patient:innen finden sich eine erhöhte PDE-4-Aktivität sowie eine Erhöhung der Zytokine IL-4, IL-13 und IL-31.^{16,17} In zwei placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudien erwies sich der PDE-4-Inhibitor Crisaborol

der Vehikel-Kontrolle gegenüber als signifikant überlegen im Erreichen des primären Endpunkts, welcher als die Verbesserung des „Investigator’s Static Global Assessment Score“ festgelegt worden war. Unerwünschte Wirkungen beschränkten sich im Wesentlichen auf Brennen und Schmerzempfindungen an der Applikationsstelle. Crisaborol ist heute als zwei-prozentige Salbe zur Behandlung der milden bis mittelschweren atopischen Dermatitis bei Kindern über einem Alter von drei Monaten in den USA, nicht jedoch in der EU zugelassen.^{18, 19}

2.4 Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor(AHR)-Antagonisten

Epidemiologische Studien lassen vermuten, dass Schadstoffe in der Umwelt – sogenannte Xenobiotika – die Entwicklung bzw. Manifestation einer AD beschleunigen können. In der Neutralisierung bzw. Eliminierung dieser Xenobiotika spielen die Transkriptionsfaktoren AHR (Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor) und PXR (Pregnan-X-Rezeptor) eine wichtige Rolle. Die Beobachtung, dass die Überexpression von AHR und PXR in der Epidermis/Haut von Versuchstieren ein AD-ähnliches Bild erzeugt,^{20,21} macht diese Transkriptionsfaktoren zu potenziellen therapeutischen Zielstrukturen.

In der Tat ist die AHR-modulierende Substanz Tapinarof imstande, die Expression von Th2-Zytokinen zu mindern, jene von Barrieregenen zu verbessern und die Haut vor oxidativem Schaden zu schützen.²² Diese Beobachtungen erfuhren ihre klinische Umsetzung in einer zwölfwöchigen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie, in der sich Tapinarof in mehreren klinischen Parametern (IGA, EASI75, Juckkreis) dem Vehikel gegenüber als signifikant überlegen erwies.²³

2.5 Januskinase(JAK)-Hemmer

Januskinasen spielen in der immunologischen Signalübertragung eine wichtige Rolle und sind mit Rezeptoren assoziiert, die in der Aktivierung und Ausreifung verschiedener T-Helfer-Zell-Subpopulationen (Th1, Th2, Th17, Th22) eine entscheidende Rolle spielen. Man unterscheidet vier verschiedene JAK, nämlich JAK1, JAK2, JAK3 und TYK 2 (Tyrosinkinase 2). Nach der Bindung des Liganden (z. B. IL-4) an den Rezeptor bewirken JAK die Phosphorylierung unterschiedlicher STAT („signal transducer and activator of transcription“), also von Transkriptionsfaktoren, die jene Gene anschalten, die letztlich für die Auslösung der Immunreaktion bzw. des entzündlichen Geschehens verantwortlich sind (siehe Abb. 1).²⁴ Der JAK-STAT-Signaltransduktionsweg spielt somit mit hoher Wahrscheinlichkeit eine wichtige Rolle in der Pathogenese der atopischen Dermatitis und folgerichtig sind JAK-Inhibitoren vielversprechende Kandidaten für die Therapie dieser Krankheit.²⁵

Tatsächlich verfügen wir heute über eine Reihe von sowohl Subtyp-übergreifenden als auch Subtyp-spezifischen JAK-Inhibitoren, die für die Behandlung der AD in Entwicklung und Erprobung oder sogar bereits zugelassen sind.²⁶ Einige davon, nämlich Tofacitinib, Ruxolitinib und Delgocitinib, sind als topische Bereitungen verfügbar und haben in Phase-II- und Phase-III-Studien vielversprechende Resultate gezeigt.²⁷⁻²⁹

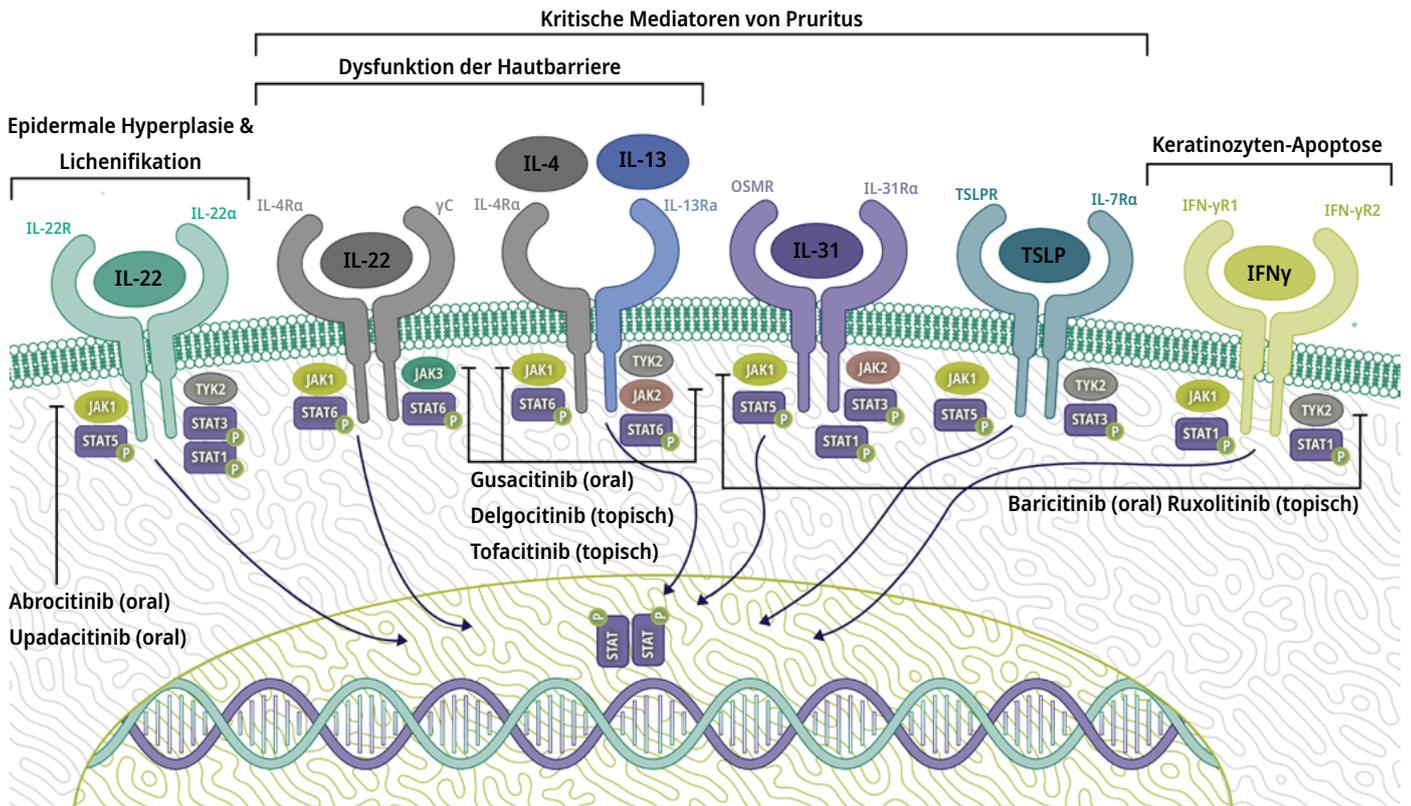
3. Systemische Maßnahmen zur Prävention und Therapie der AD

Bei Patient:innen mit hoher intrinsischer oder exogen induzierter Krankheitsdynamik reichen lokaltherapeutische Ansätze oft nicht aus, um Schwere und Ausbreitung der Erkrankung unter Kontrolle zu halten. Eine solche Situation erfordert den Einsatz phototherapeutischer Maßnahmen³⁰ und/oder systemisch verabreichter, vorzugsweise immunsupprimierender Pharmaka wie beispielsweise Glukokortikosteroide³¹, Cyclosporin A^{32,33}, Azathioprin³⁴⁻³⁶, Mycophenolat-Mofetil^{37,38} oder Methotrexat^{34,35}, um nur einige zu nennen. Der Wert dieser Substanzen ist unbestritten, jedoch verbietet die mangelnde Selektivität ihres Wirkmechanismus eine langfristige Verabreichung.

Ein zunehmend besseres Verständnis der Pathogenese hat in der jüngeren Vergangenheit zur Entwicklung von Medikamenten geführt, die sehr zielgenau in das Krankheitsgeschehen eingreifen und somit ein breiteres therapeutisches Fenster aufweisen als die oben genannten Substanzen. Dieser neuen Generation von Therapeutika der atopischen Dermatitis soll hier das primäre Augenmerk geschenkt werden.

3.1 Biologika, die mit dem Aufbau und der Expression einer Typ-2-Inflammation interferieren

Wie bereits im Teil 1 dieser PlusPrint-Reihe (Immunpathogenese der atopischen Dermatitis) ausgeführt, ist die atopische Dermatitis in überwiegendem Maße als Manifestation einer

Abb. 1: JAK-Inhibitoren²⁶

Die Abbildung zeigt Januskinasen als wichtige Vermittler Zytokin-mediierter Signale in der Pathogenese der atopischen Dermatitis. Die Bindung von Zytokinen an ihre dazugehörigen Rezeptoren bewirkt die Rekrutierung und Aktivierung der Januskinasen (JAK) JAK 1, JAK 2, JAK 3 und TYK 2. Die so aktivierten JAK phosphorylieren eine Reihe bestimmter Transkriptionsfaktoren (STAT = „signal transducers and activators of transcription“), welche Dimere ausbilden und sich nach Translokation in den Zellkern an die Promoter-Sequenz Zytokin-induzierbarer Gene binden und deren Transkription bewirken. Dadurch werden Ereignisse ausgelöst, die für die Pathogenese der atopischen Dermatitis wichtig sind wie beispielsweise Juckreiz, Barrierestörung und Lichenifizierung. Wie in der Abbildung ersichtlich, wirken JAK-Inhibitoren – im Unterschied zu Zytokin-spezifischen monoklonalen Antikörpern – Zytokin-übergreifend, können also mehrere Signaltransduktionswege gleichzeitig hemmen.²⁶

Typ-2-Entzündungsreaktion (= Typ-2-Inflammation) zu verstehen. Das schließt nicht aus, dass bei einzelnen Patient:innen bzw. Patient:innengruppen oder in bestimmten Krankheitsstadien auch Typ-1-Zytokine (IL-12, IFN- γ) oder Typ-3-Zytokine (IL-23, IL-17, IL-22) am pathogenetischen Geschehen mitbeteiligt sein können. Primär gilt es also, mit den wichtigsten Akteuren einer Typ-2-Inflammation (IL-4, IL-13, IL-5, IL-31) zu interferieren, wenn man sich therapeutische Erfolge bei AD-Patient:innen erhofft.

Wiewohl man schon seit geraumer Zeit wusste, dass die Neutralisierung von IL-5, welches eine zentrale Rolle im Wachstum, in der Ausreifung und der Migration eosinophiler Granulozyten spielt, keine wesentliche Besserung der atopischen Hautmanifestationen bewirkt,³⁹ war die selektive Ausschaltung der Schlüsselzytokine der Typ-2-Inflammation, nämlich IL-4 und

IL-13, ein durchaus erfolgversprechendes Vorhaben. Grundsätzlich ist festzustellen, dass beide Zytokine am Aufbau und an der Ausprägung einer allergischen Entzündungsreaktion entscheidend beteiligt sind, oftmals additiv und synergistisch, manchmal jedoch selektiv. So weiß man, dass ausschließlich IL-4 die Ausreifung von naiven T-Zellen in Th2-Zellen bewerkstelligt, während IL-13 einen stärkeren Einfluss auf die Synthese und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine sowie Chemokine ausübt. Beide Zytokine führen zur Aktivierung von B-Zellen, induzieren den Wechsel von IgM in IgE und beteiligen sich an der Rekrutierung von Eosinophilen.

Eine weitere wichtige Zielstruktur dieser Zytokine ist/sind die Epidermis/Epidermalzellen, wo sie spongiosische Veränderungen induzieren, die terminale Differenzierung sowie die Synthese von Lipiden und antimikrobiellen Peptiden inhibie-

ren und die Kolonisierung mit *Staphylococcus aureus* begünstigen: Die Auslösung biologischer Effekte durch IL-4 und IL-13 geschieht nach Anbindung und Signaltransduktion an/über zwei unterschiedliche Rezeptoren, die jedoch eine gemeinsame Struktur, die IL-4-Rezeptor- α -Kette, besitzen. Lediglich an hämatopoetischen Zellen paart sich IL-4R α mit der für viele Zytokine gemeinsamen (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) γ -Kette, bildet so den IL-4R Typ 1 und bindet ausschließlich IL-4. Im Unterschied dazu bildet IL-4R α mit der gering affinen IL-13-Rezeptor- α -Kette (IL-13R α 1) einen hochaffinen, heterodimeren Rezeptor (IL-4R Typ 2), der sowohl an hämatopoetischen als auch nicht hämatopoetischen Zellen exprimiert ist und die Signalübertragung durch beide Zytokine ermöglicht. Dabei kommt es zur Transphosphorylierung und Aktivierung der Rezeptor-assoziierten Januskinasen (JAK) und Tyrosinkinase (TYK2), was die Aktivierung der Faktoren STAT3 und STAT6 bewirkt, welche letztlich die Transkription jener Gene in Gang setzen, die für die Entzündungsreaktion verantwortlich sind. Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, dass neben IL-13R α 1 noch eine zweite Andockstelle für IL-13 existiert, nämlich IL-13R α 2. Es handelt sich dabei um eine Attrappe („decoy

receptor“), die keine Signalübertragung ermöglicht. Wahrscheinlich hat dieses Molekül eine gegenregulatorische Funktion bei überschießender Typ-2-Inflammation.^{40, 41}

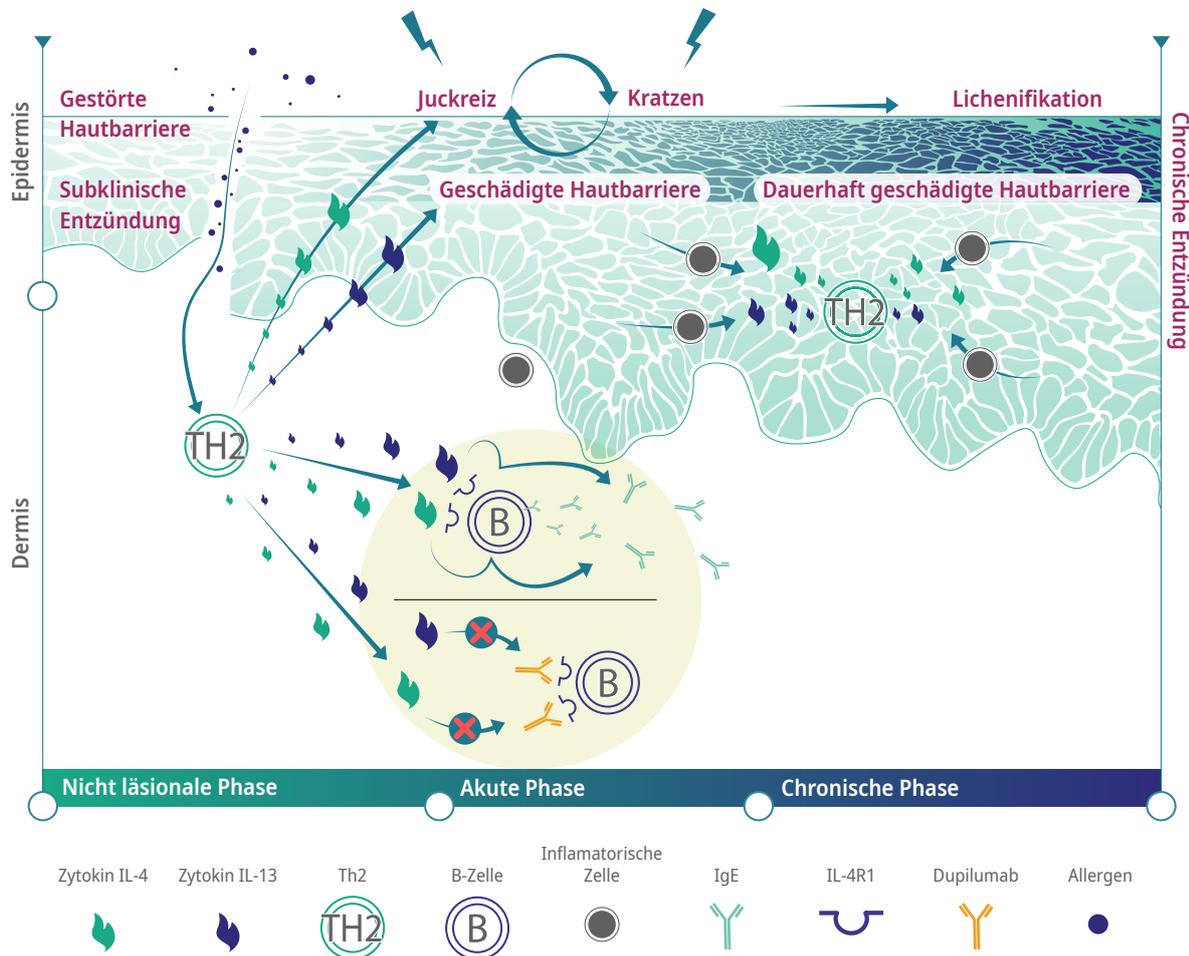
3.1.1 Antikörper gegen IL-4R α

Das erste Biologikum, das von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis zugelassen wurde, ist der gegen die IL-4R α -Kette gerichtete humane monoklonale Antikörper Dupilumab. Er blockiert die Übertragung des IL-4-Signals über den IL-4R1 und jene des IL-4- und IL-13-Signals über IL-4R2 (Abb. 2).^{40, 41}



Wirkmechanismus Dupilumab bei atopischer Dermatitis

Abb. 2: Wirkmechanismus von Dupilumab, adaptiert nach⁴²⁻⁴⁷



In Phase-III-Studien über 16 Wochen an Erwachsenen⁴⁸, Jugendlichen⁴⁹ und Kindern ab dem 6. Lebensjahr⁵⁰ erwies sich Dupilumab der Gabe von Placebo signifikant überlegen im Erreichen eines IGA 0–1, eines EASI75 und auch in einer Verminderung des Juckreizes sowie der Superinfektion mit Staphylokokken. Diese Wirksamkeit blieb über 52 Wochen hindurch bestehen.⁵¹

Nach einer Aufsättigungsdosis von 600 mg wurde bei Erwachsenen und Jugendlichen üblicherweise eine Erhaltungsdosis von 300 mg alle zwei Wochen verabreicht. Bei Kindern war Letztere angepasst auf 100/200 mg alle zwei Wochen körperrgewichtabhängig bzw. 300 mg alle vier Wochen körperrgewichtsunabhängig und gleichzeitig war die Verwendung topischer Kortikosteroide als Bedarfsmedikation gestattet.

Dupilumab wurde im Allgemeinen gut vertragen, sieht man von Hautreizungen an der Injektionsstelle, einem oft therapierefraktären Gesichtserthem und einer transienten Eosinophilie ab. Eine nicht seltene unerwünschte Begleiterscheinung einer Dupilumab-Therapie ist das Auftreten einer Konjunktivitis, die, wenn ausgeprägt, den Einsatz topischer Glukokortikosteroide und/oder Calcineurin-Inhibitoren erfordert.⁵²

Untersuchungen der Wirkung von Dupilumab auf zelluläre und molekulare Biomarker der Erkrankung zeigten eine reduzierte Transkription jener Gene, die für das Entzündungsgeschehen sowie die epidermale Hyperplasie verantwortlich sind, und – gleichzeitig – eine verstärkte Expression jener Gene, die die ordnungsgemäße epidermale Differenzierung, den Lipidmetabolismus und die Funktionstüchtigkeit der epidermalen Barriere sicherstellen.⁵³

Ebenso soll nicht unerwähnt bleiben, dass Dupilumab die Besiedelung der Haut von AD-Patient:innen mit *Staphylococcus aureus* reduziert und die mikrobielle Diversität derselben erhöht.⁵⁴

3.1.2 Anti-IL-13-Antikörper

Lebrikizumab, ein humanisierter monoklonaler IgG4κ-Antikörper, bindet an humanes IL-13 mit hoher Affinität. Lebrikizumab-gebundenes IL-13 kann sich zwar weiterhin an seine Oberflächenrezeptoren binden, jedoch kann sich kein funktionstüchtiges IL-4Rα/IL-13Rα1-Heterodimer (IL-4R Typ2) mehr bilden und folgerichtig können keine IL-4- und IL-13-Signale übertragen werden. Lebrikizumab verhindert jedoch nicht die Anbindung von IL-13 an den Attrappen-Rezeptor

IL-13Rα2. Tralokinumab, ein humaner monoklonaler IgG4λ-Antikörper, bindet ebenso an humanes IL-13, inhibiert aber im Unterschied zu Lebrikizumab die Bindung dieses Moleküls sowohl an IL-13Rα1 als auch an IL-13Rα2.⁵⁵

In den bisher durchgeführten klinischen Prüfungen an AD-Patient:innen zeigten sich beide Anti-IL-13-Antikörper in ihrer Wirksamkeit (IGA, EASI75, Juckreizskala = „itch numeric rating scale“) der Placebokontrolle signifikant überlegen, wobei sich Lebrikizumab mit Dupilumab auf Augenhöhe befindet und Tralokinumab im Vergleich dazu eine Spur nachhinkt.^{56,57}

Diese Ergebnisse zeigen, dass IL-13 und nicht so sehr IL-4 als wichtigster Mediator der kutanen allergischen Gewebsentzündung anzusehen ist und lassen vermuten, dass die Bindung von überschüssigem IL-13 an IL-13Rα2 einen gegen teiligen regulatorischen Effekt ausübt.

3.1.3 Antikörper gegen den IL-31-Rezeptor

Interleukin-31 (IL-31) ist ein Th2-Zytokin, das in der Pathogenese der AD eine wichtige Rolle spielt. Einerseits dadurch, dass es die epidermale Barrierefunktion beeinträchtigt und eine epidermale Hyperproliferation hervorruft, die schließlich zur Lichenifizierung und damit zum Gewebeumbau führt. Darüber hinaus ist IL-31 durch seine Wirkung auf eosinophile Granulozyten auch am Entzündungsgeschehen beteiligt. Besonders ausgeprägt ist jedoch die Juckreiz-stimulierende Eigenschaft dieses Zytokins, die dadurch zustande kommt, dass der IL-31-Rezeptor u. a. an sensorischen Neuronen exprimiert ist.⁵⁸

Nemolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den IL-31-Rezeptor A, der in den bisherigen klinischen Prüfungen (16 Wochen bzw. 24 Wochen) in Einzeldosen zu entweder 30 mg oder 60 mg alle vier Wochen subkutan verabreicht wurde. In beiden Studien zeigte sich eine gegenüber Placebo signifikant überlegene Wirksamkeit gegen den Juckreiz, die Rückbildung der ekzematösen Veränderungen (IGA, EASI) war weniger beeindruckend. Das Sicherheitsprofil war akzeptabel, gelegentlich wurden entzündliche Reaktionen an der Einstichstelle, eine Nasopharyngitis, eine Verschlechterung der AD und eine transiente Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase (CPK) beobachtet.^{59,60}

Eine endgültige Beurteilung des Stellenwertes von Nemolizumab in der Therapie der AD steht noch aus und bleibt weiteren Studien vorbehalten.

3.1.4 Andere Antikörper

In der jüngsten Vergangenheit und zum gegenwärtigen Zeitpunkt (Stand 2021) wurden/werden auch Antikörper gegen andere Moleküle der Typ-2-Entzündungskaskade auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit in der Behandlung von Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD getestet. Dazu zählen Antikörper gegen IL-22 (Fezakinumab), TSLP (Tezepelumab), IL-33 (Etokimab) sowie gegen das kostimulatorische Molekül OX40. Trotz individuell erreichter Behandlungserfolge zeigte sich keines dieser Biologika bei der gesamten Patient:innenkohorte der Placebokontrolle signifikant überlegen.⁶¹⁻⁶⁴

Ergebnisse mit dem Anti-IL-22-Antikörper Fezakinumab lassen aber vermuten, dass Patient:innen mit hohen IL-22-Gewebsspiegeln von dieser Substanz sehr wohl profitieren können.⁵⁵ Das mag bedeuten, dass man bei Betroffenen mit schweren Krankheitsverläufen in Hinkunft die molekulare Signatur der Hautläsionen erfassen wird, bevor man sich für einen bestimmten Therapieansatz entscheidet (personalisierte Medizin). Ähnliches gilt auch für gelegentliche Erfolgsberichte mit dem Anti-IL-12/Anti-IL23-p40-Antikörper Ustekinumab.⁶⁵ Diese sind offensichtlich dadurch bedingt, dass bei bestimmten AD-Patient:innen nicht nur der Typ-2-, sondern auch der Typ-1- und/oder Typ-3-Entzündungsweg hochreguliert sind. Letztlich noch ein Wort zu Wert oder Unwert einer Serum-IgE-Depletion mittels Immunoabsorption oder Anti-IgE-Antikörpern. Die bisher erzielten Prüfergebnisse lassen keine klare Aussage zu. In einer der wenigen placebokontrollierten Studien erwies sich der monoklonale Anti-IgE-Antikörper Omalizumab als immunologisch hochwirksam, war aber klinisch nicht besser als Placebo.⁶⁶

3.2 JAK-Inhibitoren

Angesichts der Tatsache, dass eine Reihe proinflammatorischer Zytokine ihre Signale unter Mithilfe Rezeptor-assoziiierter Januskinasen (JAK) und nachfolgender STAT-Proteine vermitteln, nimmt es nicht wunder, dass JAK-Inhibitoren aussichtsreiche Kandidatenmoleküle in der Behandlung entzündlicher Krankheiten darstellen. So werden bspw. der JAK1/3-Inhibitor Tofacitinib, der JAK1/2-Hemmer Baricitinib sowie der JAK1-Inhibitor Upadacitinib seit einiger Zeit in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit Erfolg eingesetzt⁶⁷ (siehe Abb. 1). Im Falle von Baricitinib wurde von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA im Herbst 2020 aufgrund von 16-wöchigen, randomisierten und placebokontrollierten klinischen Prüfungen ohne⁶⁸ bzw. mit⁶⁹ dem begleitenden Einsatz topischer Kortikosteroide die Zulassung auf die Diagnose „mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis“ ausgeweitet.

In diesen und anderen Studien zeigte sich Baricitinib (4 mg > 2 mg/Tag) signifikant wirksamer als Placebo und auch Schwere und Häufigkeit unerwünschter Wirkungen (Kopfschmerzen, Herpes-Zoster-/Herpes-Simplex-Infektionen, asymptomatische transiente CPK-Erhöhungen) waren in beiden Dosisbereichen durchaus akzeptabel.^{62,63,70} Das ist insofern bemerkenswert, als die tägliche Gabe von 4 mg Baricitinib bei Patient:innen mit rheumatoider Arthritis von einem gehäuftem Auftreten von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien begleitet war.⁷¹ In einer rezenten Metaanalyse konnte jedoch nur ein sehr gering erhöhtes Risiko für eine TVT bei Patient:innen mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen unter JAK-Therapie gezeigt werden.⁷²

Ähnlich vielversprechend und durchaus vergleichbar mit der Wirksamkeit von Dupilumab sind die bisherigen Erfahrungen mit den JAK1-Inhibitoren Upadacitinib^{73,74} und Abrocitinib⁷⁵⁻⁷⁷ sowie mit dem JAK/SYK-Hemmer ASN002⁷⁸. Einer durchaus passablen Wirksamkeit stehen hier bei Upadacitinib und Abrocitinib gehäufte Kopfschmerzen, Übelkeit, transiente Lipid- und CPK-Erhöhungen sowie das Auftreten von Akneläsionen gegenüber. Bei Abrocitinib wurde auch eine transiente Thrombozytopenie beobachtet.

3.3 Andere niedermolekulare Substanzen

3.3.1 Juckreizstillende Substanzen⁷⁹

Nach eher enttäuschenden Erfahrungen mit der neuen Generation von H1-Blockern wie Mirtazapin, einem Blocker mehrerer vasoaktiver Peptide, sowie den GABA(γ -Aminobuttersäure)-basierten Antiepileptika Gabapentin und Pregabalin gibt es nun erste Erfahrungen mit einer neuen Generation niedermolekularer, juckreizstillender Medikamente sowohl bei der atopischen Dermatitis als auch bei der *Prurigo nodularis*. Dazu zählen H4-Antihistaminika, die den H4-Rezeptor an Zellen der allergischen Entzündungsreaktion (T-Zellen, Mastzellen, Eosinophile, dendritische Zellen) zum Ziel haben;⁸⁰ der NK-1-Rezeptor-Antagonist Serlopitant⁸¹, der die Bindung und Signaltransduktion von/über Substanz P verhindert, und schließlich die Opioid-Rezeptor-Modulatoren (κ -R-Agonisten und μ -R-Antagonisten) Asimadolin und Nalbuphin-Hydrochlorid⁸². Gemeinsam ist all diesen Pharmaka, dass sie vor allem den nächtlichen Juckreiz abmildern und so die Lebensqualität der Patient:innen verbessern und dass sie oft bei der *Prurigo nodularis* besser wirksam sind als bei der AD.

In Erprobung befinden sich weiter Hemmstoffe gegen PAR (durch Proteasen aktivierte Rezeptoren) und die von diesen ausgelöste Signaltransduktionskette, wobei die Proteasen

entweder aus endogenen (z. B. Keratinozyten, Immunzellen) und/oder exogenen (Pflanzen, z. B. Juckbohne) Quellen stammen.⁸³ Eine endgültige Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit dieser Pharmaka ist derzeit noch verfrüht.

3.3.2 Andere Substanzen

Ungeklärt ist zurzeit auch noch die Frage, ob und, wenn ja, inwieweit Substanzen, die die Migration von Leukozyten bzw. Leukozyten-Subpopulationen (z. B. Sphingosin-Rezeptor-Antagonisten, Chemokin-Rezeptor-Antagonisten) inhibieren oder die Diversität des intestinalen Mikrobioms verbessern,⁸⁴ den Verlauf der AD günstig beeinflussen können.

4. Fallbericht: erfolgreiche Behandlung mit Dupilumab

4.1 Anamnese

Ein 30-jähriger Patient stellte sich aufgrund eines seit der Kindheit bestehenden schweren atopischen Ekzems (AE) im Sommer 2020 vor. Hinsichtlich weiterer Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis waren eine allergische Rhinokonjunktivitis bei Typ-I-Sensibilisierung gegenüber Gräsern, Birke, Erle und Hasel sowie Katzenepithelien bekannt, wobei der Patient diesbezüglich in den letzten zehn Jahren keine klinischen Beschwerden aufwies. Familienanamnestisch war bei der Mutter ebenfalls ein atopisches Ekzem bekannt.

Die Vorbehandlung der Ekzemerkrankung umfasste über die Jahre die intermittierende Applikation von steroidhaltigen Externa und Calcineurin-Inhibitoren mit zum Teil jedoch auch mehrjährigen Phasen von Rezidivfreiheit, die lediglich die Anwendung rückfettender pflegender Externa erforderte.

Im Sommer 2018 folgte ein starker Schub mit diffuser Ekzematization der Haut im Gesichtsbereich, an Rumpf und den Extremitäten. Eine Anfang 2018 über mehrere Wochen durchgeführte UVB-Therapie hatte keine wesentliche Besserung des Hautbefundes zur Folge.

Ein erneuter schwerer Schub im Sommer 2019 mit Suberythrodermie und erstmals auch Auftreten dyshidrosiformer Bläschen im Bereich der Finger und Zehen erforderte die Anwendung hochpotenter Steroide der Klasse IV unter Folienokklusion.

4.2 Befund

Bei der klinischen Untersuchung im August 2020 zeigte sich eine subakute Ekzematization mit Rötung, Schuppung und Lichenifikation mit Befall von ca. 40% der Körperoberfläche. Besonders betroffen waren die Beugeseiten der Extremitäten (Abb. 3, Bild 2) sowie Gesichts- und Halsbereich. Im Bereich der Hände und Füße fanden sich neben Rötung, Schuppung und Rhagaden auch dyshidrosiforme Bläschen (Abb. 3, Bild 1). Das AE wurde mit einem IGA von 4 als schwer eingestuft. Der quälende Pruritus wurde auf der visuellen Analogskala (VAS)

Abb. 3: Hautveränderungen bei atopischer Dermatitis



Bild 1



Bild 2



Bild 3

mit einer Intensität von 10/10 angegeben. Besonders intensiv war der Juckreiz im Bereich der Hände und Füße ausgeprägt. Dies spiegelte sich in der hautbezogenen Lebensqualität wider, welche mit einem erhobenen DLQI-Wert von 23 sehr stark beeinträchtigt war.

4.3 Therapie und Verlauf

Aufgrund der schweren Ausprägung der Ekzemerkrankung mit einem IGA-Score von 4 und des nicht ausreichenden Ansprechens auf die erwähnten Vortherapien wurde eine Systemtherapie mit Dupilumab begonnen. Der Patient erhielt Mitte August 2020 – entsprechend der Zulassung – die Erstgabe von 600 mg Dupilumab s. c., gefolgt von 300 mg Dupilumab alle zwei Wochen.

Bereits nach drei Wochen zeigte sich eine deutliche Besserung des Hautzustandes (IGA1) verbunden mit einer dramatischen Verbesserung der Lebensqualität (DLQI = 6). Insbesondere berichtete der Patient im Rahmen dieser ersten Verlaufskontrolle über ein komplettes Sistieren des Auftretens der stark juckenden dyshydrosiformen Bläschen. Im Verlauf entwickelte der Patient eine milde Konjunktivitis, die mit der Anwendung von Tränenersatzmitteln sich rasch rückläufig zeigte.

Bis zum aktuellen Zeitpunkt erfolgt weiterhin die subkutane Applikation mit 300 mg Dupilumab alle zwei Wochen sowie intermittierend die topische Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren im Bereich der Prädilektionsstellen von Hals und Beugeseiten der Extremitäten. Sowohl Hände als auch Füße zeigten sich bis zuletzt komplett erscheinungsfrei (Abb. 3, Bild 3).

4.4 Diskussion

Das dyshydrosiforme Ekzem ist gekennzeichnet durch das Auftreten von stark juckenden vesikulären Eruptionen an den Fingern (häufig Fingerseitenkanten), Handflächen und/oder Füßen. Diese v. a. Jugendliche und Erwachsene betreffende Hauterkrankung kann akut, rezidivierend oder chronisch verlaufen. Die Ätiopathogenese dieser Variante von Hand- und Fußekzemen ist nicht geklärt und eine multifaktorielle Genese wird angenommen. Erstmals beschrieben wurde das Erkrankungsbild im Jahr 1873 durch Tilbury Fox.⁸⁶ Eine ursprünglich postulierte Funktionsstörung der ekkrinen Schweißdrüsen konnte in der Vergangenheit jedoch mehrfach widerlegt werden und einige Autoren bevorzugten die Bezeichnung „vesikuläre Handdermatitis“.⁸⁷ Bei nur einseitigem Befall und Therapieresistenz sollte differenzialdiagnostisch eine „dyshydrosiforme“ Tinea in Betracht gezogen und durch entsprechende Diagnostik abgeklärt werden.

Eine atopische Prädisposition spielt bei der Entstehung neben Umweltfaktoren und möglichen Typ-IV-Reaktionen eine große Rolle. Eine Studie mit 104 Patient:innen konnte zeigen, dass bei 50% der Patient:innen mit Dyshidrose eine persönliche oder familiäre atopische Diathese vorliegt.⁸⁸ Im Gegensatz dazu macht der Phänotyp der vesikulären Dermatitis weniger als 10% der klinischen Varianten bei manifestem atopischem Handekzem aus. Im Erwachsenenalter zeigt sich hier meist das Vorliegen von Xerosis, Schuppung, Rhagaden und Lichenifikation, vornehmlich im Bereich der Handrücken, und bei Kindern findet sich häufiger die Minimalvariante der *Pulpitis sicca*.⁸⁹

Die Behandlung des dyshydrosiformen Handekzems ist häufig eines der komplexen Probleme in der täglichen Praxis des Hautarztes. Während mild ausgeprägte Formen in der Regel gut auf die Karenz von Allergenen und irritativen Substanzen, Anwendung rückfettender Pflegeprodukte und topische Kortikosteroide ansprechen, zeigt das schwere dyshydrosiforme Handekzem häufig eine Resistenz auch gegenüber systemischen immunsuppressiven Medikamenten wie z. B. Ciclosporin, Methotrexat oder Mycophenolat-Mofetil. Auch das seit 2008 zur Behandlung des schweren chronischen Handekzems zugelassene (tetratogene) Alitretinoin ist in der Standarddosierung von 30 mg/Tag bei der dyshydrosiformen Variante nicht immer ausreichend wirksam.⁹⁰ Der vollständig humane monoklonale Antikörper Dupilumab bindet an die α -Kette des IL-4- und IL-13-Rezeptors und blockiert so die für eine TH-2-Immunantwort charakteristischen Zytokine IL-4 und IL-13.⁹¹

In letzter Zeit wurden mehrfach Fallberichte sowie eine Serie mit 15 Patient:innen publiziert, die eine sehr gute Wirksamkeit einer Therapie mit Dupilumab beim dyshydrosiformen Handekzem demonstrierten.^{92–96} Die Ergebnisse einer laufenden Phase-II-Studie zum Einsatz von Dupilumab bei mittelschweren bis schweren chronischen Handekzemen, die unter Anwendung hochpotenter topischer Kortikosteroide eine Therapieresistenz aufweisen, dürfen mit Spannung erwartet werden.⁹⁷



Conclusio Dupilumab bei atopischer Dermatitis

Referenzen

- 1 A. Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber, et al.: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 850-878. doi:10.1111/jdv.14888 (Quelle neu)
- 2 A.S. Paller, R. Fölster-Holst, S.C. Chen et al.: No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 83:375-381, 2020
- 3 C. Yosipovitch, J.D. Rosen, T. Hashimoto: Itch: from mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol* 142:1375-1390, 2018
- 4 R. Grimalt, V. Mengeaud, F. Cambazard et al.: The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 214:61-67, 2007
- 5 J. Szczepanowska, A. Reich, J.C. Szepietowski: Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy, Immunol* 19:614-618, 2008
- 6 C.W. Lynde & A. Andriessen: A cohort study on a ceramide-containing cleanser and moisturizer used for atopic dermatitis. *Cutis* 93:207-213, 2014
- 7 J.F. Fowler, J. Nebus, W. Wallo et al.: Colloidal oatmeal formulations as adjunct treatments in atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 11:804-807, 2012
- 8 A.P. Oranje, A.C. Devillers, B. Kunz et al.: Treatment of patients with atopic dermatitis using wet-wrap dressings with diluted steroids and/or emollients. An expert panel's opinion and review of the literature. *J Eur Acad Dermatolm Venereol* 20:1277-1286, 2006
- 9 C. Hauser, B. Wuethrich, L. Matter et al.: Staphylococcus aureus skin colonization in atopic dermatitis patients. *Dermatologica* 170: 35-39, 1985
- 10 C. Ryan, R.E. Shaw, C.J. Cockerell et al.: Novel sodium hypochlorite cleanser shows clinical response and excellent acceptability in the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 30:308-315, 2013
- 11 M. Maarouf & V.Y. Shi: Bleach for atopic dermatitis. *Dermatitis* 29:120-126, 2018
- 12 Y. Sawada, Y. Tong, M. Barangi et al.: Dilute bleach baths used for treatment of atopic dermatitis are not antimicrobial in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 143:1946-1947, 2019
- 13 S. Majewski, T. Bhattacharya, M. Asztalos et al.: Sodium hypochlorite body wash in the management of Staphylococcus aureus-colonized moderate-to-severe atopic dermatitis in infants, children, and adolescents. *Pediatr Dermatol* 36:442-447, 2019
- 14 T. Niemeyer-van der Kolk, H. van der Wall, G.K. Hogendoorn et al.: Pharmacodynamic effects of topical omiganan in patients with mild to moderate atopic dermatitis in a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Clin Transl Sci* 13:994-1003, 2020
- 15 T.A. Myles, N.J. Earland, E.D. Anderson et al.: First-in-human topical microbiome transplantation with Roseomonas mucosa for atopic dermatitis. *JCI Insight*.2018 May 3; 3(9):e120608. doi: 10.1172/jci.insight. 120608
- 16 J.M. Hanifin: Phosphodiesterase and immune dysfunction in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 1:1-6, 1990
- 17 J.K. Gittler, A. Serner, M. Suarez-Farinas et al.: Progressive activation of Th2/Th22 cytokines and selective epidermal proteins characterize acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 130:1344-1354, 2012
- 18 A.S. Paller, W.L. Tom, M.C. Lebowohl et al.: Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, non-steroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 75:494-503, 2016
- 19 J. Schlessinger, J.S. Shepard, R. Gower et al.: Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of crisaborole in infants aged 3 to < 24 months with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IV open-label study (CrisADE CARE 1). *Am J Clin Dermatol* 21:275-284, 2020
- 20 T. Hidaka, E. Ogawa, E.H. Kobayashi et al.: The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin. *Nat Immunol* 18:64-73, 2017
- 21 A. Elentner, M. Schmutz, N. Yannoutsos et al.: Epidermal over-expression of xenobiotic receptor PXR impairs the epidermal barrier and triggers Th2 immune response. *J Invest Dermatol* 138:109-120, 2018
- 22 S.H. Smith, C. Jayawickreme, D.J. Richard: Tapinarof is a natural AhR agonist that resolves skin inflammation in mice and humans. *J Invest Dermatol* 137:2110-2119, 2017
- 23 A.S. Paller, L. Stein Gold, J. Soung et al.: Efficacy and patient-reported outcomes from a phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of adolescents and adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 84:632-638, 2021
- 24 P.J. Murray: The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol* 178:2623-2629, 2007
- 25 H. He & E. Guttman-Yassky: JAK inhibitors for atopic dermatitis: an update. *Am J Clin Dermatol* 20:181-192, 2019
- 26 A.M. Cartron, T.H. Nguyen, Y.S. Roh et al.: Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a promising treatment modality. *Clin Exp Dermatol* 46:820-824, 2021
- 27 R. Bissonnette, K.A. Papp, Y. Poulin et al.: Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase Iia randomized trial. *Br J Dermatol* 175:902-911, 2016
- 28 B.S. Kim, M.D. Howell, K. Sun et al.: Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol* 145:572-582, 2020
- 29 H. Nakagawa, O. Nemoto, A. Igarashi et al.: Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol* 82:823-831, 2020
- 30 D.I. Rodenbeck, J.I. Silverberg, N.B. Silverberg: Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 34:607-613, 2016
- 31 J. Schmitt, K. Schäkel, R. Fölster-Holst et al.: Prednisolone vs. cyclosporine for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 162:661-668, 2010
- 32 J.M. Sowden, J. Berth-Jones, J.S. Ross et al.: Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 338:137-140, 1991
- 33 J. Berth-Jones, R.A. Graham-Brown, R. Marks et al.: Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 136:76-81, 1997
- 34 J. Berth-Jones, A. Takwala, E. Tan et al.: Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 147:324-330, 2002
- 35 L.A.A. Gerbens, S.A.S. Hamann, M.W.D. Brouwer et al.: Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 178:1288-1296, 2018
- 36 E. Roekevisch, M. E. Schram, M.M.G. Leeflang et al.: Methotrexate vs. azathioprine in patients with atopic dermatitis: 2-year follow-up data. *J Allergy Clin Immunol* 141:825-827, 2018
- 37 M. Grundmann-Kollmann, M. Podda, F. Olchendorf et al.: Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 137:870-873, 2001
- 38 K. Phan & S.D. Smith: Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Treat* 31:810-814, 2020
- 39 J.M. Oldhoff, U. Darsow, T. Werfel et al.: Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 60:693-696, 2005
- 40 H. Harb & T. Chatila: Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allergy* 50:5-14, 2020
- 41 K. Matsunaga, N. Katoh, S. Fujieda et al.: Dupilumab: Basic aspects and applications in allergic diseases. *Allergology International* 69:187-196, 2020
- 42 T. Werfel et al.: Leitlinie Sk2 Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] – Kurzversion. *AWMF* 013027, 2015
- 43 H. Esaki et al.: Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol* 138: 1639-51, 2016
- 44 T. Werfel et al.: The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Dtsch Arztebl Int* 111: 509-20, 2014
- 45 Kim BE et al.: Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol* 126(3): 332-7; 2008
- 46 N.A. Gandhi et al.: Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*; 15: 35-50, 2015
- 47 S. Noda et al.: The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 135: 324-36, 2015
- 48 E.L. Simpson, T. Bieber, E. Guttman-Yassky et al.: Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 375:2335-2348, 2016
- 49 E.L. Simpson, A.S. Paller, E.C. Siegfried et al.: Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 156:44-56, 2020

- 50 A.S. Paller, E.C. Siegfried, D. Thaci et al.: Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 83:1282-1293, 2020
- 51 A. Blauvelt, M. de Bruin-Weller, M. Gooderham et al.: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389:2287-2303, 2017
- 52 N. Aszodi, S. Thurau, M. See-gräber et al.: Management of dupilumab-associated conjunctivitis in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 17:488-491, 2019
- 53 E. Guttman-Yassky, R. Bissonnette, B. Ungar et al.: Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 143:155-172, 2019
- 54 C. Callewaert, T. Nakatsujii, R. Knight et al.: IL-4/alpha blockade by dupilumab decreases *Staphylococcus aureus* colonization and increases microbial diversity in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 140:191-202, 2020
- 55 M. Moyle, F. Cevikbas, J.L. Harden et al.: Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol* 28:756-768, 2019
- 56 E. Guttman-Yassky, A. Blauvelt, L.F. Eichenfield et al.: Efficacy and safety of lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 2b randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 156:411-420, 2020
- 57 A. Wollenberg, A. Blauvelt, E. Guttman-Yassky et al.: Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA1 and ECZTRA2). *Br J Dermatol* 184:437-449, 2021
- 58 I.S. Bağcı & T. Ruzicka: IL-31: A new key player in dermatology and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 141:858-866, 2018
- 59 J.I. Silverberg, A. Pinter, G. Pulka et al.: Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 145:173-182, 2020
- 60 K. Kabashima, T. Matsumura, H. Komazaki et al.: Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. *N Engl J Med* 383:141-150, 2020
- 61 P.M. Brunner, A.B. Pavel, S. Khatri et al.: Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab. *J Allergy Clin Immunol* 143:142-154, 2019
- 62 E.L. Simpson, J.R. Parnes, D. She et al.: Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 80:1013-1021, 2019
- 63 Y.L. Chen, D. Gurtowska-Owsiak, C.S. Hardman et al.: Proof of concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci Transl Med* 2019 Oct.23; 11(515):eaax2945./ doi: 10.1121/scitranslmed.aax2945
- 64 E. Guttman-Yassky, A.B. Pavel, L. Zhou et al.: GBR 830, an anti-OX40, improves gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 144:482-493, 2019
- 65 D. Weiss, M. Schaschinger, R. Ristl et al.: Ustekinumab treatment in severe atopic dermatitis: Down-regulation of T-helper 2/22 expression. *J Am Acad Dermatol* 76:91-97, 2017
- 66 P.M. Heil, D. Maurer, B. Klein et al.: Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course- a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 8:990-998, 2010
- 67 P.C. Taylor: Clinical efficacy of launched Jak inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 58 (Suppl. 1) i17-i26, 2019
- 68 E.L. Simpson, J.P. Lacour, L. Spelman et al.: Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol* 183:242-255, 2020
- 69 K. Reich, K. Kabashima, K. Peris et al.: Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 156:1333-1343, 2020
- 70 T. Bieber, J.P. Thyssen, K. Reich et al.: Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 35:476-485, 2021
- 71 A. Mogul, K. Corsi, L. McAuliffe: Baricitinib: The second FDA-approved JAK inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 53:947-953, 2019
- 72 M. Yates et al.: Venous thromboembolism risk with JAK inhibitors: A meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2021 May;73(5):779-788. doi: 10.1002/art.41580. Epub 2021 Mar 25 (2021)
- 73 E. Guttman-Yassky, D. Thaci, A.L. Pangan et al.: Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 145:877-884, 2020
- 74 A. Blauvelt, H. Teixeira, E.L. Simpson et al.: Efficacy and safety of upadacitinib vs. dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* doi:10.1001/jamadermatol.2021.3023
- 75 E.L. Simpson, R. Sinclair, S. Forman et al.: Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 396:255-266, 2020
- 76 J.I. Silverberg, E.L. Simpson, J.P. Thyssen et al.: Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 156:863-873, 2020
- 77 T. Bieber, E.L. Simpson, J.I. Silverberg et al.: Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 384:1101-1112, 2021
- 78 R. Bissonnette, C. Maari, S. Forman et al.: The oral Janus kinase/spleen tyrosine kinase inhibitor ASN002 demonstrates efficacy and improves associated systemic inflammation in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized double-blind placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 181:733-742, 2019
- 79 J. Pavlis & G. Yosipovitch: Management of itch in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 19:319-332, 2018
- 80 T. Werfel, G. Layton, M. Yeadon et al.: Efficacy and safety of the histamine H4 receptor antagonist ZPL-3893787 in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 143:1830-1837, 2019
- 81 G. Yosipovitch, S. Ständer, M.B. Kerby et al.: Serlopitant for the treatment of chronic pruritus: results of a randomized, multicenter, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 78:882-891, 2018
- 82 A. Cowan, G.B. Kehner, S. Inan: Targeting itch with ligands selective for kappa opioid receptors. *Handb Exp Pharmacol* 226:291-314, 2015
- 83 T.P. Barr, C. Garzia, S. Guha et al.: PAR2 peptiducin-based suppression of inflammation and itch in atopic dermatitis models. *J Invest Dermatol* 139:412-421, 2019
- 84 N. Puar, R. Chovatija, A.S. Paller: New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 126:21-31, 2021
- 85 A. Michelotti, E. Cestone, I. De Ponti et al.: Efficacy of a probiotic supplement in patients with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Dermatol* 31:225-232, 2021
- 86 R.D.G.P. Simons: Eczema of the hands. Investigations into dyshidrosiform eruptions. Basel, Karger, 1966, pp I-IV
- 87 W.J. Lee, D.W. Lee, C.H. Kim et al.: Pompholyx with bile-coloured vesicles in a patient with jaundice: are sweat ducts involved in the development of pompholyx? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010 Feb;24(2):235-6
- 88 A. Lodi, R. Betti, G. Chiarelli et al.: Epidemiological, clinical and allergological observations on pompholyx. *Contact Dermatitis* 1992 Jan;26(1):17-21
- 89 G. Girolomoni, M. De Bruin-Weller, V. Aoki et al.: Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Ther Adv Chronic Dis* 2021 Mar 26;12:20406223211002979
- 90 U. Wollina: Pompholyx: what's new? *Expert Opin Investig Drugs* 2008 Jun;17(6):897-904
- 91 H. Harb, T. Chatila: Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy* 2020 Jan; 50(1): 5-14
- 92 G.K. Weston, J. Hooper, B.E. Strober: Dupilumab in the treatment of dyshidrosis: a report of two cases. *J Drugs Dermatol* 2018 Mar 1;17(3):355-356
- 93 S. Nanda, N. Nagrani, F. MacQuhae et al.: A case of complete resolution of severe plantar dyshidrotic eczema with Dupilumab. *J Drugs Dermatol* 2019 Feb 1;18(2):211-212
- 94 A.B. Weins, T. Biedermann, K. Eyerich et al.: Successful treatment of recalcitrant dyshidrotic eczema with dupilumab in a child. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019 Nov;17(11):1165-1167
- 95 R.A. Gall, J.D. Peters, A.J. Brinker: Two cases of recalcitrant dyshidrotic eczema treated with Dupilumab. *J Drugs Dermatol* 2021 May 1;20(5):558-559
- 96 R.A. Waldman, M.E. DeWane, B. Sloan et al.: Dupilumab for the treatment of dyshidrotic eczema in 15 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol* 2020 May;82(5):1251-1252
- 97 DUPECZEMAIN: Double blind placebo-controlled randomized multicenter study assessing the efficacy and safety of Dupilumab in moderate to severe chronic hands eczema refractory to highly potent topical corticosteroids. *Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03861455>*

Testfragen

Frage 1:

Welche Zytokine werden in ihrer Wirkung von Dupilumab, einem im September 2017 für die Therapie der atopischen Dermatitis in der EU zugelassenen Antikörper, blockiert?

- A Interleukin-5 und Interleukin-13
- B Interleukin-4 und Interleukin-13
- C Interleukin-4 und Interleukin-22
- D Interleukin-4 und Interleukin-31
- E Interleukin-5 und Interleukin-17

Frage 2:

Welche Aussage zur atopischen Dermatitis trifft nicht zu?

- A Die systemische Therapie der schweren atopischen Dermatitis im Erwachsenenalter beinhaltet auch systemische Immunsuppressiva.
- B Als Basistherapie sollte täglich ein topisches Pflegeprodukt verwendet werden.
- C Alle Patient:innen mit atopischer Dermatitis leiden auch an Heuschnupfen und allergischem Asthma.
- D T-Zellen vom T-Helfer-Typ 2 spielen bei der Pathogenese der atopischen Dermatitis eine große Rolle.
- E Die Lebensqualität von Patient:innen mit atopischer Dermatitis ist stark eingeschränkt.

Frage 3:

Welcher dieser Antikörper interferiert nicht mit der Wirkung eines Zytokins?

- A Lebrikizumab
- B Nemolizumab
- C Omalizumab
- D Dupilumab
- E Tralokinumab

Frage 4:

Welche der folgenden Aussagen zu Dupilumab stimmt?

- A Ist ein selektiver Inhibitor von IL-13
- B Verursacht nicht selten thromboembolische Ereignisse
- C Ist in Österreich für die Behandlung der atopischen Dermatitis bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr zugelassen
- D Darf nicht gemeinsam mit topischen Kortikosteroiden verabreicht werden
- E Muss intravenös appliziert werden

Frage 5:

Welche der folgenden Aussagen ist falsch?

- A Januskinasen (JAK) sind zytoplasmatische Tyrosinkinasen, die unter anderem mit Zytokin-Rezeptoren assoziiert sind.
- B Aktivierte Januskinasen phosphorylieren STAT-Proteine, die sich zum Zellkern bewegen und dort die Transkription spezifischer Zielgene stimulieren.
- C JAK-Inhibitoren weisen entweder eine selektive (eine JAK) oder nicht selektive (zwei oder mehrere JAK) Wirkung auf.
- D JAK-Inhibitoren sind sowohl für den systemischen als auch topischen Einsatz in der Behandlung der atopischen Dermatitis verfügbar bzw. vorgesehen.
- E Ähnlich wie Biologika inhibieren JAK-Inhibitoren ausschließlich die Wirkung eines einzigen Zytokins.

Frage 6:

Alle der folgenden Substanzen werden gegenwärtig auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patient:innen mit atopischer Dermatitis geprüft, außer ...

- A Phosphodiesterase-4-Hemmer
- B TNF-Antagonisten
- C PAR2(protease-activated-receptor-2)-Hemmer
- D AHR(Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor)-Antagonisten
- E H4-Blocker

Frage 7:

Welche der folgenden Aussagen ist falsch?

- A IL-31 ist ein Th2-Zytokin.
- B IL-31 beeinträchtigt die epidermale Barrierefunktion.
- C IL-31 wirkt über einen Rezeptor, der an sensorischen Neuronen exprimiert ist.
- D Nemolizumab, ein Antikörper gegen den IL-31-Rezeptor A, wirkt stark entzündungshemmend, lindert jedoch nicht den Juckreiz von Patient:innen mit atopischer Dermatitis.
- E Die Gabe von Nemolizumab kann von einer transienten Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase begleitet sein.

Frage 8:

Welche der folgenden Systemtherapien hat keine eindeutig nachgewiesene Wirksamkeit bei Patient:innen mit atopischer Dermatitis?

- A Hochdosis-Immunglobuline
- B Glukokortikosteroide
- C Cyclosporin A
- D Azathioprin
- E Mycophenolat-Mofetil

Frage 9:

Welche Aussage zum dyshidrosiformen Handekzem trifft zu?

- A Eine hohe Inzidenzrate der dyshidrosiformen Ekzemvariante ist assoziiert mit atopischer Dermatitis.
- B Pathophysiologisch liegt eine Störung der Schweißdrüsenfunktion vor.
- C Bei einseitigem Befall und Nichtansprechen auf topische Steroide sollte eine Pilzinfektion ausgeschlossen werden.
- D Eine hohe Inzidenzrate ist assoziiert mit Haustierhaltung.
- E Das dyshidrosiforme Handekzem ist in der Mehrheit der Fälle monokausal verursacht.

Frage 10:

Bewährte und in Erprobung befindliche Lokalthérapien der atopischen Dermatitis umfassen alle folgenden, außer ...

- A Na-Hypochlorit-hältige Bleichbäder
- B Thermokoagulation
- C Feuchte Verbände
- D Antimikrobielle Peptide
- E Transplantation des kutanen Mikrobioms gesunder Personen

Frage 11:

Welche Aussage zur Therapie des dyshidrosiformen Handekzems trifft zu?

- A Bei mildem Befall ist die mehrfach tägliche Anwendung von Flüssigseife i. d. R. ausreichend.
- B Zur Behandlung von schweren, chronischen Handekzemen, die therapierefraktär auf potente topische Steroide sind, ist als Systemtherapie 9-cis-Retinsäure (Alitretinoin) zugelassen.
- C Eine dauerhafte systemische Glukokortikosteroidgabe stellt eine nebenwirkungsarme und effektive Therapiealternative bei schweren Verlaufsformen dar.
- D Das Vitamin-A-Säure-Derivat Alitretinoin ist im Gegensatz zum Isotretinoin nicht teratogen.
- E Die Standarddosierung von Alitretinoin beträgt 10 mg/Tag p. o.

Frage 12:

Welche Aussage trifft auf den monoklonalen Antikörper Dupilumab zu?

- A Prospektive Studiendaten belegen die Wirksamkeit dieses Medikamentes auch in der Behandlung des dyshidrosiformen Handekzems.
- B Dupilumab wirkt über eine direkte Bindung an IL-13 und IL-4.
- C Bei Dupilumab handelt es sich um einen Rezeptor-Antagonisten.
- D Infolge einer Therapie mit Dupilumab werden die einer Th1-Immunantwort zugeschriebenen Zytokine IL-2 und IFN- γ herunterreguliert.
- E Bei Dupilumab handelt es sich um einen chimären Antikörper mit 25 % muriner Komponente.

National und international **approbierte eLearnings** für alle medizinischen Berufsgruppen!

Innovative Weiterbildungen mit praxisnahen Fachfilmen, Podcasts, Vorträgen und Patient:innenfällen.

Mehr als 200 Fortbildungen für Ärzt:innen, Apotheker:innen, Pflegepersonal & Arztassistent:innen.

Auf dem neuesten Stand der Gesundheitsbranche dank unserem **Newsletter und Events**.

Wissens-Update durch **medizinische Fachreportagen** von Expert:innen zu Expert:innen.

Die **mehrsprachige und europaweit anerkannte CME-Approbation** bildet das Pendant zu den DFP-Punkten: **EACCME** (European Accreditation Council for Continuing Medical Education).



Einsendeinformation

66 % des Fragebogens müssen positiv absolviert werden.

Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, damit Ihnen nach positiv absolvierter Fortbildung Ihre Teilnahmebestätigung zugeschickt werden kann. Im Falle eines nicht bestandenen Kurses werden Sie ebenfalls benachrichtigt.

Vorname

Name

E-Mail

ÖÄK-Nummer

Geburtsdatum

Unterschrift

Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen per Post, Scan oder Fax an:



vielgesundheit.at
Schottenfeldgasse 60/2/33
1070 Wien



+43 192 803 42



punkte@vielgesundheit.at

Mit der Unterschrift stimmt der/die Einsender:in zu, dass persönliche Daten (Name, E-Mail-Adresse, ÖÄK-Nummer & Geburtsdatum) zum Zweck der DFP-Punktebuchung auf dem Fortbildungskonto der Firma teamworx mediamangement GmbH verarbeitet werden. Die ÖÄK-Nummer und die Fortbildungs-ID werden zum Zweck der Punkteanrechnung an die Akademie der Ärzte (Walcherstraße 11/23, 1020 Wien) weitergegeben.

Die Einwilligung kann jederzeit bei service@vielgesundheit.at widerrufen werden. Durch den Widerruf wird die Rechtmäßigkeit der bis dahin erfolgten Verarbeitung zur Punktebuchung nicht berührt.