

# +++ MEDIZIN-TELEGRAMM +++

## Atopische Dermatitis

### Dupilumab: von der Leitlinie bevorzugte Systemtherapie

2. September 2020 - „Die Assoziationen von atopischer Dermatitis und Depressionen bis hin zu Suizidgedanken durch quälenden Juckreiz und daraus resultierende Schlafstörungen müssen Anlass sein, die Erkrankung möglichst optimal zu behandeln. Aktuelle Therapiestudien zeigen bei einer erfolgreichen Therapie einen deutlichen Rückgang der psychischen Belastung“,<sup>1,2</sup> erklärte Professor Dr. Thomas Werfel, Hannover. Zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelt werden können, kann laut aktualisierter „Systemtherapie bei Neurodermitis“ der S2k-Leitlinie Neurodermitis der monoklonale Antikörper Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>) empfohlen werden.<sup>3</sup>

„In Deutschland sind etwa 2,2 Prozent der Erwachsenen von einer atopischen Dermatitis betroffen,<sup>4</sup> von denen jedoch nur ein Teil beim Facharzt behandelt wird“,<sup>5</sup> so Werfel. Meist beginnt die systemische Hauterkrankung im Kindesalter, bei etwa 40 Prozent der Betroffenen erfolgt die Erstmanifestation erst im Erwachsenenalter. Ein späterer Beginn ist unter anderem assoziiert mit einer geringeren Inzidenz an Filaggrin-Null-Mutationen und allergischem Asthma sowie weniger allergenspezifischen IgE-Antikörpern.<sup>6</sup>

### Atopische Dermatitis: Juckreiz und Schlafstörungen belasten die Patienten

„Eine mittelschwer bis schwer ausgeprägte atopische Dermatitis beeinträchtigt den allgemeinen Gesundheitszustand in vergleichbarem Ausmaß wie andere schwere chronische Erkrankungen – zum Beispiel Diabetes mellitus oder Herzerkrankungen“,<sup>7</sup> erklärte Professor Dr. Stephan Weidinger, Kiel, und ergänzte: „Die Zeichen und Symptome einer atopischen Dermatitis können die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken. Im Vordergrund stehen neben den Hautläsionen Juckreiz und Schlafstörungen, von denen 86 bzw. 36 Prozent der Patienten täglich betroffen sind.“<sup>8</sup> Dementsprechend nennen die Patienten als wichtige Therapieziele unter anderem eine schnelle Verbesserung der Hautsymptome, keinen Juckreiz mehr zu empfinden und besser schlafen zu können.<sup>9</sup>

Zugelassen zur systemischen Therapie der atopischen Dermatitis sind Dupilumab und Ciclosporin. Der Einsatz von Dupilumab wird in der aktualisierten „Systemtherapie bei Neurodermitis“ der S2k-Leitlinie Neurodermitis gegenüber anderen Behandlungsoptionen bei chronischer mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelt werden können, bevorzugt empfohlen.<sup>3</sup> Bei Ciclosporin rät die Leitlinie vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen zu erwartenden Nutzen und Risiko individuell zu prüfen.<sup>3</sup> Keine Indikation gibt es für eine systemische Gabe von oralen Kortikosteroiden über die Dauer von wenigen Wochen hinaus.<sup>3</sup>

### Rascher Rückgang von Juckreiz unter Dupilumab

Hintergrund der Leitlinienempfehlung ist die effektive und anhaltende Wirkung des monoklonalen Antikörpers: So profitierten beispielsweise Erwachsene in der CHRONOS-Studie von einer Dupilumab-Therapie mit einer schnell einsetzenden und über zwölf Monate anhaltenden, klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes, bestimmt mit dem Peak Pruritus NRS (Peak Pruritus Numerical Rating Scale,  $p < 0,0001$ ).<sup>10</sup> Darüber hinaus erreichten unter Dupilumab signifikant mehr Patienten eine erscheinungsfreie bzw. nahezu erscheinungsfreie Haut (IGA [Investigator's Global Assessment] 0/1) und einen EASI-75 (Reduktion des Eczema Area and Severity Index-Ausgangswertes um 75 Prozent) als unter Placebo sowohl in Woche 16 als auch in Woche 52 (jeweils  $p < 0,0001$ ).<sup>10</sup> Vergleichbar positive Ergebnisse erbrachte auch die AD ADOL-Studie, in die Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren eingeschlossen waren.<sup>11</sup> Der Rückgang der Symptomatik unter Dupilumab übersetzte sich bei Jugendlichen und Erwachsenen in einer im Vergleich zu Placebo signifikant verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.<sup>12,13</sup>

Die Verträglichkeit von Dupilumab war bei Erwachsenen und Jugendlichen im Allgemeinen gut. Unter der Therapie mit Dupilumab traten mehr Konjunktividen und Reaktionen an der Einstichstelle auf als unter Placebo.<sup>10,11</sup> Dagegen ging unter einer Dupilumab-Therapie das Risiko für ein Ekzema herpeticatum signifikant zurück.<sup>14</sup>

Auf die Sicherheit einer Systemtherapie bei atopischer Dermatitis in der SARS-CoV-2-Pandemie ging Prof. Dr. Andreas Wollenberg, München, ein und empfahl, bei Patienten ohne bestätigte Infektion, die Systemtherapie unverändert fortzuführen. Bei einer bestätigten Infektion riet er, eine individuelle Einzelfallentscheidung zu treffen. Wollenberg zufolge scheinen einige Systemtherapeutika wie Ciclosporin das Risiko für virale Infekte zu erhöhen. Dies gelte nach derzeitigem Wissensstand nicht für die spezifische Blockade des IL-4 und IL-13 Signalweges mit Dupilumab.<sup>15</sup>

## Mit Checkliste die Indikation zur Systemtherapie stellen

Um mit Blick auf die Kostenträger auf der sicheren Seite zu sein, empfahl Dr. Klaus Strömer, Mönchengladbach, eine klare Dokumentation der Indikationsstellung für eine Systemtherapie. Dies gelinge mit geringem Aufwand durch die Nutzung einer „Checkliste“, die unter [www.arzneimittleitfaden.de/](http://www.arzneimittleitfaden.de/) heruntergeladen werden kann. „Sind die Kriterien für eine Systemtherapie erfüllt, sollte diese auch zum Einsatz kommen – alles andere ist nicht leitliniengerecht, unwirtschaftlich, regressbedroht und vor allem unethisch“, betonte Strömer und fügte hinzu: „Steht in einer Indikation ein zugelassenes Medikament zur Verfügung, sollte dieses Verwendung finden. Nur wenn es keine zugelassenen Alternativen gibt, ist ein Off-Label-Einsatz gerechtfertigt.“

## Dupilumab adressiert die Typ-2-Inflammation

Dupilumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch an IL-4R $\alpha$  bindet und somit die IL-4 und IL-13 Signalwege blockiert. IL-4 und IL-13 sind wichtige und zentrale Treiber der Typ-2-Inflammation<sup>16</sup> und spielen bei atopischer Dermatitis, Asthma und chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) eine wichtige Rolle. Dupilumab steht als Fertigspritze und Fertigpen – jeweils in zwei Wirkstärken (200 mg und 300 mg) zur Verfügung. Bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis beträgt die empfohlene Dosierung 300 mg – dies gilt ebenso für Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ab einem Körpergewicht von 60 kg. Die 200 mg Wirkstärke ist nur für Jugendliche mit einem Körpergewicht von unter 60 kg vorgesehen.<sup>17,18</sup>

Dupilumab kann seit 2017 zur Therapie von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, eingesetzt werden. Im August 2019 wurde die Zulassung in dieser Indikation auf Jugendliche ab 12 Jahren erweitert. Seit Mai 2019 ist Dupilumab darüber hinaus indiziert als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Seit Oktober 2019 ist Dupilumab außerdem zugelassen als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.<sup>17,18</sup>

## Referenzen:

1. Rønnstad, ATM et al. J Am Acad Dermatol 2018; 79: 448-456.
2. Patel, KR et al. J Am Acad Dermatol 2019; 80: 402-410.
3. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur S2k-Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem, atopische Dermatitis), AWMF-Registernummer 013/027
4. Barbarot, S et al. Allergy 2018; 73(6): 1284-1293.
5. Schienlein, XMC et al. Hautarzt 2019; 70: 875-882.
6. Abuabara, K et al. Allergy Clin Immunol 2019; 144: 710-719.
7. Silverberg, JL et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 1246-1252.e1.
8. Simpson, EL et al. J Am Acad Dermatol 2016; 74(3): 491-496.
9. Weißbuch Allergie in Deutschland 2018; Augustin M: Sozioökonomische Bedeutung allergischer Erkrankungen. ISBN: 987-3-89935-312-9.
10. Blauvelt, A et al. Lancet 2017; 389: 2287-2303.
11. Simpson, EL et al. JAMA Dermatol 2019; 156: 44-56.
12. de Bruin-Weller, M et al. Br J Dermatol 2018; 178(5): 1083-1101.
13. Paller, AS et al. Am J Clin Dermatol 2020; 21: 119-31.
14. Fleming, P und Drucker, A. J Am Acad Dermatol 2018; 78: 62-69.
15. Wollenberg, A et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020, mar 29; doi: 10.1111/jdv.16411.
16. Simpson, EL et al. N Engl J Med 2016; 375(24): 2335-48.
17. Fachinformation Dupixent<sup>®</sup> 200 mg, Stand Juni 2020.
18. Fachinformation Dupixent<sup>®</sup> 300 mg, Stand Juni 2020.

## Quelle:

Virtuelles Symposium „Management der Atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen“ mit anschließender Expertenrunde, 10. Juli 2020, im Rahmen der 27. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie (FOBI); Veranstalter Sanofi Genzyme

Virtuelles Symposium „Therapieziele in der Atopischen Dermatitis – was Ärzte und Patienten von modernen Therapien erwarten können“, 11. Juli 2020, im Rahmen der 27. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie (FOBI); Veranstalter Sanofi Genzyme