

Diplomarbeit

Die Wirkung der Biologika in der Therapie der atopischen Dermatitis im Vergleich zur systemischen Standardtherapie

eingereicht von

Robert Franz-Josef Granegger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz Mag. Dr.rer.nat. Eva Sturm

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann

Graz, am 30.01.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30.01.2022

Robert Granegger eh

INHALTSVERZEICHNIS

<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungen	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Zusammenfassung	X
Abstract	XI
1 Einleitung	1
1.1 Definition.....	1
1.2 Historische Entwicklung	1
1.3 Epidemiologie	2
1.4 Ätiopathogenese	2
1.5 Klinik	4
1.5.1 Klinische Charakteristik der AD im Säuglingsalter	5
1.5.2 Klinische Charakteristik der AD bei Kindern und Jugendlichen	5
1.5.3 Klinische Charakteristik der AD im Erwachsenenalter	5
1.6 Komplikationen	6
1.7 Diagnostik	7
1.7.1 Differentialdiagnosen	9
1.7.2 Allergiediagnostik.....	10
1.7.3 Objektivierung des Schweregrades	11
1.8 Therapie der AD	12
1.8.1 Topische Therapie	14
1.8.1.1 Basistherapie.....	14
1.8.1.1.1 Auswahl an Externa	16
1.8.1.2 Topische Glukokortikosteroide	17

1.8.3	Topische Calcineurin-Inhibitoren	21
1.8.4	Topische antipruriginöse und antientzündliche Therapeutika	23
1.8.4.1	Glukokortikosteroide und Calcineurin-Inhibitoren	23
1.8.4.2	Lokalanästhetika	24
1.8.4.3	Polidocanol.....	24
1.8.4.4	Andere antientzündliche Externa.....	25
1.9	Systemische Therapie	26
1.9.1	Systemische Glukokortikoide.....	27
1.9.2	Ciclosporin.....	28
2	Material und Methoden	30
3	Ergebnisse – Resultate.....	31
3.1	Dupilumab.....	31
3.1.1	Allgemeine Aspekte	31
3.1.2	Anwendung und Dosierung	31
3.1.3	Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit	32
3.2	Nemolizumab.....	36
3.2.1	Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit	36
3.3	Interleukin 13-Antikörper	40
3.3.1	Tralokinumab.....	40
3.3.1.1	Anwendung und Dosierung	40
3.3.1.2	Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit.....	41
3.3.2	Lebrikizumab	44
3.3.2.1	Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit.....	44
3.4	Januskinase-Inhibitoren	47
3.4.1	Baricitinib	47
3.4.1.1	Anwendung und Dosierung:	47
3.4.1.2	Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit.....	47

3.4.2	Upadacitinib	51
3.4.2.1	Anwendung und Dosierung:	51
3.4.2.2	Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit	51
3.4.2.3	Vergleichsstudie Upadacitinib vs. Dupilumab	54
4	Diskussion	55
4.1	Wirksamkeit von Nemolizumab im Vergleich zu Dupilumab	56
4.1.1	Nemolizumab vs. Dupilumab als Monotherapie über 12 Wochen	56
4.1.2	Nemolizumab vs. Dupilumab in Kombination mit TCS über 16 Wochen .	57
4.2	Wirksamkeit von Interleukin-13 Antikörpern im Vergleich zu Dupilumab ...	59
4.2.1	Tralokinumab vs. Dupilumab über 16 Wochen	59
4.2.2	Lebrikizumab vs. Dupilumab über 16 Wochen	61
4.3	Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren im Vergleich zu Dupilumab	63
4.3.1	Baricitinib vs. Dupilumab über 16 Wochen	63
4.3.2	Upadacitinib vs. Dupilumab über 16 Wochen	65
4.4	Langzeitwirkung von systemischen Therapeutika	66
4.4.1	Wirkungsverlauf von Biologika und JAK-Inhibitoren bis Woche 16	66
4.4.2	Langzeitstudien zur Wirksamkeit von Biologika und JAK-Inhibitoren	68
4.5	Sicherheit von neuen Biologika und JAK-Inhibitoren	72
4.5.1	Sicherheit der Therapie mit Dupilumab	73
4.5.1.1	Nebenwirkungen (AEs) von Dupilumab	73
4.5.1.2	Langzeitsicherheit der Therapie mit Dupilumab	74
4.5.2	Sicherheit der Therapie mit Nemolizumab	74
4.5.3	Sicherheit der Therapie mit IL-13 Antikörpern	75
4.5.3.1	Nebenwirkungen (AEs) und Langzeitsicherheit von Tralokinumab ...	75
4.5.3.2	Nebenwirkungen (AEs) und Langzeitsicherheit von Lebrikizumab	77
4.5.4	Sicherheit der Therapie mit JAK-Inhibitoren	77
4.5.4.1	Nebenwirkungen (AEs) und Langzeitsicherheit von Baricitinib	77
4.5.4.2	Nebenwirkungen (AEs) und Langzeitsicherheit von Upadacitinib	79

4.6	Schwerwiegende, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (SAEs).....	80
4.6.1	Auftreten von SAEs unter der Standardtherapie (Dupilumab)	81
4.6.2	Häufigkeit von SAEs mit neuen Biologika.....	81
4.6.3	Häufigkeit von SAEs mit JAK-Inhibitoren.....	83
4.6.4	Häufigkeit der Beobachtung von SAEs im Vergleich zu Dupilumab	85
5	Schlussfolgerung	86
6	Literatur	90

ABKÜRZUNGEN

AD	atopische Dermatitis
AE	adverse effect (unerwünschte Arzneimittelwirkung)
AESI	adverse effect of special interest (Nebenwirkung von speziellem Interesse)
CSA	Ciclosporin
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
d.h.	das heißt
EASI	Eczema Area and Severity Index
FK506	Tacrolimus
FKBP	FK506 Bindeprotein
IGA	Investigator's Global Assessment
IgA	Immunglobulin-A
IgE	Immunglobulin-E
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
Jhd.	Jahrhundert
KG	Körpergewicht
NGF	Nervenwachstumsfaktor (nerve growth factor)
NRS	Numerische Rating-Skala
O/W	Öl in Wasser Emulsion (oil in water)
p.o.	peroral
PAR ₂	Proteinase-aktivierter Rezeptor 2
PNRS	Pruritus numeric rating scale
QD	einmal täglich
QW	einmal wöchentlich
Q2W	alle 2 Wochen
Q4W	alle 4 Wochen
Q8W	alle 8 Wochen
RCT	randomisierte, kontrollierte Studie
REM	retikuläre erythematöse Muzinose
s.c.	subkutan
SAE	severe adverse effect (schwerwiegende Nebenwirkung)
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TCI	topische Calcineurin-Inhibitoren
TCS	topische (Gluko-) Kortikoide
VAS	Visuelle Analogskala
W/O	Wasser in Öl Emulsion (water in oil)

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Stufentherapie der atopischen Dermatitis (modifiziert nach S2k Leitlinie „Neurodermitis“ (1)).....	13
Abbildung 2: Ausgewählte Strukturen von Glukokortikosteroiden für die äußerliche Anwendung der 4 Generationen.....	17
Abbildung 3: Strukturen der topischen Calcineurin-Inhibitoren Tracolumus und Pimecrolimus.....	21
Abbildung 4: Vergleich der Wirksamkeit von Nemolizumab zur derzeitigen systemischen Standardtherapie mit Dupilumab 300mg Q2W.	56
Abbildung 5: Vergleich der Wirksamkeit von Tralokinumab zur derzeitigen systemischen Standardtherapie mit Dupilumab 300mg Q2W.	60
Abbildung 6: Vergleich der Wirksamkeit von Lebrikizumab zur derzeitigen systemischen Standardtherapie mit Dupilumab 300mg Q2W.	62
Abbildung 7: Vergleich der Wirksamkeit von Baricitinib zur derzeitigen systemischen Standardtherapie mit Dupilumab 300mg Q2W.	64
Abbildung 8: Vergleich der Wirksamkeit von Upadacitinib zur derzeitigen systemischen Standardtherapie mit Dupilumab 300mg Q2W.	65
Abbildung 9: Wirkung von neuartigen systemischen Biologika und JAK-Inhibitoren im Vergleich zur Standardtherapie mit Dupilumab (Q2W) bis Woche 16; a) EASI-75; b) IGA = 0,1.....	67
Abbildung 10: Vergleich der Langzeitwirkung von neuartigen Biologika und JAK-Inhibitoren im Vergleich zur Standardtherapie mit Dupilumab.....	69
Abbildung 11: Vergleich der Langzeitwirkung von neuartigen Biologika und JAK-Inhibitoren im Vergleich zur Standardtherapie mit Dupilumab.....	70
Abbildung 12: Grafische Darstellung der Langzeiteffizienz von Tralokinumab und Baricitinib von Woche 16 bis zum Ende der Verlängerungsstudie.	71
Abbildung 13: Anteil an Patient*innen unter der Standardtherapie mit Dupilumab, unter neuen Biologika Tralokinumab, Lebrikizumab, Nemolizumab und unter JAK Inhibitoren Baricitinib, Upadacitinib bei denen in den ersten 16 Wochen zumindest eine SAE auftrat.	85

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Auflistung von möglichen Provokationsfaktoren als Auslöser für akute AD-Schübe.....	4
Tabelle 2: Auflistung charakteristischer Hauptbefunde (Stigmata) und Minimalvarianten.....	5
Tabelle 3: Kriterien zur eindeutigen Diagnose von atopischer Dermatitis nach Hanifin und Rajka (28).....	8
Tabelle 4: Kriterien zur eindeutigen Diagnose von atopischer Dermatitis nach der UK-Working Party (29).	9
Tabelle 5: Klassifikation von topischen Glukokortikosteroiden nach ihrer Wirkstärke (nach Niedner (52)).	18
Tabelle 6: Auflistung von Nebenwirkungen die in Zusammenhang mit der topischen Behandlung mit TCS auftreten können.	20

ZUSAMMENFASSUNG

Die atopische Dermatitis (AD), im deutschen Sprachraum häufig als Neurodermitis bezeichnet, ist eine chronische oder chronisch-rezidivierende Hauterkrankung mit Beginn zumeist im Kindesalter. Typische Anzeichen einer AD sind das Auftreten von Erythemen, Bläschen und Erosionen gemeinsam mit einem quälenden Juckempfinden, dem Hauptsymptom der Erkrankung. Die Behandlung der chronischen AD setzt sich aus einer Basistherapie (richtige Hautpflege und Vermeidung der Exposition von Provokationsfaktoren) und der Anwendung von topischen, antipruriginösen Therapeutika. Wenn die Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden (topical glucocorticosteroids, TCS) nicht zum gewünschten Erfolg der Therapie führt, muss auf systemische Therapeutika zurückgegriffen werden.

In dieser Diplomarbeit wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von neuen Biologika und Januskinase-Inhibitoren (JAK) zur systemischen Behandlung der AD mit der derzeitigen Standardtherapie mit Dupilumab verglichen. Kriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffe sind eine Verbesserung im Eczema Area and Severity Index um $\geq 75\%$ (EASI-75), das Investigator Global Assessment (IGA=0,1) und die Häufigkeit von Nebenwirkungen (adverse events, AEs) und schwerwiegenden Arzneimittelwirkungen (SAEs).

In der Analyse der neuen Biologika konnten unter Tralokinumab und Lebrikizumab in der Wirksamkeit ähnliche Erfolge wie mit Dupilumab erzielt werden. In den Phase II Studien zu Lebrikizumab konnte ein geringeres Auftreten von AEs, wie Konjunktivitis und einer Reaktion an der Injektionsstelle, festgestellt werden. Diese Ergebnisse müssen jedoch in folgenden Phase III Studien bestätigt werden.

Ein neuer Ansatz zur Therapie der AD ist die perorale (p.o.) Gabe von JAK-Inhibitoren. Der Vergleich der JAK-Inhibitoren Baricitinib und Upadacitinib mit der Standardtherapie hat gezeigt, dass unter Upadacitinib in Kombination mit TCS eine um 10% höhere Wirksamkeit im EASI-75 und ein um 20% erhöhtes Ansprechen im IGA erzielt werden konnte. Ein zusätzlicher positiver Effekt wird durch die p.o. Applikation erreicht. Zu den häufigsten AEs unter Upadacitinib zählen Akne und Kopfschmerzen.

Weitere direkte Vergleichsstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit der ausgewählten systemischen Wirkstoffe sind notwendig.

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD), often referred to as neurodermatitis, is a chronic or chronic-recurrent skin disease with onset in childhood. Typical manifestations of AD include the appearance of erythema, blisters and erosions together with excruciating itch, the main symptom of the disease. Treatment of chronic AD consists of a so-called basic therapy including appropriate maintenance of skin care and reduction of exposure to distinct trigger factors together with the topical application of antipruritic therapeutics. If the treatment with topical glucocorticosteroids (TCS) is inefficient application of systemic therapeutics has to be considered.

In this diploma thesis the efficacy and safety of novel biologics and Janus kinase (JAK) inhibitors has been compared to the systemic standard treatment with Dupilumab. Criteria used to assess efficacy and safety of the agents were an improvement in the Eczema Area and Severity Index of $\geq 75\%$ (EASI-75), Investigator Global Assessment (IGA=0,1), and frequency of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs).

In the analysis of the novel biologics, tralokinumab and lebrikizumab achieved similar efficacy results to dupilumab. The phase II studies of lebrikizumab showed a lower incidence of AEs, such as conjunctivitis and injection site reaction. However, these results need to be confirmed in subsequent clinical phase III studies.

A new approach for treatment of AD is the peroral (p.o.) administration of JAK inhibitors, such as baricitinib and upadacitinib. Comparison of the efficacy of the two JAK inhibitors with the standard treatment with dupilumab result in a 10% higher efficacy in EASI-75 and a 20% increased response in IGA. An additional beneficial effect is achieved by p.o. application. The most common AEs with upadacitinib include acne and headache.

Further head-to-head comparative studies on the efficacy and safety of the selected systemic agents are needed.

1 EINLEITUNG

1.1 Definition

Die atopische Dermatitis (AD), auch atopisches Ekzem oder Neurodermitis genannt, ist eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht ansteckende Hauterkrankung. Die Erkrankung beginnt meist im Kindesalter und bessert sich häufig während der Pubertät, kann aber bis ins Erwachsenenalter chronisch-rezidivierend verlaufen. Die Erkrankung geht oft mit quälendem Juckempfinden, trockener Haut und Ekzemen einher. Diese Hautveränderungen können an jeder Stelle des Körpers auftreten, treten aber im Kindesalter meist an den Wangen und Streckseiten der Extremitäten, und im Erwachsenenalter insbesondere an den Beugeseiten der Extremitäten auf (1–3).

AD zählt gemeinsam mit Asthma und Rhinokonjunktivitis zum Formenkreis der atopischen Krankheiten. Unter Atopie versteht man eine polygene, vererbte Bereitschaft, auf harmlose Substanzen aus der Umwelt mit gesteigerter Bildung von Immunglobulin-E (IgE) zu reagieren. Es kommt zu einer allergischen beziehungsweise immunologischen Reaktion vom Soforttyp (Typ-I-Allergie, (4)). Bis zu 80% der Patient*innen weisen eine IgE-vermittelte Sensibilisierung gegenüber Typ-I-Allergenen wie Hausstaubmilben, Tierhaaren, Pollen und Nahrungsmitteln auf (extrinsische Form der Neurodermitis). Hiervon ist die intrinsische Form bzw. nicht IgE-assoziierte Form abzugrenzen, bei der das klinische Bild ähnlich ausgeprägt sein kann, jedoch keine entsprechende Sensibilisierung nachzuweisen ist. Im Verlauf kann sich die intrinsische Form aber zu einer extrinsischen Form umwandeln (5).

1.2 Historische Entwicklung

Neurodermitis ist bereits seit der Antike bekannt und nachweisbar, wurde aber zunächst noch nicht von anderen Hautveränderungen abgegrenzt und als eigenständige Krankheit anerkannt. Seit dem 6. Jhd. ist der Begriff Ekzem im Zusammenhang mit oberflächlichen, entzündeten Veränderungen der Haut assoziiert. Diese Bezeichnung wurde insbesondere vom griechischen Arzt Aetios von Amida geprägt, dem diese Veränderungen an das Aufwallen oder Aufbrausen einer Suppe erinnerte (gr. ekzo = ich walle auf) (6).

Ab Beginn des 19. Jhd. gab es zunehmend Versuche, Ekzeme wissenschaftlich zu untersuchen und zu systematisieren. Dies führte zu einer Vielzahl an unterschiedliche Namen und Einteilungen. Spätestens um 1900 war die „Neurodermitis“ als eigene Ekzemform klar abzugrenzen und in den Folgejahren bemühte man sich um eine genauere Morphologie und Untersuchung dieses Krankheitsbildes. Einen wichtigen Durchbruch gelang dabei den Amerikanern Sulzberger und Wise 1933, als sie ihr einheitliches Konzept des Krankheitsbildes der „Atopic Dermatitis“ bzw. „Atopic Ekzema“ schufen (7). Dieses Konzept berücksichtigte bereits den möglichen Einfluss von Allergien auf die Erkrankung („Atopie“).

Während der Begriff Neurodermitis, insbesondere im deutschsprachigen Raum, weiterhin populär blieb, fand der Begriff „Atopic Ekzema“ von Sulzberger und Wise international viele Anhänger. Dennoch findet die Bezeichnung „Neurodermitis“ nach wie vor im Alltagsgebrauch Verwendung, was bis heute immer wieder zu Diskussionen um die Namensgebung führt (6, 7).

1.3 Epidemiologie

Die AD hat in den letzten fünf Dekaden in den Industrieländern an Häufigkeit zugenommen. Bis zur Einschulung leiden in Europa 15-20% der Kinder zumindest sporadisch unter einer Neurodermitis. Bei Erwachsenen ist die Erkrankung seltener mit einer Prävalenz von 1,5-3%. Die Neurodermitis manifestiert sich bei 60% der Fälle bereits im ersten Lebensjahr während bis zum Erwachsenenalter etwa 60% wieder beschwerdefrei sind (2). Die gesteigerte Hautempfindlichkeit bleibt jedoch in der Regel lebenslang bestehen (8).

1.4 Ätiopathogenese

Der genaue Prozess der Entstehung der AD ist komplex und bis heute noch nicht vollständig geklärt. Die AD ist eine polyätiologische Erkrankung. Die genetische Prädisposition, Veränderungen der Hautbarriere und immunologische Prozesse spielen eine entscheidende Rolle (8).

Für das Vorhandensein einer genetischen Prädisposition sprechen mehrere Punkte: (1) Wenn beide Eltern an einer Erkrankung des atopischen Formenkreises leiden, liegt das Risiko für das Kind an derselben atopischen Erkrankung zu erkranken bei 60-80% (1). (2) Es konnten mehrere Mutationen und Polymorphismen von Immunsystem-Molekülen (z.B. CARD11 (9)) und Barriereproteinen beschrieben werden. Ein bedeutendes Beispiel ist dabei die Mutation des Filaggrin-Gens. Filaggrin ist ein Protein, das beim Verhornungsprozess der Haut gebraucht wird. Durch diesen Gendefekt kommt es zu einer gestörten Barrierefunktion der Haut (10, 11). Die Folge der resultierenden Barriestörung ist ein erhöhter, transepidermaler Wasserverlust, eine erhöhte Permeabilität, ein Mangel an zur Verfügung stehenden Oberflächenlipiden und eine Veränderung der interzellulären Lipiddoppelschicht. Ursache dieser abgewandelten Lipiddoppelschicht ist eine mögliche quantitative und qualitative Veränderung der Ceramidproduktion. In der Folge können Allergene vereinfacht in die Haut eindringen. Durch die Austrocknung der Haut entsteht ein Juckempfinden und durch Kratzen entstehen Hautläsionen (8).

Durch die dadurch ausgelöste, lokale Entzündungsreaktion werden Zytokine ausgeschüttet, die wiederum durch den Prozess der Chemotaxis T-Zellen rekrutieren. Allergene, die durch die gestörte Hautbarriere in die Haut eindringen, verursachen die Bildung von IgE-Antikörpern. Diese Antikörper werden auf dendritischen Zellen präsentiert und weitere T-Zellen werden aktiviert. Die aktivierten T-Zellen sezernieren Zytokine wie Interleukin (IL)-4, IL-5 und IL-13. Dadurch kommt es zur vermehrten Rekrutierung von Eosinophilen und zur Ausschüttung weiterer Entzündungsmediatoren, was einer selbstinduzierten Verstärkung der Immunreaktion gleichkommt (12, 13).

Die gestörte Hautbarriere und das pro-inflammatorische Milieu begünstigen die Besiedelung der Haut mit mikrobiellen Krankheitserregern, insbesondere *Staphylococcus aureus*. Staphylokokken und deren Toxine fördern die Produktion von Chemokinen und können so die Funktion regulatorischer T-Zellen unterdrücken (14). Verschiedene, sogenannte Provokationsfaktoren können einen Einfluss auf die Entstehung von Schüben haben (Tabelle 1).

Tabelle 1: Auflistung von möglichen Provokationsfaktoren als Auslöser für akute AD-Schübe.

Provokationsfaktor	Beispiele	Referenz
Hautirritationen durch raue Bekleidung	Grobe Stoffe, Schafwolle, Nähte	(14)
Übermäßige Hautreinigung, Hautreizstoffe	Seife, alkoholische Lösungen	(14)
Lebensstil	Adipositas, Tabak- oder Alkoholkonsum	(15)
Hormone	Schwangerschaft, Menstruationszyklus	(14)
Neurovegetative Faktoren	Stress, psychiatrische Erkrankungen	(14)
Physikalische Faktoren	UV-Exposition, Kälte, Wärme	(14)
Aero- und Kontaktallergene		(14)
Infektionen		(14)
Biogene Amine aus Lebensmitteln	Zitrusfrüchte, -säfte, Tomaten	(8)

Durch das wachsende Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen werden vermehrt zielgerichtete Therapeutika in der Therapie der AD eingesetzt.

1.5 Klinik

Das klinische Bild der Neurodermitis zeigt sich je nach Lebensalter und Akuität unterschiedlich und äußert sich mit Erythem, Papeln, Bläschen, Erosionen, Lichenifikationen und Schuppung. Das Hauptsymptom der AD ist ein quälendes Juckempfinden, das paroxysmal auftritt, sich beim Schwitzen verstärkt und Patient*innen oft den Schlaf raubt. Das Empfinden „Jucken“ ist seiner Definition nach, eine Missempfindung betroffener Hautareale, die das Bedürfnis sich zu Kratzen auslöst, in schwerwiegenden Fällen sogar zum Kratzen zwingt. Mitten in der Nacht kommt es gelegentlich zu einer akuten Exazerbation des Juckempfindens ekzematöser Läsionen, was nicht nur zu Schlafstörungen, sondern in weiterer Folge auch zur psychosozialen Morbidität (Depressionen, Agitation (Unruhe), Ängste, Veränderungen in den Essgewohnheiten, verringerter Selbstachtung und Konzentrationsstörungen) führen kann (16). Durch den quälenden Charakter des Juckempfindens führt diese Symptomatik zum Aufkratzen der Läsion und dadurch zur weiteren Verletzung der Hautbarriere. Dies ist als „Juck-Kratz Zyklus“ bekannt. Die Folge ist Übermüdung mit einhergehender Leistungsminderung (16). Im Laufe des Lebens verändert sich das Verteilungsmuster der AD deutlich.

1.5.1 Klinische Charakteristik der AD im Säuglingsalter

In der Regel zeigen sich erste Hautveränderungen erst nach dem dritten Lebensmonat. Es zeigt sich im Gesicht häufig ein sogenannter Milchschorf. Als Milchschorf bezeichnet man flächige, festhaftende, gelbliche Schuppen im Gesicht und am behaarten Kopf (17). Meist sind auch die Extremitätenstreckseiten betroffen. Die Windelregion bleibt meist ausgespart (18).

1.5.2 Klinische Charakteristik der AD bei Kindern und Jugendlichen

Bei dieser Altersgruppe zeigen sich Ekzeme mit Papeln, Schuppung und Lichenifikation an den klassischen Prädilektionsstellen der Extremitätenbeugen. Die Patient*innen leiden auch an nicht betroffenen Arealen unter trockener Haut und Juckempfinden (8).

1.5.3 Klinische Charakteristik der AD im Erwachsenenalter

Charakteristisch sind flächige, lichenifizierte Ekzeme im Gesicht, am proximalen Thorax und an den Beugeseiten der Extremitäten. In dieser Altersgruppe kommt es häufig zu multiplen, kleinknotigen Veränderungen meist an den Streckseiten der Extremitäten. Dies führt zu starkem Juckempfinden und Exkoriationen (18).

Tabelle 2: Auflistung charakteristischer Hauptbefunde (Stigmata) und Minimalvarianten.

Stigmata und Minimalvarianten	Beschreibung	Referenz
Dennie-Morgan Falte	Verstärkung der Unterlidfalten	(18)
Hertoghe-Zeichen	Ausdünnung der lateralen Augenbrauen	(18)
Weißer Dermographismus	Hautblässe auf mechanischen Reiz	(14, 19)
Gesichtsblässe mit eingesunkenen Augen		(20)
Glanznägel	durch starkes Kratzen erscheinen Nägel glänzend	(21)
Pupitis sicca	feine Schuppung an Finger- und Zehenkuppen	(8)
Cheilitis sicca	Mundwinkelrhagaden	(18)
Mamillenekzem		(19)
Ichtyosehand	markante Hautlinien	(19)
Rhagaden am Ohrläppchen		(14)
Rezidivierende Konjunktivitis		(18)
Keratokonus		(18)
Kataraktneigung		(18)

Neben den bereits genannten typischen Hautveränderungen und Symptomen gibt es charakteristische Hautbefunde (Stigmata) und Minimalvarianten, die bei der AD häufiger auftreten als in der Normalbevölkerung (Auflistung in Tabelle 2).

1.6 Komplikationen

Patient*innen neigen durch eine fehlregulierte Immunantwort oder infolge immunsuppressiver Behandlungen zu Infektionen. Aufgrund von Barrierestörungen können pathogene Keime vereinfacht in die Haut eindringen. Bakterien, Viren und Pilze können die Ursache für die Infektion sein. Die häufigste Hautinfektion bei AD wird durch *Staphylokokkus aureus* verursacht (22). Die Besiedelung der Haut mit *Staphylokokkus aureus* findet man bei 90% der Patient*innen mit AD. Die Besiedelung der Haut mit Staphylokokken ist in der Normalbevölkerung geringer. Kinder sind von Sekundärinfektionen häufiger betroffen als Erwachsene (1). Die Folge ist starkes Juckempfinden und eine Impetiginisation mit gelben Krusten (14).

Die gefährlichste Komplikation der AD ist das Eczema Herpeticatum. Es ist die Folge einer disseminierten Infektion mit Herpes-Simplex-Virus Typ 1 oder Typ 2 auf vorbestehenden ekzematösen Hautveränderungen. Die am häufigsten auftretenden Symptome sind hohes Fieber, Lymphadenopathie und rasch platzende Bläschen die vor allem im Gesicht, Hals und Brustbereich auftreten (23). Die Prognose hat sich durch die antivirale Therapie mit Aciclovir deutlich verbessert (24).

Das Eczema vaccinatum war früher eine gefürchtete Komplikation nach der Pockenimpfung. Klinisch zeigt sich diese Komplikation mit ähnlichen Symptomen wie das Eczema Herpeticatum, weshalb für Patient*innen mit Neurodermitis eine Kontraindikation für die Pockenimpfung bestand (24).

Eine weitere Komplikation von AD, die hauptsächlich bei Kindern auftritt, ist das sogenannte Eczema molluscatum. Hervorgerufen wird diese durch eine Infektion mit dem namensgebenden Molluscum-contagiosum-Virus. Mit zunehmendem Lebensalter heilt dieses Ekzem meist spontan ab (25).

Mykotische Sekundärinfektionen sind selten, sollten aber als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden, wenn eine Tinea Pedum besteht oder randbetonte erythemosquamöse Effloreszenzen unter antiinflammatorischer Therapie nicht abheilen. Ursächlich dafür sind hauptsächlich *Malassezia species* und Dermatophyten (26). In seltenen Fällen können Augenerkrankungen (Glaukom, Keratokonus, Netzhautablösung, Erblindung), Alopecia areata, Varizellen-Infektion mit schwerem Verlauf oder Wachstumsverzögerungen auftreten (24, 27).

1.7 Diagnostik

In der Regel stellt die Diagnose der AD keine Schwierigkeit dar und wird gewöhnlich klinisch gestellt. Der Schwerpunkt liegt auf der Erhebung der Anamnese (Eigen- und Familienanamnese, Beruf) und der klinischen Symptomatik (18). Bei Verdacht auf AD müssen mögliche psychosomatische Faktoren und potenzielle Auslösefaktoren aus der Umwelt sowie die Ernährung der Patient*innen berücksichtigt werden. Obwohl die Rolle und damit auch die Bedeutung von Auslösefaktoren für die Ursache einer AD von Person zu Person sehr unterschiedlich ist, ist die Identifizierung dieser Faktoren und die anschließende Vermeidung oder Verringerung ein wichtiger Bestandteil eines individuellen Behandlungsansatzes (28, 29). Zur differenzial-diagnostischen Abgrenzung kann eine Hautbiopsie mit darauffolgender dermato-histopathologischer Untersuchung durchgeführt werden (1).

Die von Hanifin und Rajka (1980) publizierten Diagnosekriterien unterscheiden zwischen definierten Haupt- und Nebensymptomen und haben sich in der wissenschaftlichen Literatur durchgesetzt. Dabei wird die Diagnose einer vorliegenden „atopischen Dermatitis“ gestellt, wenn mindestens 3 sogenannte „Major“- und 3 „Minor“-Kriterien erfüllt werden (Tabelle 3) (30, 31).

Tabelle 3: Kriterien zur eindeutigen Diagnose von atopischer Dermatitis nach Hanifin und Rajka (31).

„Major“-Kriterien	„Minor“-Kriterien
Juckempfinden	Trockene Haut
Typische Morphologie und Verteilung - Befall der Beugen oder Linearität * - Befall des Gesichts und der Streckseiten ** - Chronische oder rezidivierende Dermatitis	Ichthyose / palmare Hyperlinearität / Keratosis pilaris
	Hauttest-Reaktivität vom Soforttyp (Typ I)
	Erhöhte IgE-Werte im Serum
	Erstes Auftreten im frühen Lebensalter
Eigen- oder Familienanamnese von Atopie (Asthma, allergische Rhinitis, atopisches Ekzem)	Tendenz zu Hautinfektionen ***
	Abgeschwächte Zellen-vermittelte Immunität
	Tendenz zu unspezifischer Hand- / Fußdermatitis
	Mamillenekzem
	Cheilitis
	Rezidivierende Konjunktivitis
	Dennie-Morgan-Infraorbitalfalte
	Keratokonius
	Anteriore subkapsuläre Katarakt
	Orbitale Schatten
	Gesichtsblässe, Gesichtserthem
	Pityriasis alba
	Vordere Halsfalten
	Juckempfinden beim Schwitzen
	Unverträglichkeit gegen Wolle und Fettlösungsmittel
	Perifollikuläre Akzentuierung
	Nahrungsmittelunverträglichkeit
	Beeinflussung von Umwelt- und emotionellen Faktoren
Weißer Demographismus / verzögerte Weiß-Reaktion	

* im Erwachsenenalter

** im Säuglings- und Kindesalter

*** insbesondere *Staphylococcus aureus* und *Herpes simplex*

Für den klinischen Alltag sind diese 27 Kriterien aber zu ausführlich und zu aufwendig. Aus diesem Grund entwickelte eine britische Arbeitsgruppe vereinfachte Diagnosekriterien. Die Diagnose einer bestehenden „atopischen Dermatitis“ erfolgt demnach bei einem juckenden Hautausschlag, der gemeinsam mit mindestens drei der in Tabelle 4 aufgezeigten Kriterien auftritt (32).

Tabelle 4: Kriterien zur eindeutigen Diagnose von atopischer Dermatitis nach der UK-Working Party (32).

Kriterien zur Diagnose von AD nach der UK-Working Party
Anamnese des Befalls der Beugen (Ellenbeuge, Vorderseite des Fußknöchels, Hals, im Kindesalter unter 4 Jahren an den Wangen)
Anamnese von Asthma oder Heuschnupfen bei Patient*innen oder einer atopischen Erkrankung bei Verwandten ersten Grades (z.B. Mutter, Vater, Geschwister) bei Kindern unter 4 Jahren
Anamnese einer allgemeinen Hauttrockenheit im letzten Jahr
Sichtbare Beugeneckzeme (oder Ekzem der Wangen / Stirn oder der Streckseiten der Extremitäten bei Kindern unter 4 Jahren)
Beginn während der ersten 2 Lebensjahre (entfällt bei Kindern unter 4 Jahren)

1.7.1 Differentialdiagnosen

Zu den wichtigsten Differenzialdiagnosen gehören vor allem andere Ekzemkrankheiten. Im Säuglingsalter zählen das seborrhoische Ekzem, das nummuläre Ekzem, die Windeldermatitis und die ekzematisierte Psoriasis zu den häufigsten Differentialdiagnosen. Bei älteren Kindern sollte man an allergische Kontaktekzeme oder Pyodermien denken. Bei Erwachsenen sind andere Ekzemformen (toxische und allergische Kontaktdermatitis, Berufsdermatosen, mikrobielles Ekzem), genuine Dermatosen (ekzematisierte Ichthyosis oder Psoriasis) oder auch das Ekzemstadium eines kutanen T-Zell-Lymphoms (Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom) in Betracht zu ziehen. Angeborene Immundefekte sind selten, können aber mit ekzematösen Hauterscheinungen einhergehen. Dazu zählen: Netherton-Syndrom, Dubowitz-Syndrom, selektiver IgA-Mangel, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Hyper-IgE-Syndrom, Mukoviszidose, Phenylketonurie und Defekte des Biotinstoffwechsels. Verschiedene andere entzündliche (auch infektiöse) Erkrankungen der Haut, wie z. B. die Krätze, können gelegentlich mit der AD verwechselt werden (1, 14).

1.7.2 Allergiediagnostik

Allergien bei der AD können nicht nur als eigenständige Komorbidität auftreten, sondern auch das klinische Bild der Grunderkrankung beeinflussen. Daher ist es wichtig, die Auswirkungen potenziell allergischer Reaktionen auf den Schweregrad und den klinischen Verlauf der AD individuell zu bewerten (29, 32). Die Indikationen für Allergietests (spezifisches IgE, Pricktest) bei AD ist für Patient*innen angezeigt, die in der Anamnese eine allergische Sofortreaktion vom Typ I (Urtikaria, Rhinitis, Bronchospasmus innerhalb von Minuten), einen verzögerten Ausbruch oder ein Aufflackern der Dermatitis nach Allergenexposition angeben. Außerdem wird bei Patient*innen mit einem schweren chronischen Verlauf der AD empfohlen, nach einer Sensibilisierung gegen bestimmte Nahrungsmittel (insbesondere bei Kindern) und Inhalationsallergene zu suchen, auch wenn in der Anamnese kein Hinweis auf diese Faktoren zu finden ist (33). Das empfohlene Untersuchungspanel für Lebensmittelallergien bei Kindern besteht aus Kuhmilch, Hühnereier, Sojabohnen, Weizen, Erdnüssen, Haselnüssen und Fisch (29). Wie oben bereits beschrieben sind etwa 80% der Patient*innen durch IgE gegen gängige Nahrungsmittel oder Inhalationsallergene wie Pollen, Tierhaare, Hausstaubmilben oder Schimmelpilze sensibilisiert. Auch Kinder, bei denen in den ersten Lebensjahren die seltenere nicht-allergische oder intrinsische Form der AD diagnostiziert wird, können später einen erhöhten IgE-Antikörper-Status entwickeln (34). Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass eine Sensibilisierung allein keine Allergenvermeidung oder den Beginn einer Therapie rechtfertigt; eine Eliminationsdiät ist nur bei einer klinisch relevanten Nahrungsmittelallergie vom Soforttyp oder bei Feststellung einer Reaktion vom verzögerten Typ angezeigt (33, 35). Außerdem bergen Diätbeschränkungen bei Kindern das Risiko einer schweren Unterernährung und einer verzögerten Entwicklung (29).

1.7.3 Objektivierung des Schweregrades

Für den klinischen Alltag ist es in der Regel ausreichend bezüglich des Schweregrades der AD zwischen leicht, mittelschwer und schwer zu unterscheiden. Zur objektiven Beurteilung des Schweregrades der vorliegenden AD gibt es mehrere Scoring-Systeme. In Studien werden am häufigsten der Investigator's Global Assessment (IGA)-Score, der in den USA populäre EASI (Eczema Area and Severity Index)-Score und der in Europa bevorzugte SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)-Score verwendet (24).

- **IGA-Score:** Der IGA-Score ist ein einfach anwendbarer 6 Punkte-Score (Differenzierung von 0-5) zur Beurteilung von Erythemen, Schuppung und Induration. Ein Wert von 0 bedeutet normale Haut oder keine Zeichen einer Entzündung. Ein Wert von 5 bedeutet sehr schwer ausgeprägte Krankheit mit intensivem Erythem, schwer ausgeprägte Knötchenbildung mit nässenden Stellen und Krustenbildung (36).
- **SCORAD-Score:** Dieser Score ist ein Instrument zur Beurteilung der Intensität der Hautveränderungen, deren flächenhaftes Ausmaß und der subjektiven Parameter (Schlaflosigkeit und Juckempfinden). Die Fläche und die subjektiven Beschwerden bekommen eine Gewichtung von jeweils 20%, während der Intensität die übrigen 60% zugerechnet werden (37).

Sechs Kriterien wird jeweils eine Intensität von 0 bis 3 Punkten zugeordnet. (0 = nicht vorhanden, 1 = mild, 2 = moderat, 3 = schwer). Die Kriterien sind Erythem, Exkoration, Ödem/Pappelbildung, Lichenifikation, Nässen- und Krustenbildung und Trockenheit. Die Intensitäten der jeweiligen Kriterien werden zur Gesamtintensität zusammengezählt. Der Anteil der betroffenen Hautfläche in % wird anhand der Neuner-Regel nach Wallace berechnet (38, 39). Die subjektive Einschätzung der Juckempfindung und des Schlafverlusts werden anhand einer visuellen Analogskala (0–10 Punkte) in den Score einbezogen (38). Es ergibt sich eine mögliche SCORAD Punktezah von 0 bis 103. Bei einem Score unter 25 wird das atopische Ekzem als leicht, zwischen 25 und 60 Punkten als mittelschwer und ab einem Score von 61 oder mehr als schwer bewertet (37).

- **EASI-Score:** Der EASI-Score bewertet die Krankheitsaktivität durch Erfassen der Schwere des Ekzems und dessen Ausbreitung (altersgewichtet). Es werden vier Symptome (Erythem, Infiltration, Exkoration, Lichenifikation) in vier Körperregionen (Kopf, Rumpf, Arme, Beine) bewertet. Für die Beurteilung des Ausprägungsgrades werden die Hautläsionen auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet (0 = keine, 1 = gering, 2 = mittel, 3 = stark). Der EASI-Score kann Werte zwischen 0 und 72 annehmen, wobei die Schwere der Erkrankung mit einem höheren Wert einhergeht. Bei einem Score unter 5 wird das atopische Ekzem als leicht bewertet, zwischen 6 und 22 Punkten als mittelschwer und ab einem Score von 23 als schwer (40, 41).

Ergänzend werden in klinischen Studien das Juckempfinden und die Schlaflosigkeit eigenständig erfasst. Diese Symptome werden durch Markierung einer „Visuellen Analogskala“ (VAS) oder durch Patient*innenangaben auf einer „Numerischen Rating-Skala“ (NRS) erfasst. Hierzu wird der/die Patient*in gebeten, seine/ihre Symptome auf einer Skala von 0-10 einzuordnen. „10“ steht für stärkste vorstellbare Symptome, „0“ für keine Symptome (42).

1.8 Therapie der AD

Die Therapie der AD benötigt eine Vielzahl von Maßnahmen, die von Patient*in zu Patient*in angepasst werden müssen. Das Ziel der Therapie ist das Abheilen der Hauterkrankungserscheinungen, Rezidive zu verhindern und die Lebensqualität der Patient*innen zu verbessern. Zur Therapie gehören effiziente, nebenwirkungsarme, medikamentöse Therapien, nichtmedikamentöse Therapieverfahren, die Reduktion und Vermeidung individueller Provokationsfaktoren in Kombination mit einer strukturierten Schulung der Patient*innen.

Es stehen für die Behandlung der AD eine Vielzahl von Arzneimitteln und Therapieverfahren zur Verfügung. Die Therapie besteht immer aus einer Reduktion von Triggerfaktoren (Auslösefaktoren) und einer konsequenten topischen Basistherapie (43).

Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und andere deutschsprachigen Fachgesellschaften empfehlen in der S2K-Leitlinie einen Stufenplan für die Therapie der AD. Für jede Stufe, die mit größerer Krankheitsaktivität einhergeht, werden zusätzliche therapeutische Optionen empfohlen. Der Stufenplan muss je nach Alter, Verlauf, Lokalisation und Leidensdruck der Patient*innen angepasst werden (1).

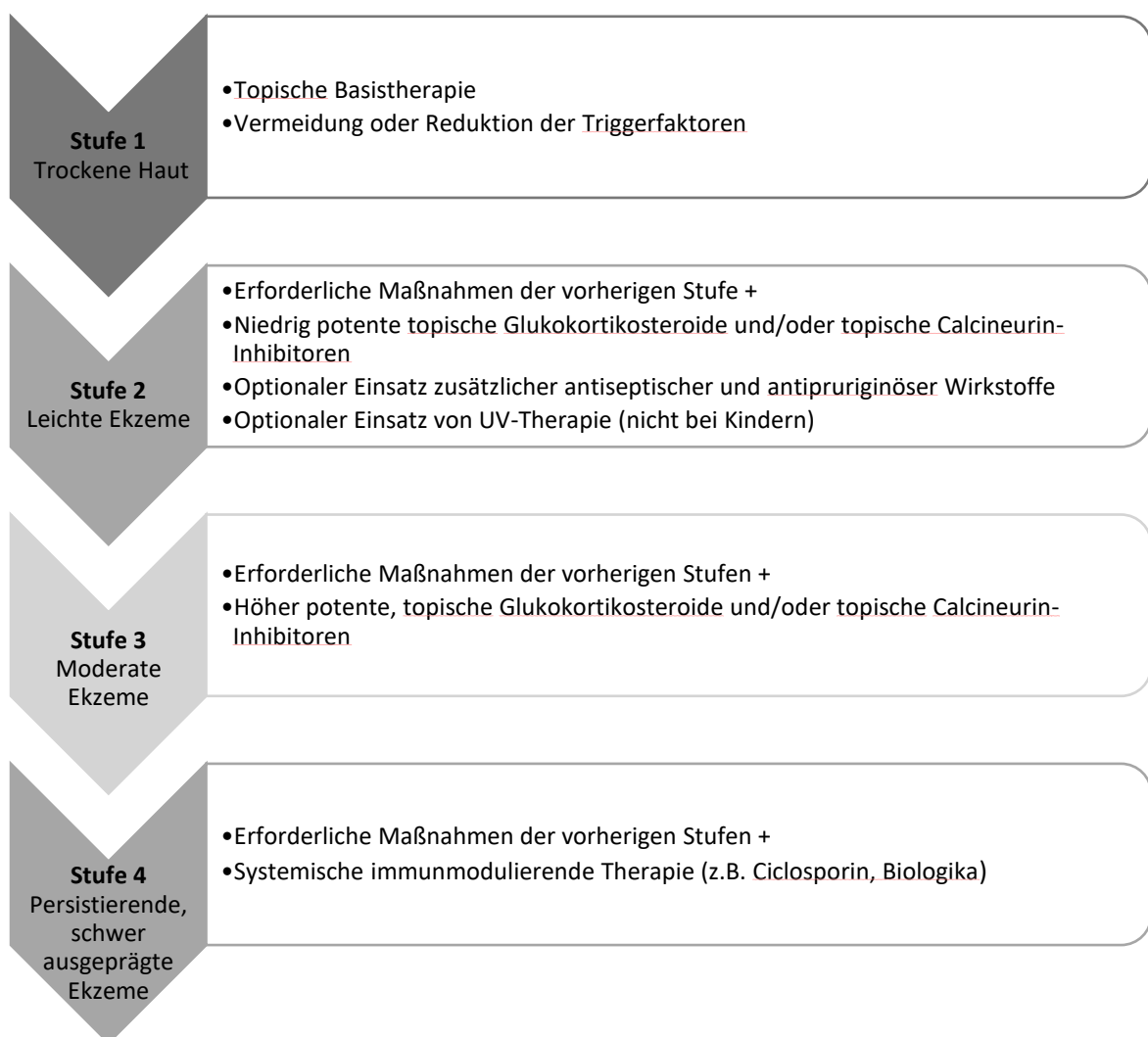


Abbildung 1: Stufentherapie der atopischen Dermatitis (modifiziert nach S2k Leitlinie „Neurodermitis“) (1)

1.8.1 Topische Therapie

1.8.1.1 Basistherapie

Die Basistherapie ist die Grundlage jeder Therapie und in allen Stufen der Erkrankung indiziert, selbst wenn keine sichtbare Hautveränderung stattfindet. Die genaue Basistherapie kann sich hierbei je nach Krankheitsverlauf und Hauttyp unterscheiden und muss bei Bedarf individuell angepasst werden (44).

Die Basistherapie besteht einerseits aus der Reduktion der Exposition von zuvor identifizierten Provokationsfaktoren (z.B. allergieauslösende Stoffe; Tabelle 1) und einer regelmäßigen Pflege der Haut. Oberstes Ziel der Basistherapie ist es die Haut zu stärken, indem man ihre Barrierefunktion wiederaufbaut. Praktisch bedeutet dies, dass man versucht, die Trockenheit der Haut und ihre Folgen wie Juckempfinden, Hautirritationen und Entzündungen zu vermindern (45). Eine konsequente Basistherapie reduziert die Häufigkeit und Schwere von Krankheitsschüben und geht in der Folge mit einer Abnahme des Bedarfs an pharmakologisch stärker wirksamen Therapeutika einher (46).

Grundlage jeder Basistherapie ist die regelmäßige, äußerliche Zufuhr von Lipiden an den betroffenen Hautstellen. Wie mehrere Studien nachweisen konnten, ist die Lipidzusammensetzung in der Haut von Neurodermitiker*innen gestört. Durch topische Applikation von Salben und Cremes und die damit in Verbindung stehende Zufuhr von Lipiden („Rückfetten“) führt zu einer Linderung der Trockenheit der Haut (47).

Der Einsatz der Basistherapeutika sollte regelmäßig, bei Bedarf auch mehrmals täglich, durchgeführt und in die tägliche Hautpflege eingebunden werden. Dadurch können die durch das Duschen oder Baden verlorenen Lipide ersetzt und die Hautbarriere wieder gestärkt werden. Die regelmäßige Pflege der betroffenen Hautareale ist von großer Bedeutung, um die Haut von Mikroorganismen, Hautresten u.a. Unreinheiten freizuhalten, die wiederum zu Infektionen und einer Überreaktion der Haut führen könnten. Bei der täglichen Hauthygiene sind jedoch einige Punkte zu beachten, um die Haut nicht zusätzlich unnötigerweise zu irritieren (1, 43).

(1) Grundsätzlich sollte für die Körperpflege klares, nicht zu heißes Wasser (ca. 35°C) verwendet werden. Dies hat eine kühlende und in der Folge leicht entzündungslindernde Wirkung. Auch die Verwendung eines nicht zu kalkhaltigen Wassers ist ratsam, nachdem eine Studie einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Neurodermitis und einem erhöhtem Kalkgehalt nachweisen konnte (45).

(2) Eine besonders große Bedeutung hat die Auswahl des Reinigungsmittels. Speziell für Neurodermitiker*innen hergestellte Reinigungsmittel sind zwar im Handel erhältlich aber in den meisten Fällen nicht zwingend notwendig. Wichtig ist, dass die Haut nicht unnötig irritiert wird. Deshalb sind vor allem pH-neutrale Reinigungsmittel ohne Parfumszusätze und jene, die frei von anderen möglicherweise irritierenden Stoffen sind, zu bevorzugen. Besonders empfehlenswert sind Reinigungsmittel, wie z.B. Dusch- und Badeöle, die einen hohen Fettgehalt aufweisen, dementsprechend rückfettend wirken und so dem austrocknenden Effekt des Wassers entgegenwirken. Durch die Zugabe von Salzen ins Badewasser, lässt sich ebenfalls ein positiver Effekt erzielen, da hierdurch die Haut aufgeweicht und in der Folge topisch aufgetragene, therapeutische Substanzen leichter aufgenommen werden (14).

(3) Nach der Reinigung sind noch das richtige Abtrocknen und das Auftragen der Basistherapeutika, zu beachten. Ein Abtrocknen sollte unbedingt tupfend und nicht „ruppelnd“ erfolgen, um die Haut nicht zu reizen. Aufgetragen wird unmittelbar danach, um so die Feuchtigkeit in der Haut zurückzuhalten (45, 48).

Andere Maßnahmen ergänzen die Basistherapie (siehe Stufenplan; Abbildung 1). Ein akuter Schub kann beispielsweise eine vorübergehende, topische Behandlung mit antientzündlichen Therapeutika, in erster Linie Glukokortikosteroiden, und/oder juckreizstillenden Mitteln notwendig machen (43).

1.8.1.1.1 Auswahl an Externa

Die Anzahl der zur Verfügung stehenden Externa, die als Therapeutika auf die Haut aufgetragen werden können, ist zahlreich und unterscheiden sich in ihrer Konsistenz (Fest, Fett, Flüssig). Je nach ihrem überwiegenden Anteil redet man entweder von einer Wasser-in-Öl- (W/O) oder Öl-in-Wasser- (O/W) Emulsion (44, 45).

Die Lipide verhindern dabei durch das Bilden einer Filmschicht ein Austreten der Feuchtigkeit und somit ein Austrocknen. Das kann jedoch z.B. bei einigen schweren Entzündungen negativ sein, da hierdurch auch der physiologischerweise durch die Hautbarriere erfolgende Austausch eingeschränkt wird (49).

Lipide benötigen auch einige Zeit, um von der Haut völlig aufgenommen zu werden („Einziehen“). Gerade die längere Einwirkungszeit wurde im Rahmen von, auch persönlich geführten, Patient*innengesprächen immer wieder als äußerst unangenehm beschrieben, da dies die Haut klebrig machen und „decken“ würde und dies in weiterer Folge als zusätzliche Belastung und Reiz empfunden wird (48).

Diese negativen Effekte, werden durch einen erhöhten Wasseranteil abgeschwächt, da Wasser nicht deckt, keinen Film bildet und schnell einzieht. Allerdings führt eine Erhöhung des Wasseranteils durch Erhöhung der Verdunstungsrate zu einem verstärkten Austrocknen der Haut. Ebenfalls zu beachten ist, dass mehr Wasser eine größere Menge an Emulgatoren, d.h. an Stoffen, die eine Verbindung zwischen Fett und Wasser herstellen, benötigt. Dies ist deshalb wichtig, weil Emulgatoren oft hochkomplexe Gebilde sind, von denen manche gegebenenfalls Kontaktallergien hervorrufen können, was unerwünscht für die ohnehin schon sensible Haut eines Neurodermitikers ist (45).

Die Wirksamkeit der verwendeten Externa kann durch Zusätze gesteigert werden. Das Zufügen von Harnstoff kann beispielsweise die Bindefähigkeit des Wassers verbessern und hat gleichzeitig eine leicht entzündungshemmende Wirkung, sodass dadurch auch der Einsatz von Glukokortikosteroide reduziert werden kann (50). Zu beachten ist dabei, dass Harnstoff auf bereits verletzter Haut und bei

Kindern bis zum 5. Lebensjahr selbst bei niedrigen Konzentrationen (5%) ein unangenehm brennendes Gefühl hervorruft (51).

1.8.1.2 Topische Glukokortikosteroide

Seit über 50 Jahren stehen topische Glukokortikosteroide (topical glucocorticosteroids; TCS) für die Behandlung akuter, sub-akuter und chronischer, ekzematöser Areale zur Verfügung. TCS spielen bei der Therapie der AD trotz zunehmender Skepsis gegenüber Glukokortikoiden eine Hauptrolle. Zahlreiche Substanzen sind in unterschiedlichen Wirkstärken erhältlich, die in Europa in vier Kategorien eingeteilt werden (Tabelle 5) (52).

Verschiedene Faktoren können die Wirksamkeit von TCS erhöhen. Dazu gehören die sogenannten Okklusivverbände, welche die Hydratation der Haut fördern und die perkutane Absorption des Wirkstoffs und in weitere Folge die Wirksamkeit erheblich steigern. Diese okklusiven Eigenschaften werden in erster Linie in Salbenpräparate erzielt, weshalb diese im Allgemeinen wirksamer als Cremes und Lotionen sind.

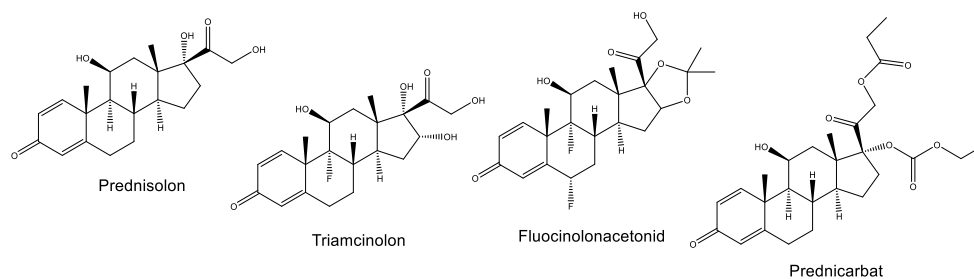


Abbildung 2: Ausgewählte Strukturen von Glukokortikosteroiden der 4 Generationen für die äußerliche Anwendung. Prednisolon (1. Generation), Triamcinolon (2. Generation), Fluciclonolacetimid (3. Generation), Prednicarbat (4. Generation).

Die topisch angewandten Glukokortikosteroide können in sogenannte Generationen nach ihrem Entwicklungszeitpunkt eingeteilt werden. Durch Modifizierung der chemischen Grundstruktur konnte die Wirkstärke der Wirkstoffe deutlich erhöht werden. Dies hatte jedoch zur Konsequenz, dass die Modifizierung ebenfalls zu einer Verstärkung unerwünschter Nebenwirkungen geführt hat. In der Weiterentwicklung der TCS wurde in der Folge das Verhältnis von erwünschten Effekten zu unerwünschten Wirkungen optimiert (53).

Tabelle 5: Klassifikation von topischen Glukokortikosteroiden nach ihrer Wirkstärke (nach Niedner) (54).

Klasse	Wirkstoff	Konz. [%]	Formulierung	Handelsname
I	Hydrocortison	0,333	S	Sanatison Mono 1/3%
		1,000	S, C	Ficortril Salbe 1%; Cutisol
	Hydrocortisonacetat	0,050	S	Velopurol
		1,000	S, S	HC Salbe Mago KG; Sagittagcortin
	Prednisolon	0,250	C	Prednisoloncreme LAW
		0,400	E(O/W)	Linola H; Linola H fett
	Hydrocortison	2,000	Spray	Ficortril Spray
2,500		S	Ficortril Salbe 2,5%	
Triamcinolonacetonid	0,0018	Spray	Volonimat Spray	
	0,0066	Spray	Artrin-Spray	
Dexamethason	0,030	S, C	Anemul mono	
	0,050	C, S	Dexamethasoncreme/-salbe LAW	
II	Hydrocortisonaceponat	0,100	S, C, FS	Retef
	Hydrocortisonbutyrat	0,100	S, C, L	Alfason
	Hydrocortisonbuteprat	0,100	S, C	Pandel
	Prednicarbat	0,250	S, FS, C, L	Dermatop
	Fluoprednidenacetat	0,050	S	Decoderm
	Triamcinolonacetonid	0,025	C, S; C, S	Extracort; Volonimat N
	Dexamethason	0,080	C	Dexamethason Wolff
	Betamethasonvalerat	0,050	L; S	Betnesol V crinalite; Betnesol V mite
	Fluocinolonacetonid	0,010	C	Jellin Gamma
III	Desoximethason	0,250	S, FS, Lo	Topisolon
	Halomethason	0,050	S, C	Sicorten
	Betamethasonvalerat	0,100	S, C; C	Cordes Beta; Betamethason Wolff
	Fluocinolonacetonid	0,025	S, C, L, Lo	Jellin
	Fluorcinonid	0,050	S, FS, L	Topsym
	Diflucortolonvalerat	0,100	S, FS, C	Nerisona
IV	Diflucortolonvalerat	0,300	FS; FS	Nerisona forte; Temetex forte
	Clobetasolpropionat	0,050	L; S, C	Dermoxinale; Dermoxin

Klasse I = schwach wirksam, Klasse II = mittelstark wirksam, Klasse III = stark wirksam, Klasse IV = sehr stark wirksam; C, Creme; E, Emulsion; FS, Fettsalbe; L, Lösung; Lo, Lotion; S, Salbe.

Perkutane Absorption:

Die perkutane Absorption hängt von verschiedenen Faktoren ab (55):

- ▶ Art des Kortikosteroids
- ▶ Anatomische Region
- ▶ Vehikel
- ▶ Häufigkeit und Dauer der Behandlung
- ▶ Integrität der Hautbarriere
- ▶ Vorhandensein einer Entzündung
- ▶ Verwendung von Okklusivverbänden

Anwendung:

Nach wie vor sind äußerlich angewandte Glukokortikoide mit ihrer antientzündlichen Wirkung die bei AD am häufigsten verwendete topische Therapie. Um einen optimalen Therapieerfolg zu erzielen muss eine dem Stadium der Erkrankung, Alter und der Lokalisation angepasste Galenik und Wirkstärke gewählt werden (56). TCS sind in einer Vielzahl von Trägern und Formulierungen erhältlich, die je nach Lokalisation, Alter und Schwere der Erkrankung unterschiedlich wirken. Wird die falsche Formulierung verwendet, kann sich der Therapieeffekt verzögern oder sogar zu einer Verschlechterung des Befundes kommen (57).

Die von der DDG herausgegebene S2K-Leitlinie empfiehlt den Einsatz von TCS unter Berücksichtigung des Nutzen- und Nebenwirkungsprofils. Glukokortikoide bilden im *Stratum corneum* ein Reservoir, aus dem sie stetig freigesetzt werden. Daher werden TCS meist nur einmal pro Tag eingesetzt und auch die Compliance wird dadurch verbessert (58). Eine Therapie mit TCS wird bis zur Abheilung der einzelnen Ekzeme und/oder bis zum Abklingen des Juckempfindens empfohlen (1, 43).

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsbild. Um Nebenwirkungen zu vermeiden, sollten Glukokortikoide zeitlich begrenzt eingesetzt werden. Das gilt insbesondere für TCS der Klasse III und IV (Tabelle 5). Der Einsatz von TCS der Klasse III und IV im Gesicht, Intertrigines und im Genitalbereich sollte zumindest auf nur wenige Tage begrenzt oder überhaupt vermieden werden, da der Wirkstoff an diesen Stellen stärker resorbiert wird (56). Die transkutane Resorption von Hydrocortison im Bereich der Kopfhaut ist um den Faktor 3,5 gegenüber der Unterarmregion gesteigert (59, 60).

Für chronische Krankheitsverläufe wird eine Intervalltherapie mit TCS über die Phase der Abheilung hinaus empfohlen. Dabei schließt sich nach 1- bis 5-tägigen Therapiestößen mit TCS ein 1- bis 2-tägiges Intervall mit Basistherapie an. Dieser Therapieansatz über 3-4 Monate kann möglicherweise das Risiko von Rezidiven senken (1, 56). Diese Patient*innen müssen regelmäßig auf das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen kontrolliert werden (58).

In Anschluss an die Akuttherapie kann auch eine proaktive Therapie mit TCS folgen. Sie ist definiert als langfristige, niedrig dosierte, vorbeugende, entzündungshemmende Behandlung von häufig zu Rezidiven neigenden Hautarealen. Die Patient*innen werden je nach Krankheitsbild zweimal wöchentlich auch bei weitgehender Beschwerdefreiheit topisch behandelt, erneut mit dem Ziel Rezidive zu verhindern (61, 62). Auf keinen Fall sollte man die Therapie abrupt abbrechen, da es zu einem Wiederaufflammen der Hauterkrankung kommen kann (Rebound Phänomen) (58).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse (adverse effects, AEs) steigt, wenn man stark wirksame TCS großflächig und über eine lange Zeit anwendet. Selten kommt es zu systemischen Nebenwirkungen, jedoch werden diese Begleiterscheinungen gefürchtet und tragen zur sogenannten „Kortikophobie“ bei (63). Die häufigsten unerwünschten Wirkungen bei der Therapie mit TCS sind in Tabelle 6 aufgelistet.

Tabelle 6: Auflistung von Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit der topischen Behandlung mit TCS auftreten können.

Allgemeine Nebenwirkungen	Referenz
Atrophie und Teleangiektasien	(64)
Periorale Dermatitis oder steroidinduzierte Rosazea	(63)
Striae distensae	(57, 65)
Kontaktallergie gegen Glukokortikosteroide	(66)
Steroidakne	(57)
Systemische Nebenwirkungen	Referenz
Suppression der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse	(67)
Cushing-Syndrom	(68)
Hyperglykämie	(69)
Glaukom	(70)

1.8.3 Topische Calcineurin-Inhibitoren

Topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI) sind seit dem Jahr 2000 für die anti-entzündliche Lokalthherapie der AD ab zwei Jahren zugelassen, wirken immunsuppressiv, entzündungshemmend und bieten eine alternative Behandlungsmöglichkeit zu TCS. TCI wie Pimecrolimus und Tacrolimus sind nur für die Therapie der AD zugelassen, jedoch auch bei der Behandlung anderer Dermatosen wie dem seborrhoischen Ekzem, dem disseminierten Granuloma anulare, Lichen planus, Pyoderma gangraenosum, Lupus erythematodes tumidus, REM-Syndrom, vernarbendem Pemphigoid und Steroid-rosazea gut wirksam (Off-Label-Use) (71–73).

Tacrolimus wird zur Therapie der mittelschweren bis schweren AD eingesetzt, wenn ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Glukokortikoiden besteht. Die Wirkstärke von Tacrolimus ist vergleichbar mit TCS der Klasse III und IV. Pimecrolimus wurde für die leichte bis mittelschwere AD zugelassen und die Wirkstärke ist vergleichbar mit TCS der Klasse I und II (74).

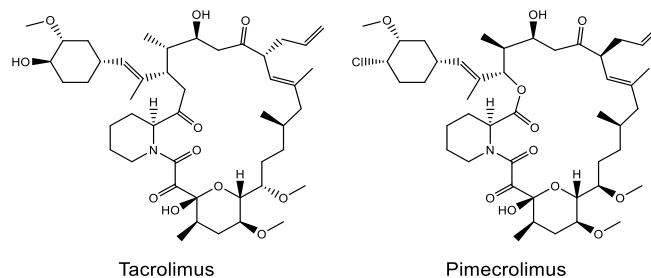


Abbildung 3: Strukturen der topischen Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus.

Anwendung und Dosierung:

Die einzige zugelassene Indikation für die Anwendung von TCI ist die AD. TCI, vor allem Tacrolimus, kommen zum Einsatz, wenn die herkömmliche Basistherapie keinen gewünschten Therapieerfolg erzielt oder es bei der Therapie mit TCS zu lokalen, irreversiblen unerwünschten Wirkungen kommt. TCI können auch in „Problemarealen“ wie Gesicht, intertriginöse Hautareale und Genitalbereich als First-Line Therapie eingesetzt werden (75).

Tacrolimus ist in einer 0,1%igen und 0,03%igen Salbe (Protopic®), Pimecrolimus in Form einer 1%igen Creme (Elidel®) zur topischen Behandlung der AD erhältlich. Die Mittel werden gemäß der Fachinformation ein- bis zweimal täglich, dünn aufgetragen und bis zur Abheilung der betroffenen Hautbereiche eingesetzt. Wenn der klinische Zustand es zulässt, kann eine Dosisanpassung vorgenommen werden (76).

Auch TCI können zur Vorbeugung von Rezidiven als proaktive Therapie eingesetzt werden. Dabei werden die Mittel zweimal wöchentlich, trotz weitgehender Beschwerdefreiheit, angewendet. Die proaktive Wirkung von TCI, auch über eine größere Zeitspanne, zeigt in Studien ein günstiges Wirkungs-/Nebenwirkungs-Profil (62, 77). Die Präparate sind für Kinder ab zwei Jahren zugelassen. Tacrolimus sollte bei Kindern und Jugendlichen bis zum 17. Lebensjahr in der niedrigeren Dosierung (0,03%) angewendet werden (78).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

TCI sind in der Regel gut verträglich und weisen die bekannten Kortisonnebenwirkungen nicht auf. Die häufigste Nebenwirkung tritt direkt an der Applikationsstelle auf und äußert sich mit Brennen oder einem Wärmegefühl. Diese Nebenwirkung tritt aber meist nur während der ersten Tage der Therapie auf und kann sich unter Alkoholkonsum deutlich verstärken (79).

Es ergibt sich kein erhöhtes Risiko für bakterielle Hautinfektionen, jedoch scheint das Risiko gegenüber viralen Infektionen leicht erhöht zu sein (80). Die Therapie mit TCI zeigt keinen reduzierenden Effekt auf die Antikörperbildung bei Kindern nach Impfungen (Diphtherie, Tetanus, Masern, Röteln, Pneumokokken) (81). Bei der Beurteilung klinischer Studien mit Patient*innen die mit TCI behandelt wurden, zeigten sich keine erhöhten Inzidenzen von Malignomen (82, 83). Es wird aber empfohlen, eine übermäßige UV-Exposition während der Behandlung mit TCI zu vermeiden (74). Auch die Kombination von TCI mit einer Phototherapie sollte vermieden werden (1).

1.8.4 Topische antipruriginöse und antientzündliche Therapeutika

Das Empfinden „Jucken“ ist seiner Definition nach, eine Missempfindung betroffener Hautareale, die das Bedürfnis sich zu Kratzen auslöst, in schwerwiegenden Fällen sogar zum Kratzen zwingt. Pruritus ist nicht nur eines der am häufigsten auftretenden Symptome im Zusammenhang mit allergischen Hauterkrankungen, sondern maßgeblich an der Verminderung der Lebensqualität der Betroffenen beteiligt. Durch den quälenden Charakter des Juckempfindens führt diese Symptomatik zum Aufkratzen der Läsion und dadurch zur weiteren Verletzung der Hautbarriere. Dies ist als „Juck-Kratz Zyklus“ bekannt (16).

Die genaue Pathogenese des Juckens und damit die Mechanismen des auslösenden Juckreizes sind bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Derzeit konnten mehrere zentrale und periphere Mediatoren erkannt werden, die möglicherweise eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des atopischen Ekzem-Juckens spielen. Ein Mechanismus, der stark mit dem Auftreten des Pruritus assoziiert werden konnte, betrifft eine erhöhte Protease-Aktivität, die wiederum den Protease-aktivierten Rezeptor 2 (PAR₂) aktiviert. Die erhöhte Regulierung des PAR₂ in epidermalen Nerven, Keratinozyten und im Endothel gemeinsam mit einem erhöhten Spiegel an PAR₂-Agonisten (z.B. Trypsin aus Mastzellen) stehen im engen Zusammenhang mit dem Juckempfinden (84). Weiters konnten neuronale Mediatoren wie Opiode, Proteasen, Substanz P, Nervenwachstumsfaktor (NGF), Neurotrophin 4, Endocannabinoide und Acetylcholin, die von Keratinozyten ausgeschüttet werden, als mögliche juckenauslösende Faktoren identifiziert werden (16). Ein weiterer neurologischer Mechanismus beinhaltet das Zusammenwirken von Histamin, einem der stärksten Mediatoren allergischer Entzündungen, dem Histamin-4-Rezeptor, sowie IL-31 (85). Damit gibt es verschiedenste topische und systemische Ansatz- und Angriffspunkte für die medikamentöse Behandlung von Pruritus bei AD.

1.8.4.1 Glukokortikosteroide und Calcineurin-Inhibitoren

Bei der topischen antipruriginösen Behandlung von AD sind vor allem Glukokortikosteroide und Calcineurin-Inhibitoren zu nennen. TCS weisen in erster Linie antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkungen durch die Hemmung der

Expression und Freisetzung von Entzündungsmediatoren auf, anstatt direkt juckreizlindernd zu wirken (86). Dennoch konnte die Anwendung von TCS in einer Meta-Analyse von 6 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) eine Linderung des Juckempfindens um 34% erzielen (87). TCI, vor allem die Wirkstoffe 16-Pimecrolimus und Tacrolimus in unterschiedlichen Konzentrationen, reichend von 1%-0,01% in Salben, führen zu einer signifikanten Linderung des Juckempfindens nach nur einem Tag der Anwendung bei Erwachsenen und Kindern (16, 87). Pimecrolimus erreicht seine antipruriginöse Wirkung durch Interaktion mit dem TRPV1 Rezeptor (Hitze- und Protonenrezeptor; Vanilloide als Agonisten: Capsaicin), was die Re-Akkumulation und Synthese von Substanz P blockiert (88).

1.8.4.2 Lokalanästhetika

Obwohl eine Linderung der Juckempfindung durch die topische Anwendung von Antihistaminika, dem Cannabinoid Rezeptor Agonisten *N*-palmitoylethanolamine, dem Vanilloid Capsaicin, oder bestimmter Lokalanästhetika beobachtet werden konnte, sind die hier aufgezählten Wirkstoffe in Europa nicht zur Therapie von AD zugelassen bzw. konnte im SCORAD Index kein Beweis für die juckreizstillende Wirkung festgestellt werden. Keine signifikante Linderung des Juckempfindens konnte bei der Anwendung von Nalmefen, einem μ -Opioid Rezeptor Antagonisten, festgestellt werden (89).

1.8.4.3 Polidocanol

Neben den TCS und TCI ist die Anwendung von Polidocanol, einem Polymer aus Dodecanol und Ethylendioxid, als Lokalanästhetikum, sowie zur Linderung von Jucken ein potenzieller Kandidat. Die effiziente Penetration von entzündlich veränderten Hautarealen durch Polidocanol ermöglicht es dem Wirkstoff, zu sensorischen Nerven schnell vorzudringen und dort den juckreizstillenden Effekt hervorzurufen (90). Vor allem bei starker Trockenheit wird eine Kombination von Polidocanol mit 3-5% Harnstoff empfohlen. Diese Kombination konnte in mehreren Studien eine deutliche Linderung der Juckempfindung und einer signifikanten Verbesserung des Hautzustandes erzielen (90, 91).

Derzeit kann aufgrund des Fehlens von kontrollierten Studien zu Polidocanol keine Therapieempfehlung ausgesprochen werden, jedoch ist zu beobachten, dass es bei der Anwendung von Polidocanol nur selten zu Kontaktallergien kommt und weiters sind keine unerwünschten, systemischen Nebenwirkungen in der Literatur beschrieben (92).

1.8.4.4 Andere antientzündliche Externa

Gerbstoffe / Schieferöle / ätherische Öle / Zink

Neben den spezifizierten Wirkstoffen gibt es noch andere, entzündungslindernde topische Behandlungsmöglichkeiten. Diese beinhalten die Anwendung von Gerbstoffen, Schiefer- und ätherischen Ölen, sowie die Applikation von Zink.

Gerbstoffe enthalten viele phenolische Gruppen, die durch Modifizierung von, in erster Linie basischen, Aminosäuren in Oberflächlichenproteinen und Polypeptiden eine adstringierende Wirkung zeigen (92). Man unterscheidet zwischen natürlichen (auf der Basis von Eichenrinde) und synthetischen (basierend auf Gallussäure) Gerbstoffen, die ein Austrocknen der Haut verhindern und eine anti-inflammatorische Wirkung aufweisen (93).

Schieferöle, bestehend aus ca. 120 verschiedenen Stoffen der Gruppe der Bituminosulfonate, konnten in der Vergangenheit im Bereich der „Erfahrungsmedizin“ als Badezusätze oder in Salben eine entzündungslindernde Wirkung erzielen (92).

Ätherische Öle, insbesondere Menthol, zeigen eine antipruriginöse Wirkung. Diese wird durch die Interaktion von beispielsweise Menthol mit den Kälterezeptoren von Nervenfasern verursacht. Jedoch ist Menthol nur in Form von alkoholischen Lösungen anwendbar, die wiederum eine stark austrocknende Wirkung aufweisen, wodurch die Applikation von ätherischen Ölen sich auf akute Juckempfindungen wie z.B. nach einem Insektenstich beschränken (52).

Zink weist eine adstringierende, entzündungslindernde und kühlende Wirkung auf und wird deshalb zur Therapie von inflammatorischen Läsionen eingesetzt. Jedoch gibt es derzeit keine kontrollierten Studien über die Wirksamkeit der Anwendung von zinkhaltigen Externa bei AD (92).

1.9 Systemische Therapie

Der Großteil der Patient*innen mit AD spricht auf eine individualisierte Lokalthherapie und gegebenenfalls antimikrobielle bzw. antipruriginöse Therapie gut an. Bei sehr schweren Fällen von AD kommen systemische Therapien zum Einsatz. Sämtliche Systemtherapien werden mit einer geeigneten Lokalthherapie kombiniert. Das International Eczema Council hat sechs Voraussetzungen für die Entscheidung zur Systemtherapie genannt (Tabelle 7) (94).

Tabelle 7: Entscheidungskriterien für eine Systemtherapie für Patient*innen mit AD nach dem Internationalen Eczema Council (94).

Entscheidungskriterien für eine Systemtherapie
Ausschluss von Differentialdiagnosen
Vermeidung von Trigger-Faktoren
Optimierung der topischen Therapie
Behandlung von ko-existierenden Infektionen
Sicherstellung einer angemessenen Patient*innenschulung
Berücksichtigung der Lebensqualität und von Optionen der Lichttherapie

Über viele Jahre hat sich bei der systemischen Therapie der AD nur wenig weiterentwickelt. Das zunehmende Verständnis über die Pathogenese der AD und deren molekulare Grundlagen führte zur Entwicklung von neuen Behandlungsmöglichkeiten, die gezielt in die Entzündungsreaktion und deren zugrunde liegenden Mechanismen eingreifen und die an der Pathogenese beteiligten Zytokine, Chemokine oder deren Rezeptoren ausschalten (Tabelle 8). Dazu zählen vor allem Biopharmazeutika, sogenannte Biologika. Biologika werden in der Dermatologie seit mehr als 10 Jahren bei verschiedenen entzündlichen Hautkrankheiten, insbesondere bei Psoriasis eingesetzt. Das erste zur Behandlung der moderaten bis schweren AD zugelassene Biologikum Dupilumab hat schon Eingang in verschiedene Leitlinien gefunden. Noch nicht in der deutschen S2k-Leitlinie berücksichtigt, aber für die Therapie der AD zugelassen, sind das Biologikum Tralokinumab (95) sowie die JAK-Inhibitoren Baricitinib (96) und Upadacitinib (97). Mit Lebrikizumab und Nemolizumab befinden sich weitere Biologika in fortgeschrittenen Phasen der klinischen Prüfung (98, 99).

Ein Off-Label-Einsatz von Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder Methotrexat kann erwogen werden. Es ist aber vor dem Hintergrund der mittlerweile verfügbaren therapeutischen Alternativen kaum noch sinnvoll. Zu Bedenken sind bei diesen Medikamenten die relativ hohe Rate an unerwünschten Wirkungen und die Notwendigkeit von genauen Laborkontrollen (100–103).

Tabelle 8: Auflistung ausgewählter herkömmlicher und neuer Therapeutika zur systemischen Behandlung von AD.

Herkömmliche systemische Therapeutika	Neue systemische Therapeutika
Systemische Glukokortikoide *	Biologika
Ciclosporin *	Dupilumab *
Azathioprin **	Tralokinumab (IL-13-Antikörper) *
Mycophenolatmofetil **	Lebrikizumab (IL-13-Antikörper) ***
Methotrexat **	Nemolizumab (IL-31-Rezeptor A) ***
Alitretinoin **	
	Januskinase-Inhibitoren
	Baricitinib *
	Upadacitinib *

* Systemische Therapeutika mit Zulassung zur Behandlung von Neurodermitis

** Systemische Therapeutika ohne offizielle Zulassung zur Behandlung von Neurodermitis (Off-Label-Use)

*** Systemische Therapeutika in fortgeschrittenen Phasen der klinischen Prüfung

1.9.1 Systemische Glukokortikoide

Orale Glukokortikoide werden in vielen europäischen Ländern zur Behandlung der AD eingesetzt. Die bekannten Nebenwirkungen schränken aber ihren Einsatz insbesondere bei der Langzeitbehandlung ein. Es existieren keine kontrollierten Studien zur kurzfristigen oder länger andauernden Anwendung systemischer Glukokortikosteroide im Vergleich zu Placebo oder anderer Immunsuppressiva. Die große Erfahrung vieler Expert*innen aus der klinischen Anwendung deutet aber auf eine gewisse Wirksamkeit hin. Jedoch besteht nach Absetzen der Therapie ein hohes Risiko für ein Wiederauftreten der Neurodermitis (104).

Eine kurzfristige (bis zu 1 Woche) Therapie mit oralen Glukokortikosteroiden kann eine Option sein, um einen akuten Schub zu unterbrechen. Orale Glukokortikosteroide werden in einer Dosierung von $\leq 0,5\text{mg/kg}$ Prednisolon-Äquivalent eingenommen und die Therapie sollte sich auf Erwachsene beschränken (1, 105).

Nebenwirkungen sind im Rahmen einer Akuttherapie mit systemischen Glukokortikoiden nicht zu erwarten. Erst bei längerer Anwendung können unerwünschte Nebenwirkungen auftreten (106). Das Cushing Syndrom ist ein typisches Kennzeichen eines Überangebotes an Glukokortikoiden mit folgenden Symptomen und möglichen Auswirkungen:

- Vollmondgesicht mit Plethora (106)
- Störungen des Fettstoffwechsels (Stammfettsucht, Büffelnacken) (106)
- Entstehung von Steroid-Diabetes (107)
- Hypertonie und Ödeme (106)
- Hautveränderungen (Atrophie, Striae distensae, Purpura, Striae rubrae, Hämatome, Akne, Hirsutismus) (108)
- Muskelschwund und Muskelschwäche (106)
- Mangel an Kalzium und damit Entstehung von Osteoporose (109)
- Depressive Verstimmung (110)
- Glaukom (111)
- Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen (112)

1.9.2 Ciclosporin

Seit 1997 ist Ciclosporin (CSA) ein für die Behandlung der Neurodermitis zugelassener Wirkstoff und gehört wie Tacrolimus und Pimecrolimus zur Gruppe der Immunmodulatoren. CSA hat potente immunsuppressive Eigenschaften, die auf die Fähigkeit zur Hemmung der Transkription von Zytokin-Genen in aktivierten T-Zellen zurückzuführen ist (113). CSA bindet in der Zelle an Cyclophilin und inhibiert in weiterer Folge die Proteinphosphatase Calcineurin (56).

Bis zur Jahrtausendwende wurde der Großteil der klinischen Studien zur Anwendung von CSA bei AD durchgeführt. In acht randomisierten, kontrollierten Studien zeigte sich, dass CSA zweifellos im Vergleich zu Placebo wirksam ist. Es zeigten sich signifikante Therapieeffekte für Parameter wie befallene Fläche, Erythem, Schlaflosigkeit und Reduktion im Steroidverbrauch. Es hat sich jedoch gezeigt, dass diese Wirkung nicht lange bestehen bleibt (64).

CSA wird mit einer Dosis von 2,5mg/kg Körpergewicht (KG) beginnend bis auf 5mg/kg KG gesteigert. Es kann auch mit einer KG-unabhängigen Dosierung von 150–300mg/d angewendet werden. Die Therapiedauer hängt vom Therapieerfolg und der Verträglichkeit ab. Eine Therapieunterbrechung wird bei gutem Ansprechen nach 4-6 Monaten empfohlen. Die maximale Behandlungsdauer von 2 Jahren soll aufgrund der Nebenwirkungen nicht überschritten werden (15, 114).

Prinzipiell ist die Therapie mit CSA relativ sicher. Für die Betreuung von Patient*innen, die CSA erhalten, ist es wichtig, dass man engmaschig Blutdruck und Nierenfunktionsparameter kontrolliert, da CSA sowohl strukturelle als auch funktionelle Schäden an den Nieren verursachen kann. Das Risiko für Nierenschäden steigt bei täglichen Dosen >5mg/kg KG, erhöhten Serumkreatininwerten und mit höherem Lebensalter (115). Unerwarteterweise zeigte sich in einer weiteren Studie, dass Infektionserkrankungen in der CSA Verumgruppe seltener aufgetreten sind als in der Kontrollgruppe. Die Infektionserkrankung Eczema herpeticatum trat unter Anwendung von CSA nicht vermehrt auf (116). Tremor, Hirsutismus und eine Gingivahyperplasie zählen zu weiteren, möglichen unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen (117). Aufgrund einer möglichen Photokarzinogenität bzw. der Immunsuppression sollten Patient*innen unter der Therapie mit CSA eine stärkere Sonnenlichtexposition meiden (15).

CSA wirkt auch bei Kindern und Jugendlichen mit AD (Off-Label-Use). Allerdings sollte die Indikation noch strenger gestellt werden (118). Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, z.B. Antibiotika, Antimykotika und Wirkstoffen, die über den Zytochrom-P450-Stoffwechsel ihre Wirkung entfalten, sind zu berücksichtigen (15).

2 MATERIAL UND METHODEN

Die Diplomarbeit ist auf Basis einer ausführlichen Literaturrecherche entstanden. Ziel dieser Arbeit ist es, die derzeitige pharmakologische Therapie der atopischen Dermatitis anhand aktueller Forschungsergebnisse und Leitlinien umfassend darzustellen. Außerdem soll die Therapieeffizienz neuartiger Biologika analysiert, interpretiert und mit der bereits klinisch etablierten konventionellen Therapie mittels Dupilumab verglichen werden.

Um dies zu erreichen, wurden in erster Linie medizinische und wissenschaftliche Suchoberflächen wie Google Scholar, PubMed, MEDLINE und ScienceDirect verwendet. Bei der Auswahl der gefundenen wissenschaftlichen Arbeiten wurde besonders Wert auf Qualität und Aktualität gelegt. Die Suche von Studien, Metaanalysen und Reviewarbeiten in PubMed wurde mittels MeSH Schlagwörtern vorgenommen, um die resultierenden Ergebnisse sinnvoll eingrenzen zu können.

Außerdem wurden für die Erstellung dieser Arbeit diverse Fach- bzw. Lehrbücher verwendet. Dabei konnte ich in der Universitätsbibliothek fündig werden. Auch das von der Bibliothek zur Verfügung gestellte Wissensportal UpToDate wurde verwendet. Zu den für die Arbeit herangezogenen Leitlinien zählten vor allem die vom „*European Dermatology Forum*“ in Zusammenarbeit mit anderen europäischen Fachorganisationen in zwei Teilen veröffentlichte europäische S2k-Leitlinie und die von der *Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* (DDG) gemeinsam mit anderen deutschsprachigen Fachgesellschaften herausgegebene S2K-Leitlinie.

Auch die Suchmaschine Google wurde zur Beschaffung von Literatur herangezogen. Dabei wurden relevante Internetquellen wie beispielsweise das *Deutsche Ärzteblatt* oder die *Pharmazeutische Zeitung* zur Informationsbeschaffung verwendet. Zu den Suchbegriffen zählten unter anderem: „topische Therapie bei atopischer Dermatitis“, „neue systemische Therapien bei atopischer Dermatitis“, „Leitlinien atopische Dermatitis“.

Um nicht den Überblick über die gesammelten Materialien und Informationen zu verlieren, wurden alle Ergebnisse, die in die Diplomarbeit einfließen, in das Literaturverwaltungsprogramm Citavi eingespeist und organisiert.

3 ERGEBNISSE – RESULTATE

3.1 Dupilumab

3.1.1 Allgemeine Aspekte

Dupilumab ist eine neue Behandlungsoption für Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer AD. 2017 wurde dieser monoklonale, vollständig humanisierte Antikörper in der EU zur Behandlung der moderaten bis schweren AD zugelassen. Dupilumab, blockiert die gemeinsame Rezeptoruntereinheit der Th2-Zytokine IL-4 und IL-13 und hemmt dadurch die Weitergabe proinflammatorischer Signale. Diese Zytokine spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der chronischen Entzündung der Haut (119). Dupilumab wird mittlerweile für die Behandlung der AD, bei Bronchialasthma und bei Nasenpolypen eingesetzt.

3.1.2 Anwendung und Dosierung

Nach einer Anfangsdosis mit zwei Injektionen à 300mg Dupilumab erfolgt die subkutane (s.c.) Injektion des Antikörpers alle zwei Wochen (Q2W) mithilfe einer Fertigspritze mit Sicherheitssystem. Dies ermöglicht es den Patient*innen sich die Spritze selbst zu verabreichen. Dupilumab sollte zur längeren Haltbarkeit im Kühlschrank bei 2-8°C gelagert werden (115, 120).

Dupilumab wird häufig bei Patient*innen angewendet, die sich noch unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, insbesondere CSA, befinden. Bei der Umstellung von CSA auf Dupilumab kann auch eine kombinierte Anwendung für 4 bis 6 Wochen erfolgen. Zur langfristigen Kombination dieser beiden Präparate gibt es derzeit noch keine ausführlichen Studien (121).

Laut der deutschen S2k-Leitlinie beträgt die zugelassene Initialdosierung im Erwachsenenalter und für Jugendliche im Alter von 12-17 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 60 kg KG 600mg sowie für Jugendliche im Alter von 12-17 Jahren < 60 kg KG 400mg, gefolgt von 300mg bzw. für Jugendliche (12-17 Jahre) < 60 kg KG 200mg als Erhaltungsdosis Q2W (115). Bei Kindern unter 12 Jahren mit schweren Verläufen von Neurodermitis ist eine Off-Label-Therapie möglich (120, 122).

3.1.3 Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit

Der Antikörper wurde im globalen klinischen LIBERTY AD-Studienprogramm, zu dem die Studien SOLO-1, SOLO-2, SOLO-CONTINUE, CHRONOS, und CAFÉ gehören, untersucht. Dupilumab wurde entweder als Monotherapie (SOLO-1, SOLO-2 und SOLO-CONTINUE (123, 124)) oder in Kombination mit TCS (CHRONOS und CAFÉ (125, 126)) angewendet.

In zwei im Jahr 2016 im *New England Journal of Medicine* publizierten parallellaufenden, zulassungsrelevanten, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien (SOLO-1 und SOLO-2) wurde die Wirksamkeit von Dupilumab als Monotherapie geprüft. *Simpson et al.* testeten den Wirkstoff in einer s.c. verabreichten Dosierung von 300mg pro Woche (QW) oder alle 2 Wochen (Q2W) gegen Placebo. Eingeschlossen wurden 671 bzw. 708 Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer AD und unzureichendem Ansprechen auf eine topische Medikation (123).

Als primärer Endpunkt wurde der Anteil der Patient*innen mit einem Score von 0 oder 1 (klares oder fast klares Hautbild) im Investigator's Global Assessment (IGA) und einer Reduktion von mindestens 2 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 16 festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Veränderungen von mindestens 75% von der Basislinie bis Woche 16 im Eczema Area and Severity Index (EASI-75), eine mittlere prozentuelle Veränderungen im SCORAD (Atopic Dermatitis Score) von Basislinie bis Woche 16 und die Verringerung des Juckempfindens gemessen mithilfe einer numerischen Skala (NRS).

Ergebnisse: In den Studien SOLO-1 und SOLO-2 erreichte ein signifikant höherer Anteil an Patient*innen, die Dupilumab erhielten, einen IGA-Wert von 0 oder 1 und den EASI-75 bis Woche 16. Bei 36-38% der Patient*innen zeigte sich eine nahezu vollständige Abheilung der Haut (IGA 0 oder 1), gegenüber 8-10%, die Placebo erhielten ($p < 0,0001$). In SOLO-1 erreichten 51% der Patient*innen mit Dupilumab QW und 52% mit Dupilumab Q2W eine mindestens 75-prozentige Verbesserung im EASI-Wert ($p < 0,0001$). In der Placebo-Gruppe erreichten 15% den EASI-75. In SOLO-2 lagen die entsprechenden Ergebnisse bei 44% und 48% in den Verumgruppen gegenüber 12% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$) (123).

Eine Reduktion des Juckempfindens von ≥ 4 Punkten im NRS war bei 36-41% der Patient*innen in den Verumgruppen zu beobachten. Dem gegenüber stehen 10-12% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$) (123).

Die Studienteilnehmer*innen, die in den Vorläufer-Studien SOLO-1 und SOLO-2 16 Wochen lang mit Dupilumab behandelt wurden und einen IGA-Wert von 0 oder 1 oder ein EASI-75-Ansprechen erreichten, wurden in einer Verlängerungsstudie von *Worm et al.* auf die Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Dupilumab-Dosierungsschemata über weitere 36 Wochen untersucht (124). Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie LIBERTY AD SOLO-CONTINUE der Phase III wurde im Jahr 2020 im *Journal of the American Medical Association* publiziert. Die Patient*innen wurden in vier Gruppen randomisiert und erhielten entweder Placebo, behielten ihr ursprüngliches Behandlungsschema bei (Dupilumab 300mg Q2W oder QW) oder erhielten 300mg Dupilumab alle 4 Wochen (Q4W) bzw. alle 8 Wochen (Q8W). Insgesamt wurden in die Studie 422 Patient*innen eingeschlossen (124).

Die ko-primären Endpunkte waren der Unterschied zwischen dem Ausgangswert (Woche 0) und Woche 36 im prozentuellen EASI-Ansprechen in Reaktion zum Ausgangswert der Vorläufer-Studie und der prozentuelle Anteil an Patient*innen mit einem EASI-75-Ansprechen in Woche 36, die bereits bei der Basislinie (Woche 0) ein positives EASI-75-Ansprechen hatten. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten zählten der prozentuelle Anteil an Patient*innen mit einem IGA von 0 oder 1 in Woche 36 innerhalb der Patient*innengruppe, die bereits bei der Basislinie einen IGA-Wert von 0 oder 1 aufwiesen und eine Verringerung des Juckempfindens von 3 oder mehr Punkten gemessen anhand einer numerischen Skala (NRS) (124).

Ergebnisse: Bei Patient*innen, die dasselbe Behandlungsschema, das sie in den Vorläuferstudien SOLO-1 und SOLO-2 erhielten, weiterführten, konnte ein vielversprechender Erhaltungseffekt des klinischen Ansprechens nachgewiesen werden, wohingegen sich die Wirksamkeit bei verlängerten Dosierungsintervallen dosisabhängig verminderte. Nach Woche 36 erreichten 71,6% der Patient*innen mit 300mg Dupilumab QW oder Q2W ($p \leq 0,0001$), 58,3% der Patient*innen mit 300mg Dupilumab Q4W ($p \leq 0,001$), 54,9% der Patient*innen mit 300mg Dupilumab Q8W ($p \leq 0,01$) und 30,4% der Placebogruppe ein EASI-75-Ansprechen (124).

Einen IGA-Wert von 0 oder 1 erreichten signifikant mehr Patient*innen, die Dupilumab QW oder Q2W (54%; $p < 0,0001$), Q4W (43,9%; $p < 0,001$) und Q8W (32,8%; $p < 0,05$) erhielten. In der Placebo-Gruppe erreichten 14,3% ein positives IGA-Ansprechn (IGA=0,1) (124).

Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte CHRONOS-Studie von *Blauvelt et al.* bestätigte die Ergebnisse der SOLO-Studien. In der im Juni 2017 publizierten Studie wurde die Wirksamkeit von Dupilumab in Kombination mit TCS und TCI über einen Zeitraum von 52 Wochen bei Patient*innen mit moderater bis schwerer Neurodermitis getestet (125).

Aus Praxissicht ist die Studie besonders bedeutsam, da sie über eine längere Zeit als SOLO-1 und SOLO-2 durchgeführt wurde. Die Proband*innen wurden in drei Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt eine Dupilumab Anfangsdosis von 600mg gefolgt von 300mg QW; eine Gruppe eine Anfangsdosis von 600mg gefolgt von 300mg Q2W und eine Gruppe Placebo. In die Studie wurden 740 Patient*innen eingeschlossen (125).

In der Studie bestanden die ko-primären Endpunkte aus dem Anteil der Patient*innen mit einem IGA-Wert von 0 oder 1, bei denen sich der Wert ausgehend von der Basislinie bis Woche 16 auf einer IGA-Skala von 0 bis 4 um ≥ 2 Punkte verbesserte, sowie der Anteil der Patient*innen, deren EASI-Wert sich von der Basislinie bis Woche 16 um mindestens 75% (EASI-75) verbesserte.

In dieser Studie wurden der IGA-Wert und der EASI-75 auch in Woche 52 bewertet, was dem sekundären Endpunkt entspricht. Zu den weiteren sekundären Endpunkten zählte eine Verringerung des Juckempfindens gemessen mithilfe einer numerischen Skala in Woche 16 und 52 (125).

Ergebnisse: Im Vergleich zu Placebo erreichten signifikant mehr Patient*innen, die Dupilumab erhielten, ein IGA-Ansprechen von 0 oder 1, den EASI-75 und/oder eine Verbesserung des Juckempfindens.

Wirksamkeitsergebnisse in Woche 16: 39% der Patient*innen in der Verumgruppe erreichten einen IGA-Wert von 0 oder 1 und eine Verbesserung des IGA-Wertes um 2 oder mehr Punkte, verglichen mit 12% der Patient*innen, die Placebo erhielten ($p \leq 0,0001$). Ein EASI-75 Ansprechen erreichten 64% der Patient*innen, die 300mg

Dupilumab QW erhielten und 69% der Patient*innen, die 300mg Dupilumab Q2W erhielten ($p \leq 0,0001$). In der Placebo-Gruppe erreichten 24% der Patient*innen ein EASI-75 Ansprechen (125).

Wirksamkeitsergebnisse in Woche 52: 40% der Patient*innen, die Dupilumab 300mg QW erhielten, und 36% der Patient*innen, die Dupilumab 300mg Q2W erhielten, erreichten einen IGA-Wert von 0 oder 1, verglichen mit 12,5% der Patient*innen in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$). 64% der Patient*innen (Dupilumab QW) und 65% (Dupilumab Q2W) erreichten ein EASI-75 Ansprechen ($p < 0,0001$). In der Placebo-Gruppe erreichten 22% der Patient*innen ein EASI-75 Ansprechen (125).

Im Rahmen eines 16-wöchigen Behandlungszeitraums wurde in der CAFÉ-Studie die Wirksamkeit von Dupilumab gegenüber Placebo mit begleitender TCS-Gabe bewertet. Die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte CAFÉ-Studie wurde im Jahr 2018 im *British Journal of Dermatology* publiziert (126).

Eingeschlossen wurden 325 Patient*innen mit schwerer AD, die aus diversen Gründen für eine Therapie mit CSA nicht geeignet waren. *De Bruin-Weller et al.* testeten den Wirkstoff in einer s.c. verabreichten Dosierung von 300mg QW oder Q2W gegen Placebo (126).

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patient*innen, die eine 75%ige Reduktion des EASI (EASI-75) in Woche 16 erreichten. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die prozentuelle Veränderung des EASI gegenüber dem Ausgangswert, Verringerung des Juckempfindens gemessen mithilfe einer numerischen Skala (NRS) und eine Verbesserung von mindestens 50% oder 90% im EASI (EASI-50, EASI-90) verglichen mit dem Ausgangswert.

Ergebnisse: Im Vergleich zu Placebo erreichten signifikant mehr Patient*innen, die Dupilumab erhielten, den primären Endpunkt. 59% der Patient*innen unter Dupilumab QW und 63% der Patient*innen unter Dupilumab Q2W erreichten ein EASI-75 Ansprechen, während es bei den mit Placebo behandelten Patient*innen 30% waren ($p < 0,0001$). Signifikante Verbesserungen zeigten sich auch bei den sekundären Endpunkten (126).

3.2 Nemolizumab

Nemolizumab ist ein monoklonaler, humanisierter Antikörper gegen den Interleukin-31-Rezeptor A (127). Interleukin-31 (IL-31) ist bei der Entstehung von Pruritus beteiligt und kann die Barrierefunktion der Haut stören (128).

3.2.1 Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit

In einer im Jahr 2017 publizierten, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase II Studie von *Ruzicka et al.* wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab bei der Therapie der mittleren bis schweren AD bewertet (129). Die Studie wurde in zwei Teilen (Teil A und Teil B) durchgeführt. In Teil A, der über 12 Wochen lief, wurden Patient*innen in vier Gruppen mit unterschiedlichen Dosierungsschemata aufgeteilt. Die Proband*innen erhielten Nemolizumab s.c. in einer Dosis von 0,1, 0,5 oder 2,0mg/kg KG Q4W oder Nemolizumab 2,0mg/kg KG Q8W (129).

Der primäre Endpunkt der Studie war die mittlere prozentuelle Veränderung des Wertes auf der visuellen Analogskala (VAS) für Juckempfinden von Studienbeginn bis Woche 12. Zu den wichtigen sekundären Endpunkten zählten Veränderungen in der Punktezahl des EASI-Scores und in der betroffenen Körperoberfläche der AD. Weitere sekundäre Endpunkte waren der EASI-50 und EASI-75. Insgesamt wurden 264 Patient*innen randomisiert, von denen 216 (82%) die Studie abschlossen.

Ergebnisse: In Woche 12 waren bei den Patient*innen, die Nemolizumab Q4W erhielten, die Veränderungen auf der visuell-analogen Juckreizskala -43,7% in der 0,1mg/kg KG Gruppe, -59,8% in der 0,5mg/kg KG Gruppe und -63,1% in der 2,0mg/kg KG Gruppe. Demgegenüber steht eine Veränderung von -20,9% in der Placebo-Gruppe ($p < 0.01$).

Die Veränderungen des EASI-Wertes betrugen -23,0%, -42,3% bzw. -40,9% in den Nemolizumab-Gruppen, gegenüber -26,6% in der Placebo-Gruppe (129). 32,3% der Patient*innen unter Nemolizumab 0,1mg/kg KG Q4W, 37,7% der Patient*innen mit 0,5mg/kg KG Q4W und 22,3% der Patient*innen mit 2,0mg/kg KG Q4W erreichten nach 12 Wochen den EASI-75. In der Placebo-Gruppe waren es 18,3%.

Einen IGA-Wert 0 oder 1 erreichten 19,6%, 17,4% und 8,1% der Patient*innen in den Verumgruppen. In der Placebo-Gruppe erreichten 6,7% der Patient*innen einen IGA-Wert von 0 oder 1 (129).

In einer 52-wöchigen, doppelblinden Verlängerungsstudie von *Kabashima et al.* wurde die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab untersucht (Teil B) (130). Die Patient*innen erhielten weiterhin Nemolizumab s.c. mit der zuvor zugewiesenen Dosis wie in der Teil A Studie von *Ruzicka et al.* (129). Zu den Endpunkten zählten Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert in Woche 12 des VAS-Scores für Juckempfinden, des SCORAD, ein IGA von 0 oder 1 und ein EASI-50 und EASI-75 Ansprechen.

Ergebnisse: Die in Teil A beobachtete Verbesserung des VAS-Scores für Juckempfinden gegenüber dem Ausgangswert blieb bei den Patient*innen, die mit Nemolizumab behandelt wurden, während des gesamten 52-wöchigen Studienzeitraums erhalten oder nahm weiter zu. Die stärkste Verbesserung wurde während der gesamten Studie in der Nemolizumab 0,5mg/kg KG Q4W Gruppe beobachtet (-89.6%). Etwa zwei Drittel (68%, 68% und 66%) der Patient*innen in den Nemolizumab 0,1mg/kg KG, 0,5mg/kg KG und 2,0mg/kg KG Q4W Gruppen bzw. fast drei Viertel (74%) der Patient*innen in der 2,0mg/kg KG Q8W Gruppe, die die Behandlung bis Woche 64 fortsetzten, hatten eine 75%ige Verbesserung des EASI-Scores. Einen IGA-Wert von 0 oder 1 und eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte erreichten 58%, 64%, 66% und 47% der Patient*innen in den verschiedenen Dosierungsgruppen (130).

Im Jahr 2020 führten *Silverberg et al.* eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Phase II Studie mit s.c. Injektionen von Nemolizumab in Kombination mit TCS durch (131). In die Studie wurden 226 Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer AD und schwerem Juckempfinden eingeschlossen.

Nemolizumab wurde am Tag 1 in einer Initialdosis von 20, 60 oder 90mg verabreicht, gefolgt von 10, 30 oder 90mg Q4W bis Woche 20. Anschließend erfolgte eine 12-wöchige Nachbeobachtungsphase bis Woche 32 (131).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die prozentuelle Veränderung des EASI-Score in Woche 24. Wichtige sekundäre Endpunkte waren der Anteil der Proband*innen mit einem IGA-Wert von 0 oder 1 in Woche 24, die Veränderung des SCORAD Score und der Anteil der Proband*innen, die eine Verringerung des EASI-Scores um 50%, 75% oder 90% gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 erreichten.

Ergebnisse: Bei allen Nemolizumab-Dosierungen zeigte sich eine deutliche Verbesserung der mittleren prozentuellen Veränderung des EASI-Scores in Woche 24 im Vergleich zu Placebo. Die besten Studienergebnisse zeigten sich bei der Nemolizumab 30mg Q4W Dosierung. In Woche 24 betrug der Unterschied zum Ausgangswert in der Nemolizumab 30mg Q4W Dosierung -68,8% gegenüber -52,1% in der Placebo-Gruppe ($p=0,16$). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte in Woche 16 unter 30mg Q4W beobachtet werden (-66,8% gegenüber -43,1%, $p<0,01$).

In Woche 24 erreichten 45,6% der Patient*innen mit der 30mg Q4W Dosierung den EASI-75 Wert, während in der Placebo-Gruppe 26,3% den EASI-75 erreichten ($p<0.034$). In Woche 16 wurde der EASI-75 bei 49,1% gegenüber 19,3% erreicht ($p<0.001$). In Woche 24 erreichten 36,8% der Proband*innen in der 30mg Q4W Gruppe einen IGA-Wert 0 oder 1 im Vergleich zu 21,1% in der Placebo-Gruppe ($p=0,06$). In Woche 16 erreichten 33,3% der Proband*innen, die Nemolizumab 30mg Q4W erhielten, im Vergleich zu 12,3% der Patient*innen in der Placebo-Gruppe einen IGA-Wert von 0 oder 1 ($p=0,008$) (131).

In zwei Langzeit Phase III Studien (JP01 und JP02) untersuchte *Kabashima et al.* die Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab und publizierte im Jahr 2021 die Ergebnisse im *British Journal of Dermatology* (99, 132). In der doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie JP01 erhielten die Patient*innen für 16 Wochen Nemolizumab 60mg s.c. oder Placebo Q4W (Teil A) (132).

Anschließend nahmen die Patient*innen an einer 52-wöchigen Verlängerungsphase teil, in der alle Patient*innen Nemolizumab erhielten (Teil B) (99). Die Patient*innen der Studie JP02 erhielten über 52 Wochen Nemolizumab mit der Dosierung von 60mg Q4W (99). Beide Studien umfassten eine 8-wöchige Nachbeobachtungszeit. Insgesamt nahmen 303 Patient*innen mit AD und mäßigem bis schwerem Pruritus ab einem Alter von 13 Jahren teil (JP01 n=215, JP02 n=88) (99).

Der primäre Endpunkt von Teil A der JP01-Studie war die mittlere prozentuelle Veränderung des Wertes auf der visuellen Analogskala (VAS) für Juckempfinden von Studienbeginn bis Woche 16. Wichtige sekundäre Endpunkte waren die mittlere prozentuelle Veränderung des EASI-Scores und der EASI-75 (132). Wichtige primäre Endpunkte von Teil B der JP01-Studie und der JP02-Studie waren der zeitliche Verlauf der Veränderung des VAS-Scores für Juckempfinden, NRS-Scores für Juckempfinden und des EASI-Scores (99).

Ergebnisse: In der 16-wöchigen Studie (JP01 Teil A) führte der Einsatz von Nemolizumab bei AD zu einer stärkeren Verringerung des Juckempfindens gegenüber Placebo. Der mittlere VAS-Score für Juckempfinden betrug bei Studienbeginn 75. In Woche 16 betrug die mittlere prozentuelle Veränderung des VAS-Wertes -42,8% in der Nemolizumab-Gruppe und -21,4% in der Placebo-Gruppe ($p < 0.001$). Die mittlere prozentuelle Veränderung des EASI-Scores betrug -45,9% in der Verumgruppe und -33,2% in der Placebo-Gruppe. Den EASI-75 Wert erreichten nach 16 Wochen 25,9% der Patient*innen in der Verumgruppe während in der Placebo-Gruppe 18,1% den EASI-75 erreichten (132).

Es erreichten 66,4% der Patient*innen der JP01-Studie mit durchgehender Nemolizumab Therapie und 59,7% der Patient*innen die Placebo in der Teil A Studie, und Nemolizumab in der Teil B Studie erhielten, den EASI-75. Nach Ende der achtwöchigen Nachbeobachtungszeit zeigte der Pruritus VAS-Score einen minimalen Anstieg, was auf eine dauerhafte Wirksamkeit von Nemolizumab hinweist (99). In der JP02-Studie erreichten nach 16 Wochen 33% der Patient*innen und nach 52 Wochen 52,3% einen EASI-75 Wert (99).

3.3 Interleukin 13-Antikörper

Das Zytokin Interleukin 13 (IL-13) ist an verschiedenen Prozessen des Immunsystems beteiligt. Der Botenstoff wird von TH2-Helfer-Zellen produziert und scheint ein Treiber des Entzündungsgeschehens in der Haut zu sein. In der Haut von Patient*innen mit AD wird IL-13 stark überexprimiert (133). Das Auftreten von IL-13 in der Haut aktiviert Entzündungszellen, hat negative Auswirkungen auf Funktionen der Hautbarriere, vermindert die Expression antimikrobieller Peptide, befördert die Dysbiose, beeinflusst den Kollagenstoffwechsel und trägt zur fibrotischen Remodellierung der Haut bei (134).

Zwei Antikörper, Tralokinumab und Lebrikizumab, richten sich spezifisch gegen IL-13. Tralokinumab wurde im Juni 2021 für die Behandlung der mittelschweren bis schweren AD in der EU zugelassen (95).

3.3.1 Tralokinumab

Tralokinumab bindet spezifisch an IL-13 und hemmt dessen Aktivität, indem es die Bindung an dessen Rezeptoren (IL-13R α 1 und IL-13R α 2) verhindert. Dadurch kommt es zu einer Hemmung der IL-13 Signalgebung. IL-13 wurde als Schlüsselzytokin, welches die Inflammation in der Peripherie vorantreibt, identifiziert, während IL-4 einen mehr zentralen Effekt auslöst. Dieses Konzept wird mehr und mehr durch neue Erkenntnisse in der Entzündungsreaktion in der AD unterstützt. Eine signifikante, lokale Überexpression von IL-13 in AD hat durch die Rekrutierung von entzündungsfördernden Zellen, einer Veränderung des Mikrobioms der Haut und einer Verringerung der epidermalen Schutzfunktion einen großen Einfluss auf die Biologie der Haut (133, 134).

3.3.1.1 Anwendung und Dosierung

Tralokinumab ist unter dem Handelsnamen Adtralza[®] bekannt und wird s.c. in den Oberschenkel oder den Bauch injiziert. Die Fertigspritzen enthalten eine 1ml Lösung mit je 150mg Tralokinumab. Der Antikörper kann in Kombination mit TCS und TCI angewendet werden. Als Anfangsdosis werden 600mg Tralokinumab empfohlen, gefolgt von 300mg Q2W. Tralokinumab ist zur Behandlung bei Erwachsenen zugelassen, bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen für Tralokinumab noch keine Daten vor (95).

3.3.1.2 Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit

In der Literatursuche nach Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Tralokinumab bei mittelschwerer bis schwerer AD bei Erwachsenen konnten in Pubmed insgesamt vier Studien gefunden werden. Die ersten Ergebnisse der kontrollierten, klinischen Phase I Studie wurden 2018 im Journal für *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* von *Baverel et al.* veröffentlicht (135). Weiters wurden eine Phase II Studie und Ergebnisse zu 4 Phase III Studien gefunden. Im Folgenden werden die Ergebnisse der klinischen Phase III Studien genauer betrachtet und diskutiert.

Im Jahr 2021 wurden zwei randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studien, ECZTRA 1 und ECZTRA 2, von *Wollenberg et al.* im *British Journal of Dermatology* publiziert, in denen die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Tralokinumab über einen Zeitraum von 52 Wochen bei insgesamt 1596 Patient*innen (ECZTRA 1: n=802, ECZTRA 2: n=794) mit mittelschwerer bis schwerer AD untersucht wurden (136).

Den Proband*innen wurde Tralokinumab als Monotherapie in einer Dosierung von 300mg nach einer Initialdosis von 600mg oder Placebo s.c. für 16 Wochen Q2W injiziert (Tralokinumab:Placebo, 3:1). Nach der initialen Behandlung erfolgte für die restlichen 36 Wochen eine randomisierte Aufteilung der mit Tralokinumab behandelten Patient*innen, die die vorgegebenen Kriterien für das klinische Ansprechen im IGA-Score oder eine Verbesserung des EASI-Wertes von $\geq 75\%$ (EASI-75) erreichten. In ECZTRA 1 wurden 185 und in ECZTRA 2 227 Patient*innen im Verhältnis von 2:2:1 auf Tralokinumab 300mg Q2W, 300mg Q4W oder Placebo aufgeteilt. Ein IGA-Wert von 0 oder 1 und eine Veränderung des EASI-Scores um mindestens 75% in Woche 16 waren die primären Endpunkte. Eine Verbesserung des Juckempfindens, eine Veränderung im SCORAD und eine Verbesserung der Lebensqualität waren die zentralen sekundären Endpunkte (136).

Ergebnisse: Tralokinumab war gegenüber Placebo in den Studien ECZTRA 1 und ECZTRA 2 betreffend der primären Endpunkte signifikant überlegen. In der ECZTRA 1 Studie erreichten nach 16 Wochen 25,0% unter Tralokinumab und 12,7% unter Placebo einen EASI-75 ($p < 0,001$). Ein IGA von 0 oder 1 erreichten 15,8% unter Tralokinumab und 7,1% unter Placebo ($p = 0,002$). Mehr als die Hälfte

der Patient*innen (EASI-75: 59,6%, IGA: 51,3%), die in Woche 16 mit Tralokinumab Q2W das jeweilige klinische Ansprechen erreichten, behielten dieses Ansprechen unter derselben Dosierung bis zur Woche 52 ohne jegliche Notfallmedikation (z.B.: TCS) bei. Im Vergleich, in der Placebo-Gruppe behielten 33,3% bzw. 47,4% der Patient*innen ein positives EASI-75 bzw. IGA-Ansprechen bis Woche 52 bei ($p=0,68$). 49,1% bzw. 38,9% der Patient*innen behielten das Ansprechen (EASI-75 bzw. IGA=0,1) bei, wenn sie Tralokinumab Q4W erhielten (136).

In der ECZTRA 2 Studie erreichten nach 16 Wochen 33,2% unter Tralokinumab und 11,4% unter Placebo einen EASI-75 ($p<0,001$). Ein IGA von 0 oder 1 wurde von 22,2% unter Tralokinumab und 10,9% unter Placebo erreicht ($p<0,991$). Nach 52 Wochen behielten 59,2% bzw. 55,8% der Patient*innen mit kontinuierlicher Tralokinumab Injektion Q2W ein positives EASI-75 bzw. IGA-Ansprechen im Vergleich zu 21,4% bzw. 25,0% in der Placebo-Gruppe bei. ($p=0,004$ bzw. $p<0,001$). Tralokinumab zeigte bei allen zentralen sekundären Endpunkten eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo (136).

Zusätzlich wurde 2021 eine dritte doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Phase III Studie, ECZTRA 3, von *Silverberg et al.* im *British Journal of Dermatology* publiziert, in der die Kombinationstherapie von Tralokinumab mit TCS über 32 Wochen bei 380 Patient*innen mit mittlerer bis schwerer AD untersucht wurde (137). Diese Studie entspricht der klinischen Anwendung in der täglichen Praxis.

Den Proband*innen wurde im Verhältnis von 2:1 Tralokinumab 300mg (Anfangsdosis 600mg) in Kombination mit TCS oder Placebo mit TCS s.c. Q2W injiziert. Patient*innen, die die Kriterien für ein klinisches Ansprechen auf Tralokinumab erfüllten (IGA-Score von 0,1 oder 75%ige Verbesserung des EASI in Woche 16), wurden im Verhältnis 1:1 auf Tralokinumab Q2W oder Q4W neu randomisiert. Einen IGA-Wert von 0 oder 1 und eine Veränderung des EASI-Scores um mindestens 75% in Woche 16 waren die primären Endpunkte. Eine Verbesserung des Juckempfindens, eine Veränderung im SCORAD und eine Verbesserung der Lebensqualität waren die zentralen sekundären Endpunkte (137).

Ergebnisse: Ziel des ersten 16-wöchigen Zeitraums war es, die Wirksamkeit von Tralokinumab in Kombination mit TCS im Vergleich zu Placebo nachzuweisen. In Woche 16 war Tralokinumab 300mg Q2W bei allen primären und sekundären Endpunkten wirksamer als Placebo.

Ein IGA-Score von 0 oder 1 wurde von 38,9% der Patient*innen unter Tralokinumab + TCS erreicht. In der Placebo-Gruppe erreichten 26,2% ($p=0,015$) ein positives IGA-Ansprechen. Bezüglich des EASI-75 konnte bei 56,0% unter Therapie mit Tralokinumab + TCS und bei 35,7% mit Placebo der Endpunkt erreicht werden ($p<0,001$). Der Einsatz von Notfallmedikamenten war in der Placebo-Gruppe höher als in der Verumgruppe. Tralokinumab in Kombination mit TCS verbesserte signifikant alle wichtigen sekundären Endpunkte im Vergleich zu Placebo. Ziel der 16-wöchigen Erhaltungsphase war der Nachweis eines anhaltenden Ansprechens mit zwei verschiedenen Dosierungsoptionen: Tralokinumab Q2W oder Q4W plus TCS nach Bedarf. Beide Dosierungsoptionen zeigten in Woche 32 ein hohes Maß an anhaltendem Ansprechen. In Woche 32 wurde das Ansprechen auf IGA = 0, 1 in 89,6% und 77,6% und der EASI-75 in 92,5% und 90,8% mit Tralokinumab Q2W bzw. Q4W ohne Einsatz von TCS als Zusatztherapie aufrechterhalten. Das hohe Maß an anhaltendem Ansprechen mit Tralokinumab Q2W oder Q4W war nicht mit einem erhöhten Einsatz von TCS verbunden (137).

Im Oktober 2021 wurde eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III Studie (ECZTRA 7) von *Gutermuth et al.* über die Wirksamkeit und Sicherheit von Tralokinumab in Kombination mit TCS im *British Journal of Dermatology* publiziert (138). In die Studie wurden 277 Erwachsene mit schwerer AD und einem unzureichenden Ansprechen auf topische Behandlungen oder auf systemische Therapien mittels CSA eingeschlossen und in zwei Gruppen randomisiert. Die Patient*innen erhielten entweder 300mg Tralokinumab s.c. Q2W plus TCS oder Placebo plus TCS (138).

Der primäre Endpunkt war das Erreichen des EASI-75 Wertes nach 16 Wochen. Zu wichtigen sekundären Endpunkten zählten die prozentuelle Verbesserung des SCORAD-Scores und das Erreichen des EASI-75 Wertes nach 26 Wochen.

Ergebnisse: Nach 16 Wochen war der Anteil der Patient*innen unter Tralokinumab, der den EASI-75 erreichte, signifikant höher. Es erreichten 64,2% der Patient*innen in der Verumgruppe und 50,5% der Patient*innen unter Placebo ein EASI-75 Ansprechen ($p=0,018$). Bis zur Woche 26 stieg der Anteil der Patient*innen mit einem positiven EASI-75 Ansprechen unter Tralokinumab plus TCS weiter an (68,8% gegenüber 55,3%, $p=0,014$). Bezüglich den weiteren sekundären Endpunkten war die mittlere Veränderung des SCORAD-Scores vom Ausgangswert bis zur Woche 16 bei Tralokinumab plus TCS größer als bei Placebo plus TCS (-42,7% gegenüber -34,1%; $p<0,001$) (138).

3.3.2 Lebrikizumab

Neben Dupilumab und Tralokinumab steht mit Lebrikizumab das nächste Biologikum vor der Zulassung. Der monoklonale Antikörper richtet sich gegen IL-13 und verhindert selektiv die Bildung des IL-13R α 1/IL-4R α -Heterodimer-Rezeptor-Signalkomplexes (139).

3.3.2.1 Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit

In der Recherche über Pubmed konnten lediglich die Ergebnisse von zwei Phase II Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit Lebrikizumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen gefunden werden. Bereits 2018 wurden die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie TREBLE von *Simpson et al.* (140) im *Journal of American Academy of Dermatology* veröffentlicht. Zwei Jahre später publizierten *Guttman-Yassky et al.* (141) im *JAMA Dermatology* die Resultate der zweiten doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Dosisbereichsstudie. Primäre Endpunkte bezogen sich auf den Anteil an Patient*innen, der ein EASI-50 Ansprechen bis zur 12. Beobachtungswoche erreichte (TREBLE) (140) bzw. die prozentuelle Verbesserung im EASI-Score im Vergleich zur Basislinie in Woche 16 für die zweite klinische Phase II Studie (141). Unter den sekundären Endpunkten der beiden Studien waren die Anteile an Patient*innen, die einen EASI-50/75/90, ein positives IGA-Ansprechen (IGA = 0,1) und/oder einen SCORAD-50 erreichen konnten.

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase II Studie TREBLE wurden insgesamt 209 Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer AD aufgenommen (Lebrikizumab: n=156; Placebo: n=53). Die Studie hatte eine zweiwöchige Anlaufphase, in der alle Patient*innen mit TCS behandelt wurden, bevor die Proband*innen in zwei Gruppen aufgeteilt wurden und über einen Zeitraum von 12 Wochen entweder 125mg Lebrikizumab Q4W oder Placebo Q4W erhielten. Zusätzlich erhielten einige Patient*innen eine 125mg oder 250mg Lebrikizumab-Einzeldosis (140).

Die zusätzliche Anwendung von mittelstarken TCS während des Studienverlaufs war erlaubt. Nach der 12-wöchigen Behandlung wurde für weitere 8 Wochen eine Follow-up Periode angehängt, um die Effektivität und Sicherheit von Lebrikizumab auch nach Absetzen der Behandlung zu dokumentieren (140).

Ergebnisse: In Woche 12 konnte ein signifikant höherer Anteil an Patient*innen, die mit Lebrikizumab 125mg Q4W behandelt wurden, einen EASI-50 im Vergleich zur Placebo-Gruppe erreichen (82,4% vs. 62,3%; $p=0,026$). Weiters erreichte ein signifikant höherer Anteil an Proband*innen unter Lebrikizumab 125mg Q4W im Vergleich zur Placebo-Gruppe ein EASI-75 Ansprechen (54,9% vs. 34,0%; $p=0,036$). In beiden Einzeldosis-Gruppen konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden. In Bezug auf ein positives IGA-Ansprechen (IGA = 0,1) wurden in allen Lebrikizumab-Dosierungen ein höherer Anteil an Patient*innen erreicht, jedoch wurde keine statistische Signifikanz erzielt (140).

In der zweiten Phase II Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD wurden insgesamt 280 Patient*innen im Verhältnis 2:3:3:3 in vier Gruppen randomisiert (Placebo, n=52; Lebrikizumab 125mg Q4W [250mg Initialdosis], n=73; Lebrikizumab 250mg Q4W [500mg Initialdosis] n=80; Lebrikizumab 250mg Q2W [500mg Initialdosis und in Woche 2], n=75) (141).

Ergebnisse: Im Vergleich zu Patient*innen in der Placebo-Gruppe (24,3%) konnte ein signifikant höherer Anteil aus der Lebrikizumab 250mg Q4W Gruppe (56,1%, $p=0,002$) und der Lebrikizumab 250mg Q2W Gruppe (60,6%, $p\leq 0,001$) ein EASI-75 Ansprechen in Woche 16 erreichen. In der Lebrikizumab 125mg Q4W Gruppe

(43,3%, $p=0.06$) konnten ebenfalls mehr Patient*innen einen EASI-75 bis Woche 16 im Vergleich zur Placebo-Gruppe erreichen, jedoch wurde keine statistische Signifikanz erzielt. Dasselbe gilt auch für das Erreichen des EASI-50 und EASI-90. Ein positives Ansprechen im IGA-Score (IGA = 0,1) konnte in den beiden höheren Dosierungen von Lebrikizumab ebenfalls in signifikant mehr Proband*innen im Vergleich zur Placebo-Gruppe bis Woche 16 beobachtet werden (Lebrikizumab: 250mg Q4W, 33,7%, $p=0,04$; Lebrikizumab: 250mg Q2W, 44,6%, $p=0.002$ vs. Placebo: 15,3%). Auch für das IGA-Ansprechen konnte ein positives Ergebnis in der niedrigsten Dosierung beobachtet werden (Lebrikizumab: 125mg Q4W, 26,6%, $p=0,19$) (141).

Derzeit gibt es mehrere Phase III Studien zur Wirksamkeit, Sicherheit und Langzeitsicherheit von Lebrikizumab für die Behandlung von Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer AD. In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, Parallelgruppen-Studie (ADhere) wird die Sicherheit und Wirksamkeit von Lebrikizumab in Kombination mit TCS untersucht (98). Laut *ClinicalTrials.gov* wurde die Studie bereits im September 2021 beendet und Ergebnisse sind in der nahen Zukunft zu erwarten. Mit dem gleichen Ziel wird die Kombinationstherapie auch in Japan unter dem Studiennamen „ADhere-J“ durchgeführt (142). Voraussichtliches Ende ist mit Juli 2022 festgelegt. ADvocate1 und ADvocate2 sind zwei weitere klinische Phase III Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab in Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (≥ 12 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer AD (143, 144). Beide Studien sind im September und Oktober 2019 angelaufen und werden voraussichtlich im Mai bzw. Juni 2022 enden. Die fünfte derzeit laufende, klinische Phase III Studie zu Lebrikizumab für AD (ADjoin) untersucht die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit des IL-13 Inhibitors (145).

3.4 Januskinase-Inhibitoren

Januskinase (JAK)-Inhibitoren haben entzündungshemmende, antiproliferative und immunmodulierende Eigenschaften. JAK sind intrazelluläre Enzyme, die Signale von Zytokinen und Wachstumsfaktoren zum Zellkern weiterleiten. Innerhalb des intrazellulären Signalweges phosphorylieren und aktivieren JAK Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STAT), die wiederum die Genexpression in der Zelle stimulieren. Zur Gruppe der Januskinasen gehören JAK-1, JAK-2, JAK-3, und Tyrosinkinase 2 (146).

Seit Ende 2020 beziehungsweise August 2021 sind mit Baricitinib und Upadacitinib zwei JAK-Inhibitoren für die Behandlung der mittelschweren bis schweren AD zugelassen (96, 97). JAK-Inhibitoren werden auch bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis Arthritis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Myelofibrosen und allergischer Dermatitis eingesetzt (147).

3.4.1 Baricitinib

3.4.1.1 Anwendung und Dosierung:

Baricitinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor von JAK-1 und JAK-2 (148). Baricitinib ist unter dem Handelsnamen Olumiant® bekannt und wird einmal täglich (QD), unabhängig von den Mahlzeiten peroral (p.o.) eingenommen. Eine tägliche Dosis von 4mg wird empfohlen. Bei Patient*innen ab dem 75. Lebensjahr und bei chronischen bzw. wiederkehrenden Infekten wird eine Dosis von 2mg QD empfohlen. Wenn sich nach acht Wochen keine Besserung der Symptome zeigt, ist ein Abbruch der Behandlung in Betracht zu ziehen. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen liegen noch zu wenige Daten vor (96).

3.4.1.2 Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit

In der Literatursuche zur Wirksamkeit, Effizienz und Sicherheit von Baricitinib zur Anwendung bei der Behandlung von Patient*innen, die unter mittelschwerer bis schwerer AD leiden, wurden insgesamt 6 Studien in Pubmed gefunden: Die erste Phase II Studie, in Form einer parallelen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Mehrfachdosis-Studie, wurde von *Guttman-Yassky et al.* durchgeführt (149).

Weiters werden die Ergebnisse der Zulassungsstudien BREEZE AD-1, BREEZE AD-2, BREEZE AD-5 und BREEZE AD-7, alles randomisierte, klinische Phase III Studien, beschrieben und untereinander verglichen (150–155). In einer weiteren Publikation von *Konrad et al.* 2019 (156) wurde die klinische Relevanz vom Serum Interleukin-19-Level in Psoriasis und AD mithilfe eines neuartigen, spezifischen und empfindlichen Immunoassays bestimmt. In der weiteren Literatursuche konnten außerdem zwei Publikationen, in denen 8 randomisierte Studien verglichen werden, gefunden werden (157, 158). In der folgenden Diskussion der Wirksamkeit von Baricitinib werden nur die Ergebnisse der Phase III Studie abgehandelt.

Thyssen et al. (153) wie auch *Buhl et al.* (154) veröffentlichten eine Analyse und Zusammenfassung der Ergebnisse aus 3 verschiedenen klinische Phase III Studien (BREEZE-AD1, -AD2 und -AD7) im April 2021. In den beiden ersten Phase III Studien BREEZE-AD1 und -AD2 wurde die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Baricitinib als Monotherapie bei Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer AD, für die eine Behandlung mit TCS nicht anwendbar ist, in Form einer randomisierten Studie untersucht (150). In der dritten randomisierten Phase III Studie (BREEZE-AD7) wurde die Effektivität und Sicherheit der Anwendung von Baricitinib in Kombination mit TCS untersucht (152, 155). Eine weitere randomisierte, klinische Phase III Studie (BREEZE-AD5) wurde von *Simpson et al.* (151) 2021 in den USA und Kanada in Form einer monotherapeutischen Anwendung von Baricitinib bei Patient*innen, die nicht für die Behandlung mit TCS in Frage kommen, durchgeführt.

In den doppelblinden, randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase III Studien nahmen insgesamt 2008 Patient*innen (BREEZE-AD1, n=624; BREEZE-AD2, n=615; BREEZE-AD7, n=329; BREEZE-AD5; n=440) mit mittelschwerer bis schwerer AD teil und wurden über 16 Wochen beobachtet. In den beiden ersten Studien wurden die Patient*innen im Verhältnis 2:1:1:1 randomisiert und mit Placebo, 1mg, 2mg oder 4mg Baricitinib QD behandelt. In BREEZE-AD7 wurde den Patient*innen im Verhältnis 1:1:1 Placebo, 2mg oder 4mg Baricitinib QD in Kombination mit TCS verabreicht. In BREEZE-AD5 wurden die Patient*innen im Verhältnis 1:1:1 in Gruppen für die Behandlung mit einer Dosis Placebo, Baricitinib 1mg oder Baricitinib 2mg QD eingeteilt.

In den beiden Monotherapien mit Baricitinib in drei unterschiedlichen Dosierungen konnten die vielversprechenden Ergebnisse hinsichtlich einer deutlichen Reduktion des Juckempfindens der Haut (Schmerzen der Haut), einer Verbesserung des Schlafverhaltens und der damit einhergehenden Erhöhung der Lebensqualität der Phase II Studie bestätigt werden (149, 150). Primärer Endpunkt in BREEZE-AD1 und -AD2 war eine Verbesserung des IGA-Scores um mindestens 2 Punkte, was einem klaren oder fast klaren Hautbild entspricht (IGA = 0, 1). Sekundäre Endpunkte in BREEZE-AD1 und -AD2 bezogen sich auf den Anteil der Patient*innen, die innerhalb der 16 Wochen eine Verbesserung des EASI-Scores um mindestens 75% bzw. 90% (EASI-75, EASI-90) und eine Verringerung des Juckempfindens folgend dem NRS erreichten.

Auch in der nordamerikanischen Phase III Studie (BREEZE-AD5) konnten die positiven Ergebnisse bei der Behandlung mit Baricitinib beobachtet werden (151). Die Anwendung von 2mg Baricitinib QD erzielte einen statistisch signifikant erhöhten Anteil an Patient*innen, die den primären Endpunkt (EASI-75) und auch den sekundären Endpunkt (IGA = 0,1) erreichen konnten, im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Ergebnisse von BREEZE-AD1 und -AD2: Bereits ab dem zweiten Tag erreichte die Behandlung mit Baricitinib einen statistisch signifikant höheren Anteil an Patient*innen mit verringertem Juckempfinden und Schmerzen der Haut im Vergleich zur Placebo-Gruppe (BREEZE-AD1: Baricitinib 4mg, 11,9%, $p < 0,001$; Baricitinib 2mg, 6,4%, $p = 0,016$; Baricitinib 1mg, 6,2%, $p = 0,016$; BREEZE-AD2: Baricitinib 4mg, 12,6%, $p < 0,001$; Baricitinib 2mg, 5,6%, $p = 0,036$; Baricitinib 1mg, 6,9%, $p = 0,011$). Der Anteil an Patient*innen, die mit der 16. Studienwoche den primären Endpunkt (IGA = 0,1) erreichen konnten, war in beiden Studien in den Gruppen mit Baricitinib im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant höher (BREEZE-AD1: Baricitinib 4mg, 16,4%, $p < 0,001$; Baricitinib 2mg, 11,4%, $p \leq 0,05$; Baricitinib 1mg, 11,8%, $p \leq 0,05$; Placebo, 4,8%; BREEZE-AD2: Baricitinib 4mg, 13,8%, $p < 0,001$; Baricitinib 2mg, 10,6%, $p \leq 0,05$; Baricitinib 1mg, 8,8%; Placebo, 4,5%) (150).

In Woche 16 konnte ein höherer Anteil der Patient*innen in den mit Baricitinib behandelten Gruppen im Vergleich zu den Patient*innen in der Placebo-Gruppe eine Verbesserung des Schweregrades der Juckempfindung und des Schmerzes der Haut laut NRS um mindestens 4 Punkte verzeichnen (BREEZE-AD1: Baricitinib 4mg, 25,3%, $p < 0,001$; BREEZE-AD2: Baricitinib 4mg, 20,0%, $p < 0,001$; Baricitinib 2mg, 19,0%, $p < 0,001$) (150).

Ergebnisse BREEZE-AD 7: In dieser klinischen Phase III Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Baricitinib in Kombination mit TCS konnten wie in den vorangegangenen Monotherapie-Studien signifikant höhere Anteile an Patient*innen eine Verbesserung des Schweregrades der Juckempfindung und des Schmerzes der Haut laut NRS um mindestens 4 Punkte im Vergleich zur Placebo-Gruppe verzeichnen (155). Die Kombination von Baricitinib mit TCS zeigte eine Zunahme der behandelten Patient*innen, die positiv auf die Therapie angesprochen haben, im Vergleich zur Monotherapie in BREEZE-AD1 und -AD2 (150, 155).

In der Studie von *Silverberg et al.* 2021 (159) BREEZE-AD3 wurde die Langzeitwirksamkeit und Effizienz von Baricitinib in Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD über insgesamt 68 Wochen beobachtet. Es handelt sich bei dieser Studie um die Folgestudie von BREEZE-AD1 und -AD2, in der Patient*innen mit positivem und teilpositivem Ansprechen auf Baricitinib weiter behandelt wurden. Als positives Ansprechen auf die Therapie mit Baricitinib aus BREEZE-AD1 und -AD2 wurde das Erreichen eines IGA-Score von 0 oder 1 (klares oder fast klares Hautbild) definiert. Die vorangegangene Behandlung (Baricitinib 2mg oder 4mg QD) wurde für weitere 52 Wochen (gesamt 68 Wochen) fortgesetzt.

Ergebnisse von BREEZE-AD3: Der Anteil an Patient*innen, die einen IGA-Score von 0 oder 1 erreicht hatten, beläuft sich auf 45,7% und 46,3% in Woche 16 für die Behandlung mit Baricitinib 4mg bzw. 2mg. Am Ende der Studie, in Woche 68, erzielten 47,1% bzw. 59,3% den primären Endpunkt. Ein sekundärer Endpunkt dieser Folgestudie war das Erreichen des EASI-75 zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten während der Studie. In beiden Patient*innengruppen konnte ein Anteil an Personen, die ein EASI-75 Ansprechen erreichen konnten, von über 55% beobachtet werden. Erwähnenswert ist jedoch die Beobachtung eines leichten Rückgangs des Patient*innenanteils, der dieses Ziel in der 68. Woche im Vergleich zur 16. Woche erreichen konnte (163).

3.4.2 Upadacitinib

3.4.2.1 Anwendung und Dosierung:

Upadacitinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor von JAK-1 (148). Upadacitinib ist unter dem Handelsnamen RINVOQ bekannt und wird mit einer Dosis von 15mg oder 30mg QD p.o. eingenommen. Bei schweren Symptomen der AD kann eine höhere Dosierung angebracht sein. Bei Patient*innen ab dem 65. Lebensjahr beträgt die empfohlene Dosis 15mg QD. Die Erhaltungsdosis sollte so niedrig wie möglich sein. Upadacitinib kann bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren eingesetzt werden. Bei Auftreten von schweren Infektionen soll die Behandlung unterbrochen und erst nach Besserung der Infektion wieder aufgenommen werden (97).

3.4.2.2 Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit

In der Literatursuche zur Wirksamkeit, Effizienz und Sicherheit von Upadacitinib wurden in Pubmed insgesamt 3 randomisierte, Placebo-kontrollierte, klinische Studien gefunden: Die erste Phase II Studie wurde von *Guttman-Yassky et al.* (160) im Zeitraum 2016 bis 2017 durchgeführt und die Ergebnisse im *Journal of Allergy and Clinical Immunology* im Jahr 2020 publiziert. Ebenfalls von *Guttman-Yassky et al.* (161) im *Lancet* 2021 publiziert finden sich die Ergebnisse der beiden doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase III Studien Measure Up1 und Measure Up2. Weiters wurde die Wirkung und Sicherheit der Anwendung von Upadacitinib in Kombination mit TCS in der Studie von *Reich et al.* (AD Up) (162) in Form einer Phase III Studie untersucht. In der weiteren Literaturrecherche konnte eine weitere Publikation gefunden werden, in der die Ergebnisse einer randomisierten, klinischen Studie zur Wirkung und Sicherheit von Upadacitinib im Vergleich zur systemischen Basistherapie mit Dupilumab (163) publiziert wurden.

In der ersten doppelblinden, parallel-laufenden, Placebo-kontrollierten, Dosisbereichsstudie von *Guttman-Yassky et al.* (160) wurden 167 Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine Behandlung mit TCS ungeeignet waren, über 16 Wochen in 4 Gruppen eingeteilt. In der klinischen Phase II Studie wurden die Teilnehmer*innen im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert und erhielten entweder 7,5mg, 15mg oder 30mg Upadacitinib QD oder ein Placebo.

Der primäre Endpunkt entsprach einer prozentuellen Verbesserung im EASI-Score im Vergleich zur Basislinie in Woche 16. Die wichtigsten sekundären Endpunkte dieser Studie waren der Anteil an Patient*innen, die einen EASI-50/75/90 in Woche 8 und 16, einen IGA von 0/1 in Woche 16, eine Verbesserung im NRS Score um mindestens 4 Punkte in Woche 16 oder eine Verbesserung im SCORAD 50/75/90 in Woche 8 und Woche 16 erreichten (160).

Ergebnisse: Mit allen Upadacitinib-Dosierungen konnten statistisch signifikante, prozentuelle Verbesserungen im EASI-Score folgend dem primären Endpunkt im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet werden (Upadacitinib [Basislinie] vs. Placebo; 7,5mg 39% [6,2%], $p=0.03$; 15mg 62% [6.1%], $p<0.01$; 30mg 74% [6,1%] vs. 23% [6,4%]). Das Ergebnis zeigt einen klaren Zusammenhang der Dosierung mit dem Ansprechen auf die Therapie mit Upadacitinib. In Bezug auf den IGA-Score konnte unabhängig vom Ausgangswert eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet werden. Auch für das Erreichen des EASI-50/75/90 konnte für alle Upadacitinib-Dosierungen im Vergleich mit der Placebo-Gruppe ein signifikant höherer Anteil an Patient*innen in Woche 16 erzielt werden (160).

Die Ergebnisse der beiden multizentralen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase III Studien zur Wirksamkeit von Upadacitinib in Jugendlichen (12-17 Jahre) und Erwachsenen (18 bis 75 Jahren), Measure Up1 und Measure Up2, wurden von *Guttman-Yassky et al.* im *Lancet* 2021 publiziert (161). Die Patient*innen wurden in 3 Gruppen, die Upadacitinib 15mg, 30mg oder Placebo QD über 16 Wochen erhielten, eingeteilt. Primäre Endpunkte der Studien waren der Anteil an Teilnehmer*innen, die einen EASI-75 und ein IGA-Ansprechen (IGA = 0,1; klares, fast klares Hautbild und eine Verbesserung von mindestens 2 Punkten) am Ende der Studie (Woche 16) erreichten.

Ergebnisse: In der Measure Up1 und der Measure Up2 Studie wurden insgesamt 1683 Patient*innen über 16 Wochen mit der jeweiligen Dosierung behandelt und beobachtet. Am Ende der beiden Studien konnte ein signifikant höherer Anteil an Patient*innen, die Upadacitinib 15mg bzw. 30mg erhielten, im Vergleich zu Patient*innen der Placebo-Gruppe den EASI-75 erreichen (Measure Up1: Upadacitinib 15mg, 69,8%; Upadacitinib 30mg, 79,6%; Placebo, 16,4% und Measure Up2: Upadacitinib 15mg, 60,1%; Upadacitinib 30mg, 73,0%; Placebo, 13,3%).

Signifikant höhere Anteile an Patient*innen die eine Therapie mit Upadacitinib im Vergleich zu Placebo erhielten, erreichten in beiden Studien einen IGA-Score von 0 oder 1 (Measure Up1: Upadacitinib 15mg, 48,0%; Upadacitinib 30mg, 62,1%; Placebo, 8,6% and Measure Up2: Upadacitinib 15mg, 38,8%; Upadacitinib 30mg, 52,1%; Placebo, 4,7%) (161).

In der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase III Studie AD Up wurde die Wirkung und Sicherheit der Therapie von Jugendlichen (12-17 Jahre) und Erwachsenen (18-75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer AD mit dem JAK-Inhibitor Upadacitinib in Kombination mit TCS untersucht. Die primären Ergebnisse dieser klinischen Phase III Studie bis Woche 16 wurden von *Reich et al.* (162) 2021 im *Lancet* und die Folgeergebnisse bis Woche 52 von *Silverberg et al.* (164) 2021 im *Journal of Allergy and Clinical Immunology* publiziert. Wie in den bereits beschriebenen Studien wurden die Patient*innen im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder Upadacitinib 15mg QD, Upadacitinib 30mg QD oder Placebo, diesmal allesamt in der Kombination mit TCS. Ko-primäre Endpunkte der Studie waren der Anteil an Patient*innen, die einen EASI-75 bzw. ein IGA-Ansprechen (definiert als IGA-Score von 0 oder 1 mit einer Verbesserung ≥ 2 Punkten) in der 16. Woche bzw. in der 52. Woche erreichen konnten.

Ergebnisse: In dieser Studie wurden insgesamt 901 Patient*innen behandelt und beobachtet (Upadacitinib 15mg + TCS: n=300; Upadacitinib 30mg + TCS: n=297; Placebo + TCS: n=304). In Woche 16 konnten signifikant mehr Patient*innen in der Upadacitinib 15mg + TCS (n=194; 64,7%) und der Upadacitinib 30mg + TCS (n=229; 77,1%) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (26,3%) einen EASI-75 erreichen. Betrachtet man die Ergebnisse des IGA-Scores konnte ebenfalls bei einem signifikant höherer Anteil an Patient*innen in beiden Upadacitinib Dosierungen in Kombination mit TCS im Vergleich zur Placebo-Gruppe ein fast klares (IGA=1) bis klares (IGA=0) Hautbild bis zur Woche 16 festgestellt werden (Upadacitinib 15mg + TCS: n=119; 39,7%; Upadacitinib 30mg + TCS: n=58,6%; Placebo + TCS: 10,9%) (162).

Das positive Nutzen-Risiko Profil der Behandlung von Patient*innen, die unter mittelschwerer bis schwerer AD leiden, konnte in den folgenden Wochen 17 bis 52 weiter bestätigt werden. Für alle primären Endpunkte konnte die positive Wirkung von Upadacitinib in Kombination mit TCS von Woche 16 bis Woche 52 erhalten bleiben. Der Anteil der Patient*innen, die einen EASI-75 bzw. ein positives IGA-Ansprechen bis Woche 52 zeigten, blieb in den beiden Upadacitinib Dosierungen bis Woche 52 nahezu unverändert. Über den Zeitraum von 52 Wochen war die Behandlung mit Upadacitinib 30mg in Kombination mit TCS gut verträglich.

3.4.2.3 Vergleichsstudie Upadacitinib vs. Dupilumab

In der klinischen Phase III Studie Heads Up (163) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib im direkten Vergleich mit der systemischen Standardtherapie mit Dupilumab untersucht. Über 24 Wochen wurden in der multizentralen, randomisierten, doppelblinden, double-dummy, aktiv-kontrollierten Studie 692 Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer AD, für die eine topische Behandlung mit TCS nicht in Frage kam, beobachtet. Die Dosierungen waren entweder Upadacitinib 30mg p.o. QD oder Dupilumab 300mg s.c. Q2W. Primärer Endpunkt der reflektierten Studie war, wie in allen abgehandelten Phase III Studien, der Anteil an Patient*innen, die einen EASI-75 in Woche 16 erreichten. Als sekundäre Endpunkte wurden die Anteile an Patient*innen, die ein positives EASI-75 Ansprechen in Woche 2, eine prozentuelle Änderung im NRS Score ab Woche 4 und eine Verbesserung im Pruritus NRS um mindestens 4 Punkte in Woche 24 erreichen konnten, definiert.

In der 16. Woche konnten in der Gruppe, die Upadacitinib 30mg QD erhalten haben, 71,0% (n=247) der Patient*innen ein EASI-75 Ansprechen erreichen. Bei der Therapie mit Dupilumab 300mg Q2W konnten im Vergleich 61,1% (n=210) den primären Endpunkt erzielen (Upadacitinib vs. Dupilumab: $p=0.006$). Alle weiteren sekundären Endpunkte konnten ebenfalls eine größere positive Wirkung von Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab zeigen. Diese betreffen unter anderen eine Verbesserung des Pruritus NRS ab Woche 1 (Mittelwert, 31,4% vs. 8,8%; $p<0.001$) und das Erzielen eines EASI-75 bereits in Woche 2 (43,7% vs. 17,4%); $p<0,001$) (163).

4 DISKUSSION

In dieser Diplomarbeit liegt der Fokus auf den Studienendpunkten in Hinblick auf die Wirksamkeit der systemischen Therapeutika in Form des EASI-75 Werts und des IGA-Ansprechens. Als positives EASI-75 Ansprechen wird das Erreichen einer Verbesserung von $\geq 75\%$ im Eczema Area and Severity Index bis zur entsprechenden Beobachtungswoche definiert. Das Erreichen eines klaren bis fast klaren Hautbildes mit einem Wert von 0 oder 1 im Investigator's Global Assessment Score ist als positives IGA-Ansprechen definiert. In der folgenden Diskussion wird das Outcome und die Ergebnisse der jeweiligen klinischen Phase III Studien auf diese Definitionen bezogen und mit der Wirksamkeit der derzeitigen, systemischen Standardtherapie mit 300mg Dupilumab Q2W verglichen. Um die Sicherheit der unterschiedlichen Biologika und JAK-Inhibitoren mit den Ergebnissen mit Dupilumab vergleichen zu können, werden die häufigsten Nebenwirkungen und das Auftreten von schwerwiegenden, unerwünschten Arzneimittelwirkungen (severe adverse effects, SAEs) beschrieben und diskutiert.

Dupilumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler Antikörper zur spezifischen Hemmung überaktiver Signalwege der zwei Schlüsselproteine, Interleukin 4 (IL-4) und IL-13. Diese Mediatoren gelten als wichtige Treiber der Entzündungsreaktion bei der AD. Dupilumab wurde in den klinischen Studien SOLO-1, SOLO-2, SOLO-CONTINUE, CHRONOS und CAFÉ, welche zum LIBERTY-Studienprogramm gehören, untersucht (124–126, 165). Der Antikörper wird zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren als First-Line Therapie eingesetzt. Laut der deutschen S2K-Leitlinie beträgt die Standarddosierung von Dupilumab 600mg als Anfangsdosis, gefolgt von 300mg Q2W. Der monoklonale Antikörper wird s.c. in Form einer Fertigspritze verabreicht.

In den Phase III Studien SOLO-1 und SOLO-2 zur Wirksamkeit von Dupilumab in Form einer Monotherapie konnten 44-51% der Proband*innen einen EASI-75 bereits in Woche 16 erreichen. Ein positives IGA-Ansprechen konnte bei 36-38% beobachtet werden (165). Die vielversprechende Wirkung von Dupilumab konnte durch die Kombination mit TCS in den Studien CAFÉ (126) und CHRONOS (125) noch weiter gesteigert werden (EASI-75: 63-69%; IGA: 39-40%).

4.1 Wirksamkeit von Nemolizumab im Vergleich zu Dupilumab

4.1.1 Nemolizumab vs. Dupilumab als Monotherapie über 12 Wochen

Vergleicht man die Ergebnisse der Phase II Studie von *Ruzicka et al.* (129) zur Wirksamkeit von Nemolizumab (Q4W) mit jener der derzeitigen systemischen Standardtherapie mit 300mg Dupilumab (Q2W) (123) ist folgendes festzuhalten. Nemolizumab wurde den Patient*innen über 12 Wochen unter Ausschluss der Anwendung von TCS verabreicht. Dosisabhängig konnte in der Verumgruppe 0,5mg/kg KG Q4W das höchste EASI-75 Ansprechen und positive IGA-Ansprechen erzielt werden. Am Ende der Beobachtungszeit (Woche 12) konnten 43,6% der Patient*innen eine Verbesserung von $\geq 75\%$ im EASI-Score und 19,6% einen IGA von 0 oder 1 erreichen. Im Vergleich dazu konnte in der Zusammenfassung der Phase III Studien SOLO-1 und SOLO-2 von *Thaci et al.* ein Anteil von 49,9% der Patient*innen mit 300mg Dupilumab (Q2W) einen EASI-75 und 28,4% ein IGA von 0 oder 1 nach 12 Wochen erreichen, mit einer weiteren deutlichen Steigerung des positiven Ansprechens bis zur 16. Woche (Abbildung 4) (165).

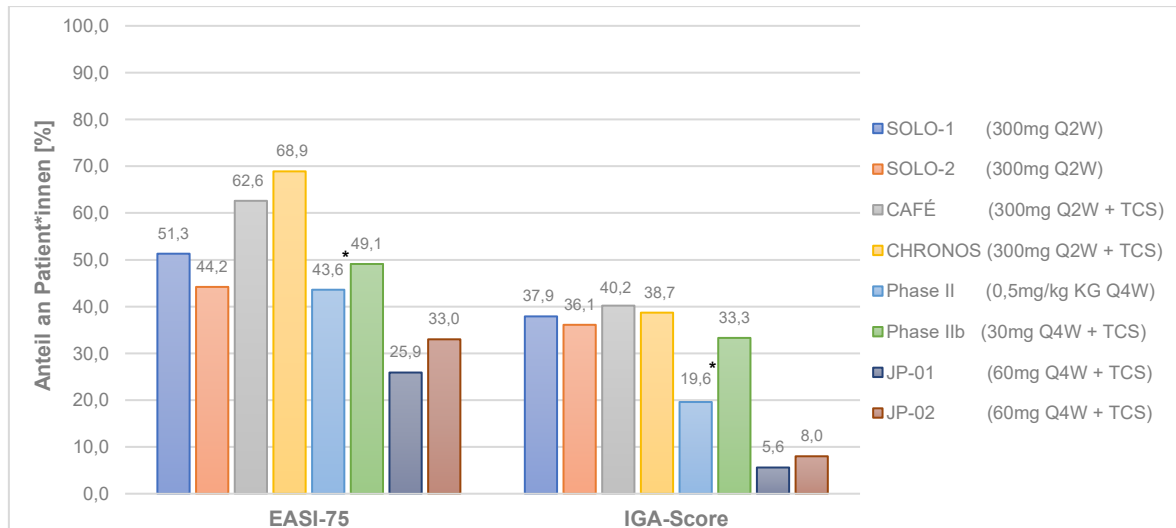


Abbildung 4: Vergleich der Wirksamkeit von Nemolizumab zur derzeitigen systemischen Standardtherapie mit Dupilumab 300mg Q2W. Studien zu Dupilumab: SOLO-1 (165), SOLO-2 (165), CAFÉ (126), CHRONOS (125); Studien zu Nemolizumab: Phase II (129, 130), Phase IIb (131), JP-01 (132), JP-02 (99). EASI-75 = Verbesserung im Eczema Area and Severity Index um $\geq 75\%$ in der 16. Woche. IGA = Investigator's Global Assessment Wert von 0 oder 1 (klares bis fast klares Hautbild) in Woche 16.

* Ergebnis der Phase II Studie zu Nemolizumab in Woche 12 (Studienende).

Vergleicht man die Ergebnisse nach 12 Wochen der Phase II und III Studien zur Monotherapie der jeweiligen Wirkstoffe, konnte ein höherer Anteil an Patient*innen unter Dupilumab ein positives EASI-75 Ansprechen und IGA-Ansprechen erreichen (Abbildung 4). Außerdem ist festzuhalten, dass in den SOLO-1 und SOLO-2 Studien (165) drei Mal so viele Patient*innen (n=671, n=708) wie im Vergleich zur Phase II Studie mit Nemolizumab von *Ruzicka et al.* (129) (n=216) teilnahmen. Mit einer Patient*innenanzahl von 54 Personen, die die präsentierte Dosierung von 0,5mg/kg KG (Q4W) erhielten, ist die Beobachtungsgruppe im Vergleich zu den beiden Dupilumab-Studien (SOLO-1/-2) deutlich geringer, weshalb eine Studie mit größerer Proband*innenanzahl zur Bestätigung der beobachteten Ergebnisse unter Nemolizumab notwendig ist.

Insgesamt konnten bei der Anwendung von Nemolizumab (0,5mg/kg KG; Q4W) vergleichbar vielversprechende Ergebnisse wie unter der derzeitigen systemischen Standardtherapie beobachtet werden. Ein entscheidender Vorteil bei der Therapie mit Nemolizumab gegenüber Dupilumab wäre eine Verlängerung des Dosierungsintervalls von in jeder 2. Woche auf alle 4 Wochen.

4.1.2 Nemolizumab vs. Dupilumab in Kombination mit TCS über 16 Wochen

Vergleicht man die Ergebnisse der Phase III Studie (CAFÉ) von *de Bruin-Weller et al.* (126) zur Wirksamkeit von Dupilumab in Kombination mit TCS mit zwei Phase III Studien (JP01 und JP02) von *Kabashima et al.* (130) und einer Phase IIb Studie von *Silverberg et al.* (131) von Nemolizumab + TCS über 16 Wochen zeigen sich folgende Ergebnisse. Nemolizumab zeigte in der Studie von *Silverberg et al.* in einer Dosierung von 30mg (Q4W) das höchste Therapieansprechen. In den Studien von *Kabashima et al.* wurde Nemolizumab in einer Dosierung von 60mg (Q4W) s.c. injiziert.

In der CAFÉ-Studie erreichten 62,6% der Patient*innen (Q2W) einen EASI-75 Wert und 40,2% der Patient*innen (Q2W) einen IGA-Wert von 0 oder 1 in Woche 16. Diese Ergebnisse bezüglich der Endpunkte IGA und EASI-75 bestätigten sich auch nach 16 Wochen in der CHRONOS-Studie zur Wirksamkeit von Dupilumab mit zusätzlichem Einsatz von TCS von *Blauvelt et al.* (125) (Abbildung 4).

Am Ende der Beobachtungszeit der Phase IIb Studie von *Silverberg et al.* konnten 49,1% der Patient*innen eine Verbesserung von $\geq 75\%$ im EASI-Score und 33,3% ein positives IGA-Ansprechen erzielen (131). In den Phase III Studien (JP01 und JP02) von *Kabashima et al.* erreichten 26-33% der Patient*innen eine Verbesserung von $\geq 75\%$ im EASI-Score und 6-8% ein IGA von 0 oder 1 (99, 132).

Ein deutlich höherer Anteil an Patient*innen hat unter Dupilumab + TCS im Vergleich zu Nemolizumab + TCS die Endpunkte EASI-75 und IGA 0 oder 1 erreicht (Abbildung 4). Deutliche Unterschiede bezüglich beider Endpunkte zeigten sich in den Nemolizumab Studien untereinander. Die Phase II Studie zeigte im Vergleich zur Phase III Studie ein doppelt so hohes Ansprechen im EASI-75 Wert und ein sechsfach höheres Ansprechen im IGA. Da es sich um verschiedene Dosierungsschemata handelt, ist ein direkter Vergleich der beiden Nemolizumab Studien schwierig. Es hat sich gezeigt, dass mit einer Dosierung von 30mg Q4W die besten Ergebnisse beobachtet werden konnten.

Die Phase III Studien sind aufgrund ähnlicher Anzahl von Studienteilnehmer*innen (CAFÉ-Studie n=325, JP01-Studie n=215) vergleichbar. Deshalb kann von einer Überlegenheit der Wirksamkeit von Dupilumab gegenüber jener von Nemolizumab in Bezug auf die beiden hier beschriebenen Studienendpunkte bis Woche 16 ausgegangen werden. Dennoch konnten mittels Nemolizumab + TCS im Vergleich zu Placebo signifikant bessere Ergebnisse beobachtet werden (99, 131, 132). Weitere Phase III Studien zur Wirksamkeit sind notwendig. Wie bereits im Detail beschreiben, erfolgt die Verabreichung der beiden humanisierten Antikörper s.c. In der Standardtherapie mit Dupilumab alle zwei Wochen (Q2W), während bei Nemolizumab nur noch alle vier Wochen (Q4W) eine Dosisgabe notwendig ist. Eine Verlängerung der Verabreichungsintervalle trägt zusätzlich zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patient*innen bei.

4.2 Wirksamkeit von Interleukin-13 Antikörpern im Vergleich zu Dupilumab

4.2.1 Tralokinumab vs. Dupilumab über 16 Wochen

In zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien (ECZTRA 1 und ECZTRA 2) wurde die Wirksamkeit von Tralokinumab als Monotherapie untersucht (136). Dabei wurden 1596 Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer AD in die Studie eingeschlossen. Die Patient*innen erhielten 300mg Tralokinumab Q2W bis Woche 16. Anschließend wurden die Patient*innen mit einem positiven klinischen Ansprechen auf die primären Endpunkte rerandomisiert und erhielten entweder 300mg Tralokinumab Q2W oder Q4W (136).

Am Ende der Beobachtungszeit (Woche 16) erreichten 25,0% in ECZTRA 1 und 33,2% in ECZTRA 2 der Patient*innen unter Tralokinumab und 51,3% und 44,2% (SOLO-1/-2) unter Dupilumab Q2W einen EASI-75 Wert. Ein IGA von 0 oder 1 erreichten 15,8% und 22,2% der Patient*innen unter Tralokinumab (ECZTRA 1 / 2) (136) und 37,9% und 36,1% unter Dupilumab (SOLO-1/-2) (165).

Die Wirksamkeit von Tralokinumab zeigt sich im Vergleich zu Dupilumab in den Monotherapie-Studien über 16 Wochen unterlegen (Abbildung 5). Es gibt bisher keine direkten Vergleichsstudien der beiden Wirkstoffe. Da die hier beschriebenen Studien ähnlich große Studienkohorten mit gleichen Patient*innencharakteristika aufweisen, ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse zulässig.

Silverberg et al. untersuchten in einer Phase III Studie (ECZTRA 3) mit 380 Patient*innen die Wirksamkeit von Tralokinumab in Kombination mit TCS (137). Tralokinumab wurde in einer Dosierung von 300mg Q2W s.c. injiziert. In einer weiteren randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase III Studie (ECZTRA 7) von *Gutermuth et al.* wurde Tralokinumab in Kombination mit TCS bei 277 Patient*innen mit schwerer AD, deren Krankheit mit CSA nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, untersucht (138). In der ECZTRA 7 Studie wurde Tralokinumab ebenfalls in einer Dosierung von 300mg Q2W verabreicht. Im Vergleich dazu untersuchte *de Bruin-Weller et al.* und *Blauvelt et al.* die Wirksamkeit von Dupilumab in Kombination mit TCS über einen Zeitraum von 16/52 Wochen (CAFÉ und CHRONOS) (125, 126).

In Woche 16 erreichten in der ECZTRA 3 Studie 56,0% der Patient*innen unter Tralokinumab ein EASI-75 Ansprechen und 38,9% ein IGA von 0 oder 1 (137). In der ECZTRA 7 Studie konnten 64,2% der Patient*innen ein positives EASI-75 Ansprechen in Woche 16 erzielen. Der IGA-Wert wurde in dieser Studie nicht erhoben (138). Im Vergleich dazu erreichten unter Dupilumab in Kombination mit TCS in der 16. Beobachtungswoche 62,6% bzw. 68,9% der Patient*innen einen EASI-75 Wert und 40,2% bzw. 38,7% ein positives IGA-Ansprechen (Abbildung 5) (125, 126).

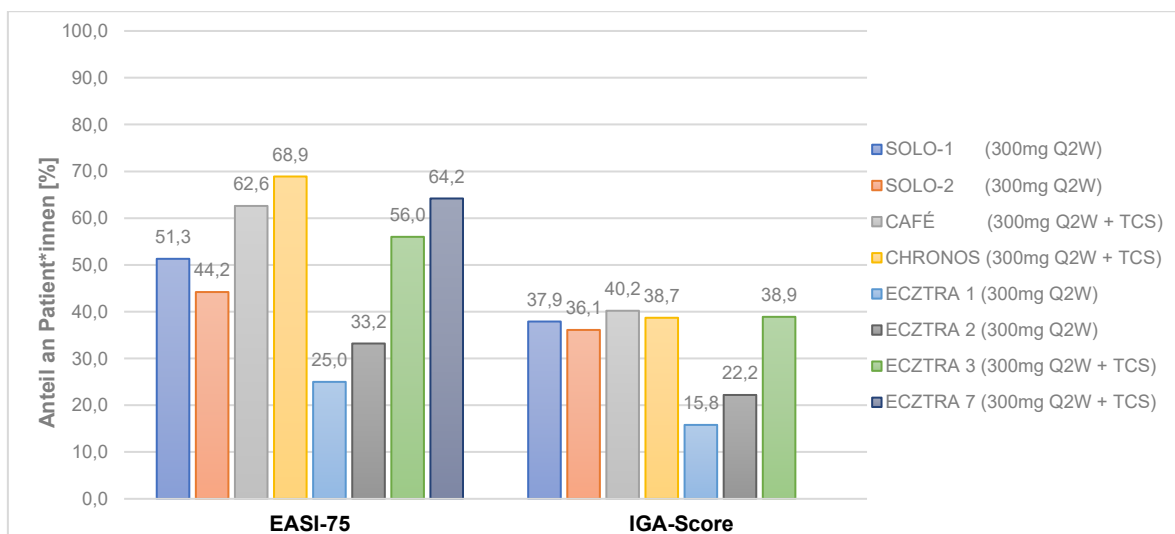


Abbildung 5: Vergleich der Wirksamkeit von Tralokinumab zur derzeitigen systemischen Standardtherapie mit Dupilumab 300mg Q2W. Studien zu Dupilumab: SOLO-1 (165), SOLO-2 (165), CAFÉ (126), CHRONOS (125); Studien zu Tralokinumab: ECZTRA 1 (136), ECZTRA 2 (136), ECZTRA 3 (137), ECZTRA 7 (138). EASI-75 = Verbesserung im Eczema Area and Severity Index um $\geq 75\%$ in der 16. Woche. IGA = Investigator's Global Assessment Wert von 0 oder 1 (klares bis fast klares Hautbild) in Woche 16.

Die Wirksamkeit von Tralokinumab zeigte sich im Vergleich zu Dupilumab in den Kombinationstherapie-Studien über 16 Wochen ähnlich wirksam in Bezug auf eine Verbesserung im EASI-Wert um $\geq 75\%$ und das Erreichen eines klaren bis fast klaren Hautbildes (IGA = 0,1). Die Patient*innenanzahl in der CAFÉ-Studie (n=325) sowie die Patient*innencharakteristika zur Studienbeginn sind mit jenen der ECZTRA 3 Studie (n=380) und der ECZTRA 7 Studie (n=277) vergleichbar.

4.2.2 Lebrikizumab vs. Dupilumab über 16 Wochen

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase IIb Studie von *Guttman-Yassky et al.* wurde die Wirksamkeit von Lebrikizumab als Monotherapie in mehreren Dosierungen (125mg Q4W, 250mg Q4W und 250mg Q2W) im Vergleich zu Placebo untersucht (141). Es wurden insgesamt 280 Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer AD in die Studie eingeschlossen.

Die höchste Wirksamkeit konnte bei einer Dosierung von 250mg Q2W beobachtet werden. Ein Anteil von 60,6% der Patient*innen unter Lebrikizumab 250mg Q2W erreichte ein positives EASI-75 Ansprechen und bei 44,6% wurde ein klares bis fast klares Hautbild (IGA = 0,1) in Woche 16 beobachtet (141).

Im Vergleich dazu wurde in den Phase III Studien zur Wirksamkeit von Dupilumab (300mg Q2W) SOLO-1 und SOLO-2 eine Verbesserung von $\geq 75\%$ im EASI Wert bei 51,3% bzw. 44,2% der Patient*innen festgestellt. Ein positives IGA-Ansprechen erreichten 37,9% bzw. 36,1% der Patient*innen in der SOLO-1 und der SOLO-2 Studie nach 16 Wochen (165).

Vergleicht man die Ergebnisse der Phase IIb Studie zu Lebrikizumab mit der Wirksamkeit der systemischen Standardtherapie konnte ein höherer Anteil an Patient*innen nach 16 Wochen unter Lebrikizumab 250mg Q2W beide Endpunkte (IGA 0,1 und EASI-75) erreichen (Abbildung 6). Diese Studie von *Guttman-Yassky et al.* liefert einen bedeutenden Hinweis, dass IL-13 eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der AD spielt. Die Hemmung von IL-13 allein könnte für den therapeutische Erfolg bei AD-Patient*innen ausreichen. Derzeit laufen zwei Phase III Studien (ADvocate 1 und ADvocate 2) zur Wirksamkeit von Lebrikizumab über 52 Wochen. Erste Ergebnisse werden im Jahr 2022 erwartet. Aus den ersten, bereits publizierten Ergebnissen zur Wirksamkeit von Lebrikizumab (Phase IIb) ist jedoch ein ähnlich gutes Ansprechen in Bezug auf EASI-75 und IGA = 0,1 wie unter Dupilumab zu erkennen (Abbildung 6). Zusätzlich könnte Lebrikizumab einen Dosierungsvorteil gegenüber Dupilumab bieten, da es in der Therapie nur einmal im Monat, während Dupilumab jede zweite Woche verabreicht werden muss.

Derzeit gibt es noch keine direkten Vergleichsstudien hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab und Dupilumab, welche nach Abschluss der ADvocate 1 und 2 Studien unbedingt notwendig sind, sollten die positiven Ergebnisse der Phase IIb Studie bestätigt werden.

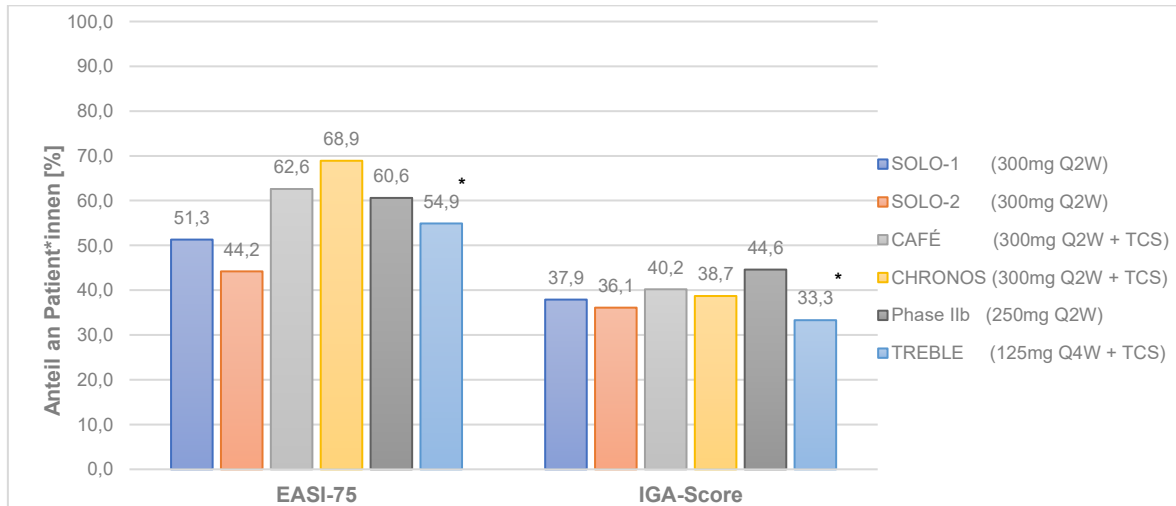


Abbildung 6: Vergleich der Wirksamkeit von Lebrikizumab zur derzeitigen systemischen Standardtherapie mit Dupilumab 300mg Q2W. Studien zu Dupilumab: SOLO-1 (165), SOLO-2 (165), CAFÉ (126), CHRONOS (125); Studien zu Lebrikizumab: Phase IIb (141), TREBLE (140). EASI-75 = Verbesserung im Eczema Area and Severity Index um $\geq 75\%$ in der 16. Woche. IGA = Investigator's Global Assessment Wert von 0 oder 1 (klares bis fast klares Hautbild) in Woche 16.

* Ergebnis der TREBLE Studie zu Lebrikizumab in Woche 12 (Studienende).

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase II Studie (TREBLE) von *Simpson et al.* wurde Patient*innen Lebrikizumab + TCS in mehreren Dosierungen (125mg Einzeldosis, 250mg Einzeldosis, 125mg Q4W) verabreicht und über 12 Wochen beobachtet (140). Vor der 12-wöchigen Behandlungszeit wurden die Patient*innen für zwei Wochen mit TCS behandelt. Es wurden 209 Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer AD und unzureichendem Ansprechen auf TCS in vier Gruppen randomisiert (140).

Das höchste Ansprechen konnte bei der Dosierung von 125mg Lebrikizumab Q4W beobachtet werden. Ein Anteil von 54,9% der Patient*innen erreichten ein EASI-75 Ansprechen und bei 33,3% konnte nach 12 Wochen ein IGA von 0 oder 1 erzielt werden (140).

Im Vergleich dazu konnte in den beiden Phase III Studien zur Wirksamkeit von Dupilumab in Kombination mit TCS (CAFÉ und CHRONOS) eine Verbesserung von $\geq 75\%$ im EASI-Wert bei 62,6% und 68,9% der Patient*innen und ein positives IGA-Ansprechen bei 40,2% und 39,2% nach 16 Wochen beobachtet werden (125, 126) (Abbildung 6). Nach 12 Wochen konnte sowohl in der CAFÉ als auch in der CHRONOS Studie ein Anteil von $>60\%$ der Patient*innen ein positives EASI-75 Ansprechen erreichen. Aufgrund der relativ geringen Anzahl an Patient*innen, die an der Phase IIb Studie teilgenommen hat (n=52, 125mg Q4W), ist eine Studie der klinischen Phase III zur Bestätigung der vorliegenden Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab notwendig.

4.3 Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren im Vergleich zu Dupilumab

4.3.1 Baricitinib vs. Dupilumab über 16 Wochen

Vergleicht man die Ergebnisse der klinischen Phase III Studien zur Wirksamkeit von Baricitinib mit jener der derzeitigen systemischen Standardtherapie mit 300mg Dupilumab (Q2W) sind vorerst folgende Unterschiede festzuhalten. Wie bereits im Detail beschrieben wird Dupilumab alle zwei Wochen s.c. verabreicht, während der selektive JAK1/2 Inhibitor Baricitinib täglich p.o. eingenommen werden kann. Dies erleichtert die Therapie der mittelschweren bis schweren AD, indem die Patient*innen sich nicht selbst das Medikament s.c. spritzen bzw. nicht alle zwei Wochen einen Arzttermin wahrnehmen müssen. Durch die p.o. Einnahme werden die Patient*innen nicht zusätzlich belastet, was zu einer weiteren Verbesserung der Lebensqualität führt.

Bei der Monotherapie mittels Baricitinib wurden in den 3 klinischen Phase III Studien BREEZE-AD1, -AD2 und -AD5 unterschiedliche Dosierungen von Baricitinib untersucht. In BREEZE-AD1 und -AD2 konnten in der Verumgruppe (4mg QD) die besten Ergebnisse in Hinblick auf EASI-75 und IGA bis Woche 16 erzielt werden (24,8% bzw. 21,1% und 16,8 bzw. 13,8%) (150). In der dritten Studie BREEZE-AD5 konnte im Vergleich zu den beiden vorhergegangenen Studien bei einer Dosierung von 2mg QD ein deutlich höherer Anteil an Patient*innen ein positives EASI-75 und IGA-Ansprechen erreichen (EASI-75: BREEZE-AD5 29,5%; AD1/AD2 18,7% und 17,9%; IGA: BREEZE-AD5 20,4%; AD1/-AD2 11,4%, 10,6%) (150, 151).

Wie auch schon bei der Therapie mit Dupilumab (300mg Q2W) konnte die Wirksamkeit von Baricitinib (4mg QD) durch Kombination mit TCS deutlich gesteigert werden. In der Phase III Studie BREEZE-AD7 konnten 47,8% und 30,6% der Patient*innen unter Baricitinib (4mg QD + TCS) einen EASI-75 und ein positives IGA-Ansprechen in der 16. Beobachtungswoche erreichen (155).

Die Anwendung von Baricitinib zur Therapie der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen konnte in Hinblick auf ein positives Ansprechen im EASI-75 und dem IGA keine vergleichbare Wirksamkeit zur derzeitigen systemischen Standardtherapie mit Dupilumab erzielt werden (Abbildung 7). Dennoch zeigt sich der Einsatz von selektiven JAK-Inhibitoren als eine zusätzliche neue Strategie zur Therapie der Symptomatik der AD, da im Vergleich mit Placebo ein signifikant höherer Anteil an Patient*innen die Studienendpunkte erreichen konnte. Die Möglichkeit der p.o. Einnahme erleichtert die Verabreichung und führt auch dadurch zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patient*innen.

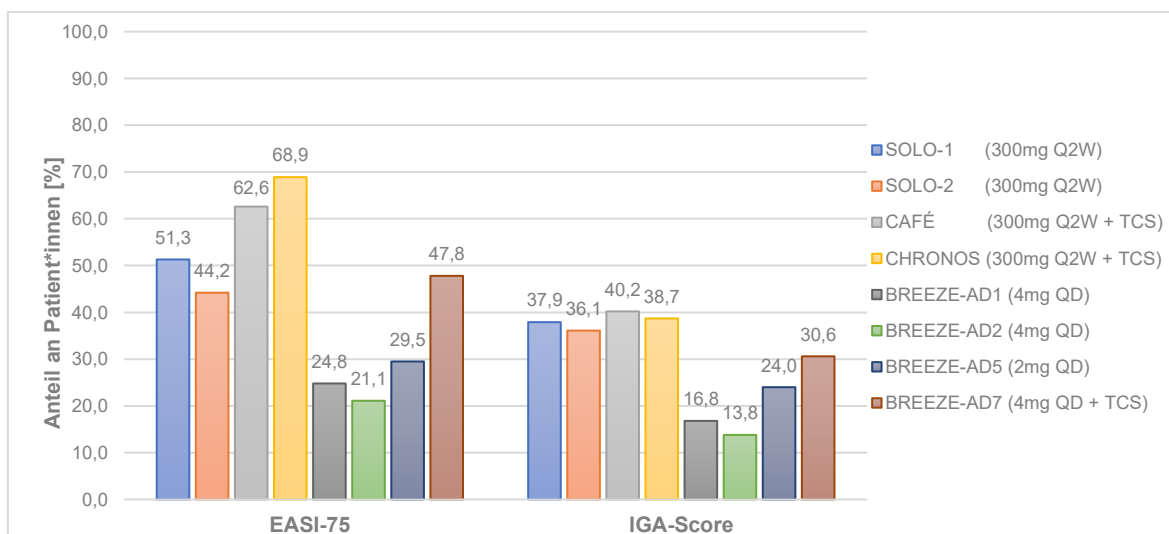


Abbildung 7: Vergleich der Wirksamkeit von Baricitinib zur derzeitigen systemischen Standardtherapie mit Dupilumab 300mg Q2W. Studien zu Dupilumab: SOLO-1 (165), SOLO-2 (165), CAFÉ (126), CHRONOS (125); Studien zu Baricitinib: BREEZE-AD1 (150), BREEZE-AD2 (150), BREEZE-AD5 (151), BREEZE-AD7 (155). EASI-75 = Verbesserung im Eczema Area and Severity Index um $\geq 75\%$ in der 16. Woche. IGA = Investigator's Global Assessment Wert von 0 oder 1 (klares bis fast klares Hautbild) in Woche 16.

4.3.2 Upadacitinib vs. Dupilumab über 16 Wochen

Ein weiterer selektiver JAK-Inhibitor ist Upadacitinib, der in den bisher durchgeführten Phase III Studien (Measure Up1 und Measure Up2) ein noch größeres Potential zur Therapie der AD zeigen konnte. In den beiden klinischen Studien zur Monotherapie mittels Upadacitinib konnte in 79,7% bzw. 72,9% der Patient*innen, denen 30mg QD verabreicht wurde, eine Verbesserung um $\geq 75\%$ im EASI Wert beobachtet werden (161). Im Gegensatz zu den Ergebnissen mit Dupilumab und Baricitinib konnte die Wirksamkeit im Fall von Upadacitinib durch Kombination mit TCS nicht weiter gesteigert werden (AD Up: EASI-75 in Woche 16: 77,1%) (162) (Abbildung 8).

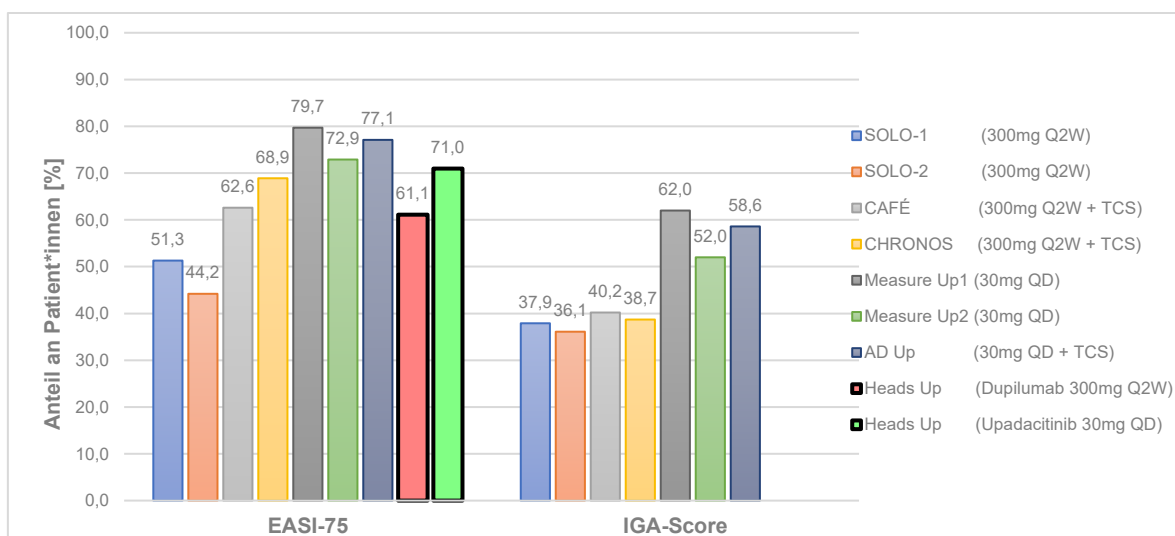


Abbildung 8: Vergleich der Wirksamkeit von Upadacitinib zur derzeitigen systemischen Standardtherapie mit Dupilumab 300mg Q2W. Studien zu Dupilumab: SOLO-1 (165), SOLO-2 (165), CAFÉ (126), CHRONOS (125); Studien zu Upadacitinib: Measure Up1 (161), Measure Up2 (161), AD Up (162), Heads Up: Vergleichsstudie der Wirksamkeit auf ein positives EASI-Ansprechen (163). EASI-75 = Verbesserung im Eczema Area and Severity Index um $\geq 75\%$ in der 16. Woche. IGA = Investigator's Global Assessment Wert von 0 oder 1 (klares bis fast klares Hautbild) in Woche 16.

Betrachtet man die Ergebnisse des IGA-Ansprechens der beiden Monotherapie-studien (Measure Up1 und Measure Up2) mit dem Ergebnis aus der Kombinations-therapie mit TCS (AD Up) konnte die Wirksamkeit von Upadacitinib wie schon im Hinblick auf den EASI-75 nicht weiter gesteigert werden (62,0%, 52,0% und 58,6%) (161, 162).

Im Vergleich zur Standardtherapie mit Dupilumab (300mg Q2W) konnte in allen Studien zur Wirksamkeit von Upadacitinib im EASI-75 Ansprechen ein 10% höherer Anteil an Patient*innen den Studienendpunkt bis Woche 16 erreichen. In Hinblick auf eine Verbesserung des Hautbildes (IGA=0,1) konnte sogar eine 20% höhere Wirksamkeit von Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab im Beobachtungszeitraum festgestellt werden (Abbildung 8). Dieses Ergebnis konnte in einer direkten Vergleichsstudie zur Wirksamkeiten von Upadacitinib und Dupilumab in Bezug auf den EASI-75 bestätigt werden (Heads Up: Dupilumab 300mg Q2W = 61,1%; Upadacitinib 30mg QD = 71,0%) (163).

4.4 Langzeitwirkung von systemischen Therapeutika

4.4.1 Wirkungsverlauf von Biologika und JAK-Inhibitoren bis Woche 16

Vergleicht man die Wirksamkeit der beschriebenen systemischen Therapeutika sind deutliche Unterschiede im Verlauf zu erkennen. In Abbildung 9 sind die Anteile der Patient*innen, die einen EASI-75 bzw. ein positives Ansprechen im IGA-Wert im Verlauf vom Beginn der jeweiligen Langzeitstudie bis Woche 16 dargestellt. Unter den Biologika konnten weder in den Studien zu Nemolizumab (Phase II (129, 130), JP-01 (132), JP-02 (99)), noch in jenen zur Wirksamkeit von Tralokinumab als Monotherapie (ECZTRA 1, ECZTRA 2) (136) vergleichbare Ergebnisse zur Standardtherapie in Bezug auf eine Verbesserung im EASI-Wert um $\geq 75\%$ erreicht werden (Abbildung 9a). Bei der Anwendung von Tralokinumab in Kombination mit TCS (ECZTRA 3) (137) konnte ein Anteil von 56,0% der Patient*innen einen EASI-75 in Woche 16 erreichen. Die Verlaufskurve entspricht dabei jener der Dupilumab Mono- und Kombinationsstudien (SOLO-1/-2 (165) und CHRONOS (125)).

Bei den selektiven JAK-Inhibitoren Baricitinib und Upadacitinib wurden sehr unterschiedliche Ergebnisse erzielt. Während mit Baricitinib nur ein sehr geringer Anteil an Proband*innen einen EASI-75 bis Woche 16 erreichen konnte (18,1%), zeigte sich mit Upadacitinib + TCS in den ersten 4 Wochen (72,4%) ein sehr gutes Ansprechen, welches bis hin zu Woche 16 beibehalten werden konnte (76,9%) (162). Damit konnte mit Upadacitinib in Kombination mit TCS in mehr Patient*innen eine Verbesserung im EASI-Wert um $\geq 75\%$ im Vergleich zur Standardtherapie mit Dupilumab bis Woche 16 beobachtet werden.

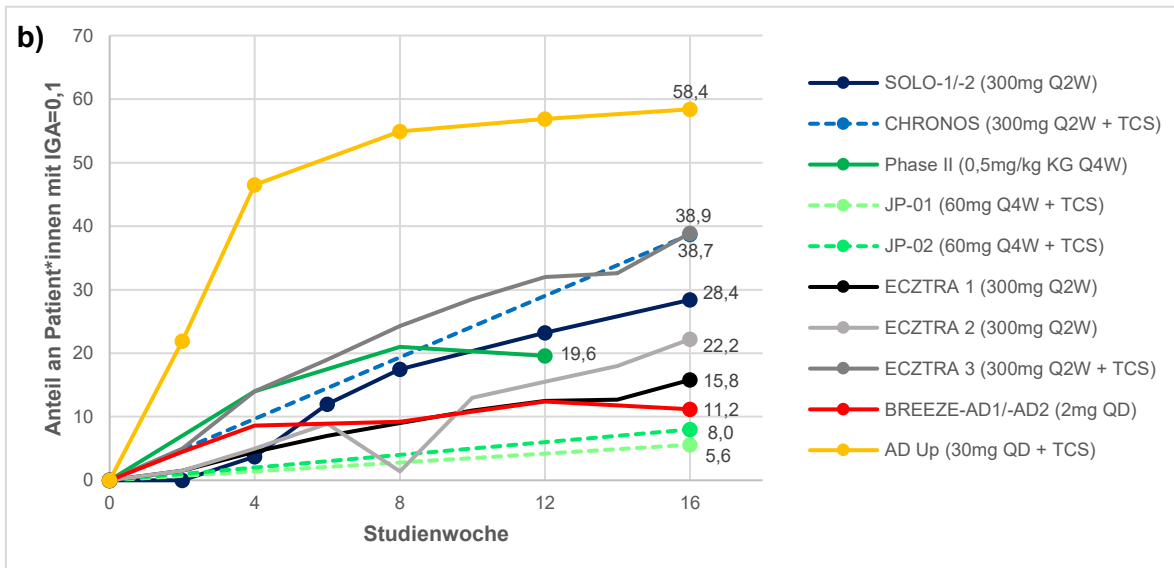
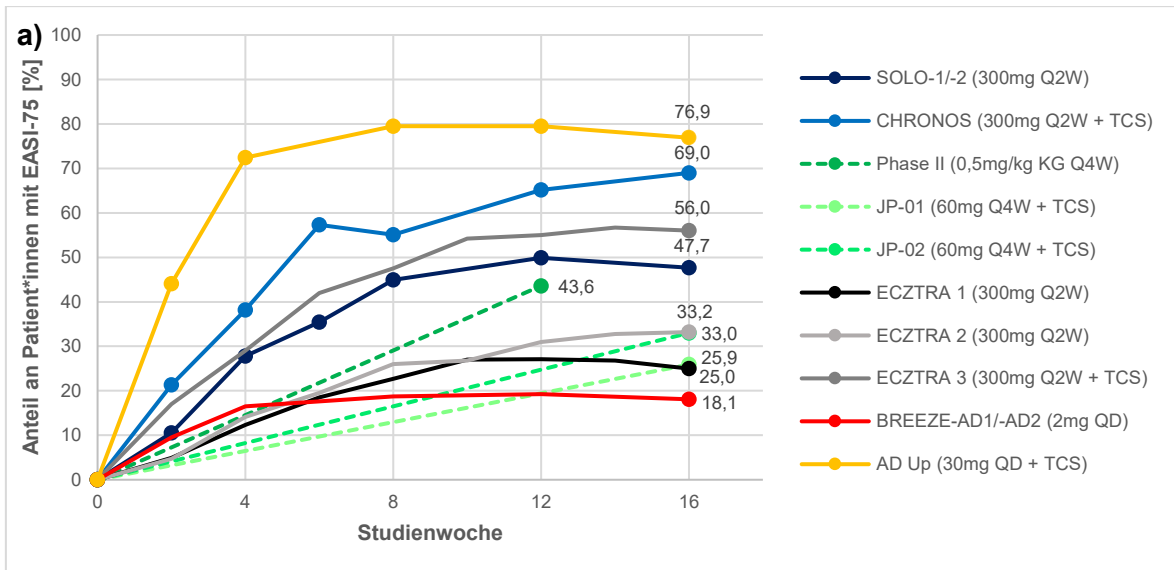


Abbildung 9: Wirkung von neuartigen systemischen Biologika und JAK-Inhibitoren im Vergleich zur Standardtherapie mit Dupilumab (Q2W) bis Woche 16; a) EASI-75; b) IGA = 0,1. Dupilumab (Monotherapie: SOLO-1/-2 (165); Kombination: CHRONOS (125)); Nemolizumab (Monotherapie: Phase II (130); Kombination: JP-01, JP-02 (99, 132)); Tralokinumab (Monotherapie: ECZTRA 1, ECZTRA 2 (136); Kombination: ECZTRA 3 (137)); Baricitinib (Monotherapie: BREEZE-AD1, -AD2 (150)); Upadacitinib (Kombination: AD Up (162)).; EASI-75 = Verbesserung im Eczema Area and Severity Index um $\geq 75\%$; IGA = Investigator's Global Assessment Wert von 0 oder 1 (klares bis fast klares Hautbild); Verlauf mit Datenpunkte = Datenpunkte in Studie publiziert; Verlauf ohne Datenpunkte = aus Grafik der Studie abgelesen; strichlierter Verlauf = nur Endpunkt in Studie publiziert.

Vergleichbare Ergebnisse konnten ebenfalls in Hinblick auf das Erreichen eines klaren bis fast klaren Hautbildes (IGA=0,1) beobachtet werden (Abbildung 9b). Nemolizumab zeigte in allen drei beschriebenen Studien (99, 129, 132) ein unterlegenes Ansprechen im IGA-Wert im Vergleich zur Standardtherapie mit Dupilumab. Die Monotherapie mit Tralokinumab konnte in 15,8% und 22,2% (136) der behandelten Patient*innen ein positives IGA-Ansprechen erzielen, während die Kombination mit TCS eine deutliche Steigerung der Wirksamkeit mit sich brachte und in der Folge ein vergleichbares Ergebnis zur Standardtherapie beobachtet werden konnte (137).

Die Behandlung mit Baricitinib (2mg QD) konnte auch im IGA-Ansprechen nur bei einem geringen Anteil an Proband*innen zu einem klaren bis fast klaren Hautbild bis Woche 16 führen (150). Der selektive JAK-Inhibitor Upadacitinib in Kombination mit TCS konnte auch bei diesem Studienendpunkt deutlich bessere Ergebnisse erzielen als die Therapie mit anderen, neuartigen systemischen Therapeutika (162) (Abbildung 9b). Mit einem Anteil von 58,4% der Patient*innen, die über 16 Wochen mit Upadacitinib 30mg QD + TCS (162) behandelt wurden, konnte ein um 18% besseres Ansprechen im Vergleich zur Standardtherapie (CHRONOS: 38,7%; CAFÉ: 40,2%) (125, 126) beobachtet werden.

4.4.2 Langzeitstudien zur Wirksamkeit von Biologika und JAK-Inhibitoren

In den jeweiligen Studien zur Langzeitwirkung von Nemolizumab, Tralokinumab, Baricitinib und Upadacitinib im Vergleich zur etablierten, systemischen Standardtherapie mit Dupilumab sind folgende Erkenntnisse festzuhalten. Die Ausgangswerte für ein positives EASI-75 bzw. IGA-Ansprechen in Abbildung 10 und 11 entsprechen den Anteilen jener Patient*innen in den Behandlungsgruppen, die in Woche 12 bzw. Woche 16 den jeweiligen Endpunkt erreicht haben.

Die positive Wirkung von Nemolizumab nimmt im Verlauf bis hin zu Woche 68 weiter zu. Vergleicht man die Wirksamkeit von Nemolizumab in Form einer Monotherapie mit den Ergebnissen aus der Kombination mit TCS, fällt auf, dass der zusätzliche Einsatz von TCS die Wirkung dieses Biologikums bis Woche 52 nicht weiter steigern kann. Bis zum Studienende konnten in der Monotherapiestudie (130) und der Kombinationstherapiestudie JP-01 (99) ähnlich positive Ergebnisse in Hinblick auf

ein EASI-75 Ansprechen erreicht werden (Phase II: 67,9% in Woche 64; JP-01: 66,4% in Woche 68). Die Wirksamkeit von Nemolizumab in Kombination mit TCS zeigt einen um >10% geringeren Effekt auf eine Verbesserung im EASI-Wert im Vergleich zu Dupilumab + TCS (Abbildung 10). Vorteil gegenüber Dupilumab bleibt jedoch die Verlängerung des Verabreichungsintervalls von Q2W auf Q4W.

In der AD Up Verlängerungsstudie zur Wirksamkeit von Upadacitinib können die Ergebnisse ebenfalls direkt mit den Resultaten von den Phase III Studien zur Standardtherapie mit Dupilumab verglichen werden. Die Therapie mit Upadacitinib (30mg QD + TCS) konnte im Vergleich der Biologika und JAK-Inhibitoren den größten Erfolg im EASI-75 Ansprechen bis Woche 16 erreichen, wie in Abbildung 10 dargestellt (76,9%) (162). Über die folgenden 36 Wochen konnte die positive Wirkung von Upadacitinib größtenteils erhalten bleiben (Woche 52: 69,0%) (164). Damit liegt der Erfolg der Therapie im Bereich des Ergebnisses der Standardtherapie in Kombination mit TCS (65,2%) und leicht unter den Resultaten von Dupilumab in Monotherapie (71,6%; Abbildung 10).

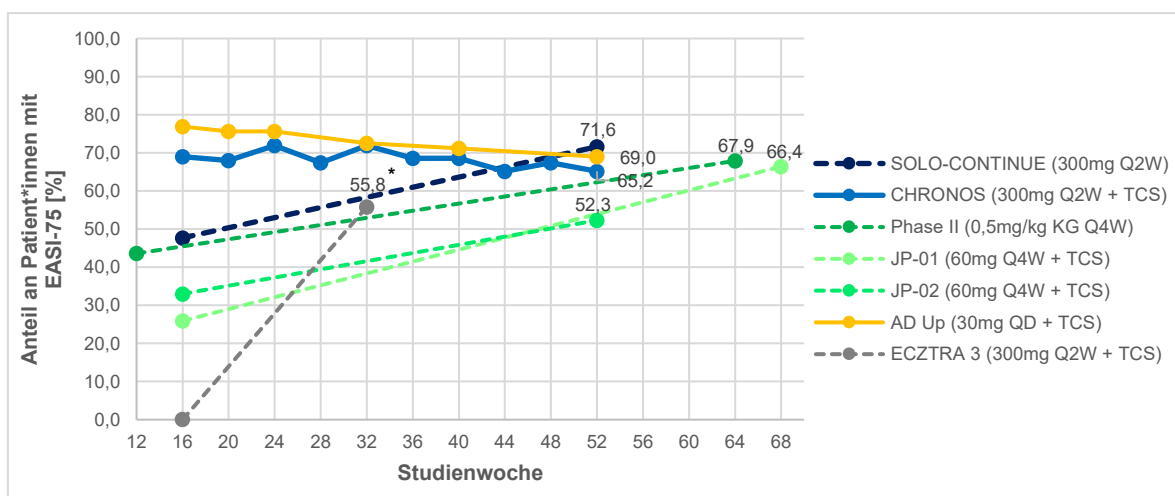


Abbildung 10: Vergleich der Langzeitwirkung von neuartigen Biologika und JAK-Inhibitoren im Vergleich zur Standardtherapie mit Dupilumab. Dupilumab (Monotherapie: SOLO-CONTINUE (124); Kombination: CHRONOS (125)); Nemolizumab (Monotherapie: Phase II (130); Kombination: JP-01, JP-02 (99, 132)); Tralokinumab (Kombination: ECZTRA 3 (137)); Baricitinib (Monotherapie: BREEZE-AD3 (159)); Upadacitinib (Kombination: AD Up (162)). EASI-75 = Verbesserung im Eczema Area and Severity Index um $\geq 75\%$; Verlauf mit Datenpunkte = Datenpunkte publiziert; Verlauf ohne Datenpunkte = aus Grafik der Studie abgelesen; strichlierter Verlauf = nur Endpunkt publiziert.

* Anteil an Patient*innen mit EASI-75 in Woche 32, die bis Woche 16 den Endpunkt nicht erreichten

In Bezug auf ein klares bis fast klares Hautbild nach dem IGA-Wert können im Vergleich der Langzeitwirkungen folgende Ergebnisse festgehalten werden. Wie bereits für den EASI-75 beschrieben, sind die Resultate aus den Kombinationstherapiestudien zu Nemolizumab (JP-01, JP-02) der Wirksamkeit von Dupilumab bis Woche 52 unterlegen (Abbildung 11). Erneut zeigt sich in der Phase II Studie der Monotherapie deutlich bessere Ergebnisse im Verlauf bis Woche 52 im Vergleich zur Kombinationstherapie (99, 130).

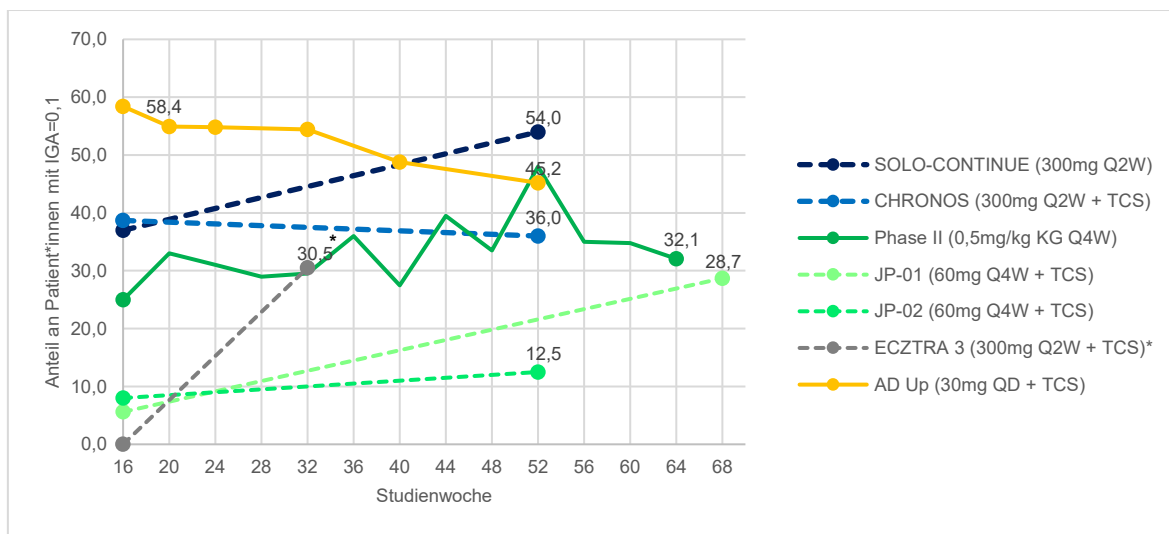


Abbildung 11: Vergleich der Langzeitwirkung von neuartigen Biologika und JAK-Inhibitoren im Vergleich zur Standardtherapie mit Dupilumab. Dupilumab (Monotherapie: SOLO-CONTINUE (124); Kombination: CHRONOS (125)); Nemolizumab (Monotherapie: Phase II (130); Kombination: JP-01, JP-02 (99, 132)); Tralokinumab (Kombination: ECZTRA 3 (137)); Baricitinib (Monotherapie: BREEZE-AD3 (159)); Upadacitinib (Kombination: AD Up (162)). IGA = Investigator's Global Assessment Wert von 0 oder 1 (klares bis fast klares Hautbild); Verlauf mit Datenpunkte = Datenpunkte in Studie publiziert; Verlauf ohne Datenpunkte = aus Grafik der Studie abgelesen; strichlierter Verlauf = nur Endpunkt in Studie publiziert.

* Anteil an Patient*innen mit IGA = 0,1 in Woche 32, die in der ersten Phase den Endpunkt nicht erreichten.

Wie schon beim EASI-75 zeigt sich auch bei der Betrachtung des Wirkungsverlaufs von Upadacitinib im IGA-Ansprechen (IGA=0,1) ein ähnliches Bild. Bereits in Woche 2 konnte ein deutlich besserer Effekt in Bezug auf IGA im Vergleich zur Standardtherapie festgestellt werden (Abbildung 11) (162). Ab Woche 16 (58,4%) wurde eine leichte Tendenz zu einer Abnahme der Wirksamkeit bis Woche 52 (46,2%) beobachtet (Abbildung 11) (164). Dennoch zeigt die Kombinationstherapie von

Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab + TCS einen erhöhten Anteil an Patient*innen mit positivem IGA-Ansprechen über den Beobachtungszeitraum. Wie schon im EASI-75 konnten auch im IGA die besten Wirksamkeiten in der SOLO-CONTINUE Studie zur Langzeitwirkung von Dupilumab (Q2W) als Monotherapie mit 54,0% erzielt werden (124).

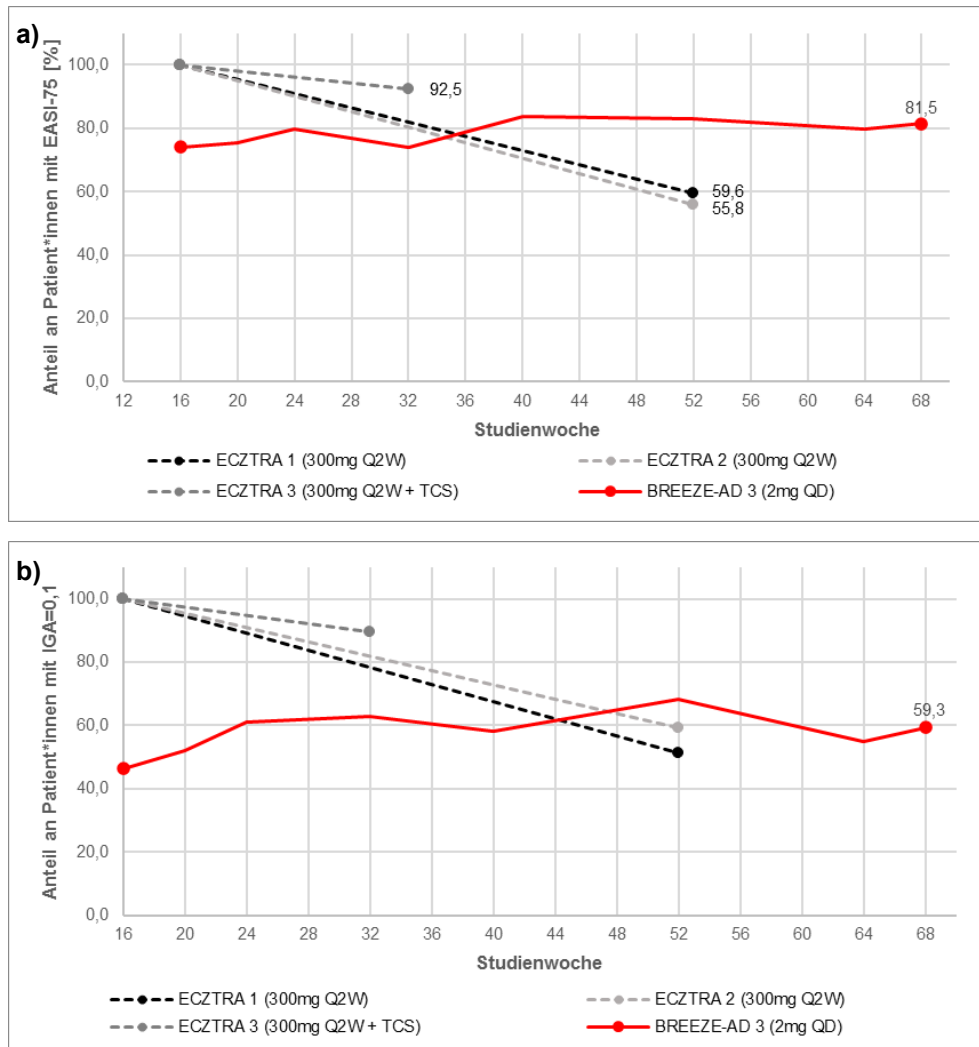


Abbildung 12: Grafische Darstellung der Langzeiteffizienz von Tralokinumab und Baricitinib von Woche 16 bis zum Ende der Verlängerungsstudie. a) EASI-75 = Verbesserung im Eczema Area and Severity Index um $\geq 75\%$; b) IGA = Investigator's Global Assessment Wert von 0 oder 1 (klares bis fast klares Hautbild). Tralokinumab (Monotherapie: ECZTRA 1, ECZTRA 2 (136); Kombination: ECZTRA 3 (137)); Baricitinib (Monotherapie: BREEZE-AD3 (159)). Verlauf ohne Datenpunkte = aus Grafik der Studie abgelesen; strichlierter Verlauf = nur Endpunkt in Studie publiziert.

Die Ergebnisse von ECZTRA 3 zur Wirksamkeit von Tralokinumab + TCS wurden ab Woche 16 in zwei unterschiedliche Gruppen je Endpunkt eingeteilt. Jener Anteil an Patient*innen, der bis Woche 16 ein positives IGA oder EASI-75 Ansprechen erreichen konnte, wird mit den Patient*innen, die den Endpunkt nicht in Woche 16 erzielen konnten verglichen. Dementsprechend sind in Abbildung 10 und 11 jene Patient*innengruppen dargestellt, in denen 0% in Woche 16 den Endpunkt erreicht haben. Hier zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Studienteilnehmer*innen, die den Endpunkt bis Woche 32 erreichen konnten.

In Abbildung 12 wird das Beibehalten der Wirksamkeit von Tralokinumab als Mono- und in Kombinationstherapie von Woche 16 bis 32 dargestellt. Weiters wird der Erhalt eines EASI-75 oder eines IGA=0,1 über 52 Wochen mittels Baricitinib dargestellt.

4.5 Sicherheit von neuen Biologika und JAK-Inhibitoren

In klinische Phase II und Phase III Studien von neuen systemischen Therapeutika zur Anwendung bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD wird neben der Wirksamkeit in Hinblick auf verschiedene Studienendpunkte (z.B.: EASI-75, IGA etc.) auch die Sicherheit der Biologika und JAK-Inhibitoren beurteilt. Dies erfolgt durch die Bestimmung des Auftretens von unerwünschten Nebenwirkungen (adverse events, AEs) sowie von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (serious adverse events, SAEs). Zusätzlich wird die Beobachtung von Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie und in weiterer Folge zum Ausstritt aus der Studie geführt haben, bestimmt.

Die Einteilung von AEs wurde nach dem „Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung“ (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) vorgenommen. Die in dieser Diplomarbeit betrachteten AEs können in Infektionen und Infestationen (Haut- und Nicht-Hautinfektionen) und in bevorzugte Begriffe nach dem MedDRA (nicht durch Infektionen verursachte AEs) unterteilt werden (166). In dieser Diplomarbeit werden zur Beurteilung und dem Vergleich der Sicherheiten unterschiedlicher, systemischer Therapeutika das Auftreten von AEs, die am häufigsten beobachteten AEs und das Gesamtaufreten von SAEs diskutiert.

4.5.1 Sicherheit der Therapie mit Dupilumab

4.5.1.1 Nebenwirkungen (AEs) von Dupilumab

Bei der Beurteilung der Sicherheit der derzeitigen Standardtherapie mittels 300mg Dupilumab (Q2W) als Monotherapie bzw. in Kombination mit TCS konnten in den Studien der LIBERTY AD Serie (SOLO-1, SOLO-2, SOLO-CONTINUE, CHRONOS und CAFÉ) folgende Ergebnisse festgehalten werden.

In den beiden Monotherapie-Studien SOLO-1 und SOLO-2 traten insgesamt bei einer Dosierung von 300mg Dupilumab Q2W bei 72,9% bzw. 65,3% der Patient*innen zumindest eine unerwünschte Nebenwirkung bis zur 16. Beobachtungswoche auf. Im Vergleich dazu wurden bei 65,3% bzw. 71,8% der Proband*innen in der Placebo-Gruppe AEs im Beobachtungszeitraum gemeldet (123). Zu den am häufigsten auftretenden nicht durch eine Infektion verursachten AEs in der 300mg Dupilumab Q2W Verumgruppe zählten eine Exazerbation der AD (13-14%), eine Reaktion an der Injektionsstelle (8-14%) und Kopfschmerzen (8-9%). Infektionen und Infestationen wurden während der 16 Wochen bei 34,9% bzw. 27,5% der Patient*innen gemeldet. Zu den häufigsten Infektionen zählten Nasopharyngitis (8-10%), Konjunktivitis (4-5%) und eine Infektion des oberen Respirationstraktes (3%).

In der Phase III Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab in Kombination mit TCS (CAFÉ) wurde ein ähnlich häufiges Auftreten von AEs beobachtet (72,0%). Die Ergebnisse hinsichtlich der am häufigsten beobachteten AEs unter der Therapie mit Dupilumab aus den SOLO-1 und SOLO-2 Studien konnte in der CAFÉ Studie bestätigt werden. Die häufigsten Infektionen und Infestationen waren Nasopharyngitis (20,6%) und Konjunktivitis (11,2%). Insgesamt konnten keine signifikant häufiger auftretenden AEs bei der Therapie mit 300mg Dupilumab Q2W im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet werden (126).

4.5.1.2 Langzeitsicherheit der Therapie mit Dupilumab

In den Langzeitstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab als Monotherapie oder in Kombination mit TCS (SOLO-CONTINUE und CHRONOS) konnten die primären Ergebnisse der bereits beschriebenen Phase III Studien bestätigt werden. Bei 70,7% bzw. 88,2% der Proband*innen aus der 300mg Dupilumab Q2W ohne oder plus TCS Verumgruppe wurden innerhalb des Beobachtungszeitraums von 52 Wochen unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemeldet (SOLO-CONTINUE (124) und CHRONOS (125)). Die häufigsten AEs waren AD, eine Reaktion an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, eine Infektion des oberen Respirationstraktes und Konjunktivitis.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Häufigkeiten des Auftretens von AEs der Verumgruppe (300mg Dupilumab Q2W) und der Placebo-Gruppe nahezu gleich sind. Außerdem konnten keine signifikanten Dupilumab-induzierten Abnormalitäten in den Laborwerten festgestellt werden. Lediglich Reaktionen an der Injektionsstelle und Konjunktivitis trat bei Patient*innen unter Dupilumab häufiger auf als in der Placebo-Gruppe (125).

4.5.2 Sicherheit der Therapie mit Nemolizumab

In der 12-wöchigen klinischen Phase II Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab bei der Anwendung bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD konnten keine signifikanten Unterschiede bzw. keine Dosisabhängigkeit auf die Häufigkeit des Auftretens von AEs beobachtet werden. In der Verumgruppe mit 0,5mg/kg KG Nemolizumab wurde bei 66,7% der Patient*innen zumindest eine AE im Vergleich zu 71,7% AEs in der Placebo-Gruppe gemeldet (129). Die am häufigsten beobachteten AEs waren eine Exazerbation der AD (18,5%), Nasopharyngitis (11,1%), eine Infektion des oberen Respirationstraktes (1,9%) und periphere Ödeme (5,6%). Eine Exazerbation der AD und das Auftreten von peripheren Ödemen waren in den Studiengruppen, die Nemolizumab in unterschiedlichen Dosierungen erhielten, im Vergleich zur Placebo-Gruppe bis zur 12. Beobachtungswoche häufiger.

In den beiden klinischen Phase III Studien JP-01 und JP-02 wurden folgende Daten zur Sicherheit von Nemolizumab erhoben. In der Publikation der Ergebnisse bis Woche 16 der JP-01 Studie wurden bei 70,8% der Patient*innen, die mit 60mg Nemolizumab Q4W behandelt wurden, AEs beobachtet. Zu den häufigsten AEs im Zeitraum von 16 Wochen zählten wie schon in der Phase II Studie AD (20,8%), Nasopharyngitis (15,3%), jedoch kein peripheres Ödem. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen von besonderem Interesse zählten eine mit der Injektion in Verbindung stehende Reaktion, eine Hautinfektion (9,7%) und ein erhöhter Kreatinkinase-Wert im Blut (1,4%) (132).

In der Publikation von *Kabashima et al.* über zwei Langzeit-Phase III Studien (JP-01: 68 Wochen, JP-02: 52 Wochen) wurden die vorangegangenen Daten zur Sicherheit bestätigt. Bei 94,3% der Patient*innen, die zumindest eine Dosis Nemolizumab erhalten haben, wurde mindestens eine AE beobachtet, wovon die meisten als mild eingestuft werden konnten (89,3%) (99).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die meisten AEs als mild klassifiziert werden konnten und Nasopharyngitis, Verschlechterung der AD, ein erhöhter Kreatinkinase-Wert im Blut und eine Infektion des oberen Respirationstrakts zu den am häufigsten beobachteten AEs unter Nemolizumab zählen.

4.5.3 Sicherheit der Therapie mit IL-13 Antikörpern

4.5.3.1 Nebenwirkungen (AEs) und Langzeitsicherheit von Tralokinumab

Die Sicherheit der Anwendung von Tralokinumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD in Erwachsenen als Monotherapie oder in Kombination mit TCS wurde in 4 klinischen Phase III Studien (ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 und ECZTRA 7) untersucht.

In den Monotherapie-Studien ECZTRA 1 und ECZTRA 2 wurde die Häufigkeit von AEs sowohl über einen Zeitraum von 16 als auch von 52 Wochen dokumentiert. Es zeigten sich bis zur 16. Beobachtungswoche keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von AEs zwischen der Verumgruppe (300mg Tralokinumab Q2W) und der Placebo-Gruppe (76,4% bzw. 61,5% und 77,2% bzw. 66,0%) (136). Bis zum Ende

der Studie (Woche 52) verringerte sich die Häufigkeit des Auftretens der meisten AEs. Die meisten Nebenwirkungen konnten als mild bis moderat eingestuft werden. Zu den am häufigsten beobachteten AEs bei Patient*innen, die Tralokinumab erhielten, zählten unter anderen eine Verschlechterung der AD (17-26%), eine virale Infektion des oberen Respirationstrakts (8-23%) und Konjunktivitis (3-7%). Eine Hautinfektion trat lediglich bei 1-2% der Proband*innen unter Tralokinumab auf (136).

In der Kombinationsstudie von Tralokinumab mit TCS (ECZTRA 3) konnten die Ergebnisse der vorangegangenen Studien größtenteils bestätigt werden (137). Bis Woche 16 wurden in 71,4% der Patient*innen unter Tralokinumab (300mg Q2W) AEs beobachtet. Erneut konnten die meisten AEs als mild bis moderat klassifiziert werden und bei der Mehrheit an AEs konnte bis zum Ende der initialen Behandlungsphase ein Abheilen beobachtet werden. Zu den am häufigsten auftretenden AEs zählten eine virale Infektion des oberen Respirationstrakts (19,4%), Konjunktivitis (11,1%) und eine Verschlechterung der AD (2,4%). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von ECZTRA 1 und 2 wurde eine Reaktion an der Injektionsstelle in 6,7% der Patient*innen in der 300mg Tralokinumab Q2W + TCS Gruppe im Vergleich zu 0% in der Placebo-Gruppe beobachtet (137).

In der Fortsetzungsphase bis hin zu Woche 32 konnte keine Erhöhung des Auftretens von AEs der Verumgruppe beobachtet werden. Es wurden mehr AEs in der Gruppe an Patient*innen, die nach Woche 16 weiterhin mit 300mg Tralokinumab Q2W behandelt wurden, im Vergleich zu jenen, die anschließend nur noch Q4W das Medikament verabreicht bekommen haben, gemeldet (137).

In der zweiten klinischen Phase III Studie zur Therapie mit Tralokinumab in Kombination mit TCS von Patient*innen, die nicht auf eine Behandlung mit CSA ansprachen, konnten keine zusätzlichen Informationen bezüglich der Sicherheit von Tralokinumab veröffentlicht werden. Bei 77,5% der Proband*innen trat zumindest einmal eine AE in dem Beobachtungszeitraum von 26 Wochen auf (138).

4.5.3.2 Nebenwirkungen (AEs) und Langzeitsicherheit von Lebrikizumab

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab wurde bislang in einer Phase II (TREBLE) und einer Phase IIb Studie untersucht. In der TREBLE-Studie konnten keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von AEs zwischen allen Gruppen die Lebrikizumab erhielten im Vergleich zur Placebo-Gruppe bis Woche 20 festgestellt werden (140). Bei 54,0% der Patient*innen unter Lebrikizumab 125mg Q4W trat zumindest eine AE im Beobachtungszeitraum auf. Die meisten Nebenwirkungen wurden als mild bis moderate eingestuft. Zu den am häufigsten beobachteten AEs zählten unter anderen Hautinfektionen (6,0%), Reaktionen an der Injektionsstelle (4,0%) und eine Infektion, Irritation und Entzündung der Bindehaut (6,0%) (140).

In der Phase IIb Studie von *Guttman-Yassky et al.* zu Lebrikizumab als Monotherapie konnten die primären Ergebnisse bestätigt werden (141). Insgesamt wurde von 57,5% der Patient*innen unter Lebrikizumab 125mg Q4W zumindest eine AE gemeldet. Die meisten dokumentierten Nebenwirkungen waren von mildem bis moderatem Schweregrad und Proband*innen setzten in der Regel die Studie fort. Die häufigsten AEs waren eine Infektion des oberen Respirationstraktes (8,2%), Nasopharyngitis (5,5%) und eine Reaktion an der Injektionsstelle (2,7%). Eine Konjunktivitis wurde lediglich bei 1,4% der Patient*innen beobachtet. Insgesamt wurden die AEs mit vergleichbarer Häufigkeit bei der Therapie mit Lebrikizumab und in der Placebo-Gruppe dokumentiert (141).

4.5.4 Sicherheit der Therapie mit JAK-Inhibitoren

4.5.4.1 Nebenwirkungen (AEs) und Langzeitsicherheit von Baricitinib

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung des selektiven JAK-Inhibitors „Baricitinib“ in Form einer Monotherapie bzw. in Kombination mit TCS als Alternative zur derzeitigen, systemischen Standardtherapie mittels Dupilumab wurden in mehreren klinischen Phase III Studien (BREEZE-AD1, -AD2, -AD3, -AD5 und -AD7) untersucht. Zusätzlich wurde eine erweiterte Studie zur Sicherheit von Baricitinib in einer Dosierung von 2mg QD durchgeführt, in der die Ergebnisse von 8 klinischen Studien zusammengefasst wurden (158).

In den beiden Monotherapie-Studien BREEZE-AD1 und -AD2 konnten folgende Daten zur Sicherheit zu Baricitinib erhoben werden. Es wurde eine vergleichbare Häufigkeit des Auftretens von AEs zwischen allen Verumgruppen unterschiedlicher Baricitinib Dosierungen und der Placebo-Gruppe beobachtet. Bei 58,4% bzw. 53,7% der Patient*innen unter Baricitinib 4mg QD traten im Vergleich zu 54,2% bzw. 56,1% in der Placebo-Gruppe AEs im Zeitraum von 16 Wochen auf (BREEZE-AD1 und -AD2) (150). Die meisten Nebenwirkungen waren von mildem bis moderatem Schweregrad. Zu den am häufigsten beobachteten AEs zählten unter anderen Nasopharyngitis (8-10%), eine Infektion des oberen Respirationstrakts (3%), ein erhöhter Level des Kreatinkinase-Wertes im Blut (3-6%) und Kopfschmerzen (8-9%). Kopfschmerzen wurden im Vergleich zur Placebo-Gruppe (6,4% bzw. 2,0%) häufiger in der Verumgruppe (4mg QD: 8,0% bzw. 8,9%) beobachtet (150).

In der klinischen Phase III Studie zur Sicherheit von Baricitinib in Kombination mit TCS (BREEZE-AD7) wurde ebenfalls eine Verumgruppe mit 4mg QD behandelt (155). In dieser Studie konnten häufiger AEs bei Patient*innen in der 4mg QD und 2mg QD Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet werden (57,7%, 56,0% und 38,0%). Die meisten AEs konnten als mild bis moderat eingestuft werden. In der Baricitinib 4mg QD Gruppe mussten 4,5% der Patient*innen die Therapie abbrechen im Vergleich zu 0,9% und 0% in der Placebo bzw. der 2mg QD Gruppe. Zu den häufigsten AEs zählten in der 4mg QD Gruppe Nasopharyngitis (15,3%), eine orale Herpesvirus-Infektion (3,6%), eine Infektion des oberen Respirationstraktes (2,7%) und eine Herpes simplex Infektion (2,7%) (155).

In der Erweiterungsstudie von *King et al.* wurde im sogenannten „Placebo-kontrollierten Datensatz“ alle Ergebnisse zur Sicherheit der p.o. Anwendung von Baricitinib 2mg QD bis Woche 16 aus einer Phase II Studie und 5 Phase III Studien analysiert (158). In dieser Analyse konnte ein leicht erhöhtes Auftreten von AEs in der 2mg QD Verumgruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe festgestellt werden (57,9% vs. 51,6%). Zu den am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen zählten Nasopharyngitis (10,3% vs. 10,6%), Kopfschmerzen (6,3% vs. 3,5%), eine Infektion des oberen Respirationstrakts (4,5% vs. 2,4%) und Herpes simplex (2,0% vs. 0,9%) (158). In dieser Studie konnte das bereits erarbeitete Sicherheitsprofil von Baricitinib weiter bestätigen (157).

4.5.4.2 Nebenwirkungen (AEs) und Langzeitsicherheit von Upadacitinib

Die Wirkung und Sicherheit eines weiteren JAK-Inhibitors „Upadacitinib“ wurde in einer Phase IIb (160), zwei Phase III Studien zur Monotherapie (Measure Up1 und Measure Up 2) (161) und einer Phase III Studie zu Upadacitinib in Kombination mit TCS (AD Up) (162, 164) untersucht. Zusätzlich wurden im August 2021 die Ergebnisse einer direkte Vergleichsstudie von Upadacitinib und Dupilumab (Heads Up) im *JAMA Dermatology* veröffentlicht (163).

In den beiden Monotherapie-Studien Measure Up1 und Measure Up2 wurden bis zur 16. Beobachtungswoche folgende Daten zur Sicherheit der Anwendung von Upadacitinib erhoben. In der Verumgruppe (30mg QD) wurde ein leicht erhöhtes Auftreten von AEs im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet (73,3% bzw. 61,3% vs. 59,1% bzw. 52,5%). Zu den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen in der Upadacitinib 30mg QD Gruppe zählten Akne (15-17%), eine Infektion des oberen Respirationstrakts (6-13%), Nasopharyngitis (6-12%), Kopfschmerzen (7%) und eine Erhöhung des Kreatinkinase-Wertes im Blutplasma (4-6%). Akne trat deutlich häufiger in der Upadacitinib 30mg QD Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe auf (14,5% bzw. 17,2% vs. 2,1% bzw. 2,2%). Eine Verschlechterung der AD wurde häufiger in der Placebo-Gruppe beobachtet (Placebo 9%; 30mg QD 1%).

In der AD Up Studie zur Kombination von Upadacitinib mit TCS wurden die Ergebnisse zur Sicherheit bis Woche 16 von *Reich et al.* (162) und die Langzeitsicherheit bis Woche 52 von *Silverberg et al.* (164) veröffentlicht. Bis Woche 16 konnten die Ergebnisse der Monotherapie auch in der Studie zur Kombination von Upadacitinib mit TCS bestätigt werden (162). Bei 72,3% der Patient*innen, die mit Upadacitinib (30mg QD) + TCS behandelt wurden, wurde zumindest eine AE bis Woche 16 verzeichnet. Die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung war, wie schon in Measure Up1 und Measure Up 2, Akne (30mg QD: 13,8%; Placebo: 2,0%). Zu den weiteren AEs, die bei $\geq 5\%$ der Patient*innen aufgetreten sind, zählen Nasopharyngitis (13,5%), eine Infektion des oberen Respirationstrakts (7,7%), oraler Herpes (7,7%), ein erhöhter Kreatinkinase-Wert im Blut (6,1%) und Kopfschmerzen (4,7%).

Neben Akne traten auch der orale Herpes und ein erhöhter Kreatinkinase-Wert häufiger in der Upadacitinib 30mg QD + TCS Gruppe (7,7% und 6,1%) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (1,7% und 2,3%) auf. Eine deutliche Verschlechterung der AD wurde erneut häufiger in der Placebo-Gruppe beobachtet (Placebo: 6,6%; 30mg QD 0,7%) (162).

Aus den Ergebnissen bis Woche 52 kann abgelesen werden, dass die Therapie mit Upadacitinib in Kombination mit TCS in den Dosierungen 15mg QD und 30mg QD sehr gut verträglich ist (164). Bis Woche 52 wurden bei $\geq 10\%$ der Patient*innen Akne, Nasopharyngitis, erhöhte Kreatinkinase-Werte im Blut, AD oder eine Infektion des oberen Respirationstrakts beobachtet. Die Ergebnisse bestätigen das bisher erarbeitete Sicherheitsprofil von Upadacitinib bei Jugendlichen und Erwachsenen und demonstrieren die Langzeitsicherheit des JAK-Inhibitors (164).

Die Vergleichsstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib und Dupilumab lieferte keine neuen Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil der beiden systemischen Therapeutika zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD (163). Bis Woche 16 wurde bei 71,6% der Patient*innen unter Upadacitinib 30mg QD im Vergleich zu 62,8% unter Dupilumab 300mg Q2W AEs beobachtet. Die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung in der Proband*innengruppe, die mittels Upadacitinib behandelt worden ist, war Akne (55 Patient*innen von insgesamt 348 Patient*innen [15,8%]). Im Vergleich dazu wurde lediglich bei 2,6% (9 Patient*innen von 344 Patient*innen) der Proband*innen in der Dupilumab-Gruppe ein Auftreten von Akne festgestellt. Umgekehrt war die häufigste AE in der Dupilumab-Gruppe Konjunktivitis (29 [8,4%]). Demgegenüber stand die Meldung von Konjunktivitis von 1,4% (5 Patient*innen) der Studienteilnehmer*innen unter Upadacitinib (163).

4.6 Schwerwiegende, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (SAEs)

Wird eine unerwünschte Arzneimittelwirkung als schwerwiegend eingestuft, so ist dieser Effekt als potentiell lebensbedrohlich anzusehen und führt in der Regel zu einem Absetzen des Medikaments bzw. zum Austritt aus der klinischen Studie. Schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen (serious adverse effects, SAEs) erfordern zudem eine spezifische Behandlung (167).

4.6.1 Auftreten von SAEs unter der Standardtherapie (Dupilumab)

Betrachtet man die Ergebnisse der Monotherapie-Studien SOLO-1, SOLO-2 und SOLO-CONTINUE, sowie jene der Studien zu Dupilumab in Kombination mit TCS CAFÉ und CHRONOS kann in Hinblick auf die Häufigkeit des Auftretens von SAEs unter Dupilumab 300mg Q2W folgendes festgehalten werden. Die am häufigsten beobachtete SAE in allen Studien war eine Exazerbation der AD, welche öfters in der Placebo-Gruppe als in der Verumgruppe auftritt. In den Studien SOLO-1 und SOLO-2 wurde bei 11 von 465 (2,4%) Patient*innen unter der systemischen Standardtherapie eine SAE festgestellt. Dem gegenüber standen 24 von 456 (5,3%) Studienteilnehmer*innen mit SAEs in der Placebo-Gruppe.

Insgesamt ist bei 23 aus 849 (2,7%) Patient*innen, die mit Dupilumab 300mg Q2W über ≥16 Wochen ohne oder in Kombination mit TCS behandelt wurden, zumindest ein SAE aufgetreten, von denen die meisten nicht auf die Therapie mit Dupilumab zurückzuführen waren (SOLO-1: 7 von 229 [3,1%]; SOLO-2: 4 von 236 [1,7%]; SOLO-CONTINUE: 6 von 167 [3,6%]; CAFÉ: 2 von 107 [1,9%] und CHRONOS: 4 von 110 [3,6%]; Abbildung 13) (123–126, 165).

4.6.2 Häufigkeit von SAEs mit neuen Biologika

Nemolizumab:

Das Auftreten von SAEs bei der Therapie der mittelschweren bis schweren AD mit Nemolizumab wurde in einer Phase II und einer Phase IIb Monotherapie-Studie sowie zwei Phase III Studien zur Kombination von Nemolizumab mit TCS untersucht. Es kann festgehalten werden, dass unter verschiedenen Dosierungen insgesamt nur wenige SAEs vermerkt wurden. In der Verumgruppe Nemolizumab 0,5mg/kg KG Q4W der Phase II Studie trat bis Woche 12 nicht eine SAE bei 54 Patient*innen in dieser Gruppe auf (129). In der Verlängerungsstudie bis Woche 64 wurden bei 5,6% (3 von 54 Patient*innen) der Studienteilnehmer*innen unter Nemolizumab 0,5mg/kg KG Q4W eine SAE gemeldet (130). In der Phase IIb Studie von *Silverberg et al.* wurde die Häufigkeit von SAEs in den Nemolizumab-Verumgruppen 10mg, 30mg oder 90mg Q4W bestätigt (3 von 55 [5,5%]; 2 von 55 [3,5%] und 2 von 55 [3,5%]; (131)).

In den beiden Phase III Studien JP-01 und JP-02 wurde bei 26 von insgesamt 298 Patient*innen (8,7%), die Nemolizumab 30mg Q4W in Teil A und oder in Teil B von JP-01 und in JP-02 erhielten, das Auftreten einer SAE über einen Zeitraum von mindestens 52 (JP-02) bis hin zu Woche 68 (JP-01 Teil B) beobachtet (99). Insgesamt zählte eine Exazerbation der AD als häufigste SAE und wurde gemeinsam mit dem Auftreten eines peripheren Ödems häufiger in den Nemolizumab-Gruppen als in den Placebo-Gruppen beobachtet.

Tralokinumab:

Die Häufigkeit des Auftretens von SAEs unter der Therapie mit Tralokinumab wurde in den beiden Monotherapie-Studien ECZTRA 1 und ECZTRA 2 sowie in den klinischen Studien zur Kombination von Tralokinumab mit TCS ECZTRA 3 und ECZTRA 7 untersucht.

In den ersten Phase III Studien zur Monotherapie mit Tralokinumab 300mg Q2W ECZTRA 1 und ECZTRA 2 wurde bei 3,8% bzw. 1,7% der Patient*innen zumindest eine SAE im Verlauf bis Woche 16 festgestellt (23 von 602 Patient*innen bzw. 10 von 592 Patient*innen). Im Vergleich dazu wurden in den Placebo-Gruppen ähnliche Häufigkeiten des Auftretens von SAEs verzeichnet (8 von 196 Patient*innen [4,1%] bzw. 5 von 200 Patient*innen [2,5%]) (136).

In den Studien zur Anwendung von Tralokinumab in Kombination mit TCS, sofern benötigt, ECZTRA 3 und ECZTRA 7 wurde bei mehr Patient*innen in den Placebo-Gruppen im Vergleich zu den Verumgruppen mit Tralokinumab zumindest eine SAE bis Woche 16 bzw. bis Woche 26 beobachtet (Placebo: 3,2% bzw. 3,6% vs. Tralokinumab: 0,8% bzw. 0,7%) (137, 138).

Lebrikizumab:

Die Sicherheit der Anwendung von Lebrikizumab als Alternative zur derzeitigen systemischen Standardtherapie mit Dupilumab wurde in Hinblick auf SAE in der Phase IIb Studie von *Guttman-Yassky et al.* als Monotherapie und in der Phase II Studie TREBLE als Kombination mit TCS untersucht.

In beiden Studien Phase IIb und TREBLE konnten keine Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von SAEs zwischen der Verumgruppe unter Lebrikizumab 125mg Q4W und den Placebo-Gruppen beobachtet werden (Lebrikizumab: 2 von 73 Patient*innen [2,7%] bzw. 2 von 50 Patient*innen [4,0%] vs. Placebo: 2 von 52 Patient*innen [3,8%] bzw. 2 von 53 Patient*innen [3,8%]) (140, 141).

4.6.3 Häufigkeit von SAEs mit JAK-Inhibitoren

Baricitinib:

Das Auftreten von SAEs bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren AD mit dem JAK-Inhibitor Baricitinib wurde in einer Phase II Studie, mehreren Phase III Studien (BREEZE-AD1, -AD2, -AD4, -AD5, -AD7) und zwei Langzeitstudien (BREEZE-AD3, -AD6) beurteilt. Zusätzlich wurde in zwei zusammenfassenden Sicherheitsanalysen die Verträglichkeit und das Auftreten von Nebenwirkungen und SAEs der Anwendung von Baricitinib in den Dosierungen 2mg bzw. 4mg QD beschrieben (157, 158).

In der Sicherheitsanalyse von *Bieber et al.* wurden die Ergebnisse der genannten Studien in Hinblick auf das Auftreten von SAEs in den Verumgruppen Baricitinib 2mg QD bzw. 4mg QD einmal bis Woche 16 und einmal als Langzeiteffekt untersucht. Im sogenannten „Placebo-kontrollierten Datensatz“ wurde das Sicherheitsprofil von den zwei Baricitinib-Dosierungen im Vergleich zu Placebo erstellt. Im „Erweiterungsdatsatz“ wurden die Ergebnisse aus den Langzeitstudien verarbeitet.

Bis zur 16. Beobachtungswoche wurden keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von SAEs zwischen den Verumgruppen und der Placebo-Gruppe festgestellt (Baricitinib 2mg QD: 10 von 576 Patient*innen [1,7%]; Baricitinib 4mg QD: 14 von 489 Patient*innen [2,9%]; Placebo: 21 von 743 Patient*innen [2,8%]) (157). Bei der Analyse der Langzeitsicherheit bei einer Therapie über 16 Wochen bis hin zu 68 Wochen wurde ein dreifach höheres Auftreten von SAEs in der 4mg QD Gruppe im Vergleich zur niedrigeren Dosierung von 2mg QD festgestellt (4mg QD: 40 von 489 Patient*innen [8,1%] vs. 2mg QD: 17 von 576 Patient*innen [3,0%]) (157).

Die einzelnen Häufigkeiten von SAEs in den Phase III Studien BREEZE-AD1, -AD2, -AD5 und -AD7 gemeinsam mit den in der Sicherheitsanalyse von *Bieber et al.* veröffentlichten Ergebnissen sind in Abbildung 13 dargestellt (150, 151, 155, 157).

Upadacitinib:

Die Häufigkeit des Auftretens von SAEs unter Upadacitinib wurde in den Phase III Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit als Monotherapie (Measure Up1 und Measure Up2), in einer Studie zur Kombination von Upadacitinib mit TCS (AD Up) und in einer direkten Vergleichsstudie von Upadacitinib vs. Dupilumab (Heads Up) untersucht.

In den beiden Monotherapie-Studien (Measure Up1 und Measure Up2) wurde bei 2,8% bzw. 2,5% der Patient*innen unter Upadacitinib 30mg QD innerhalb einer Beobachtungszeit von 16 Wochen zumindest eine SAE gemeldet (8 von 285 Patient*innen; 7 von 282 Patient*innen). In den Placebo-Gruppen wurde eine ähnliche Häufigkeit des Auftretens von SAEs beobachtet (8 von 281 Patient*innen [2,8%]; 8 von 278 Patient*innen [2,9%]) (161). Diese Ergebnisse konnten in der Studie zur Kombination von Upadacitinib mit TCS (AD Up) bis Woche 16 bestätigt werden (Upadacitinib 30mg QD 4 von 297 Patient*innen [1,3%] vs. Placebo 9 von 303 Patient*innen [3,0%]) (162).

In der direkten Vergleichsstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib und der derzeitigen systemischen Standardtherapie mit Dupilumab wurden keine neuen Erkenntnisse zum Auftreten von SAEs gewonnen (Abbildung 13). SAEs traten bis Woche 16 in der Verumgruppe Upadacitinib 30mg QD deutlich häufiger auf als bei der Vergleichsgruppe unter Dupilumab 300mg Q2W (Upadacitinib 10 von 348 Patient*innen [2,9%] vs. Dupilumab 4 von 344 Patient*innen [1,2%]) (163).

4.6.4 Häufigkeit der Beobachtung von SAEs im Vergleich zu Dupilumab

Betrachtet man die Gegenüberstellung der Ergebnisse zur Beobachtung von SAEs bei der Therapie von mittelschwerer bis schwerer AD mittels neuen systemischen Biologika, selektiven JAK-Inhibitoren und der Standardtherapie mit Dupilumab in Abbildung 13 sind folgende Erkenntnisse zur Sicherheit der jeweiligen Therapeutika festzustellen.

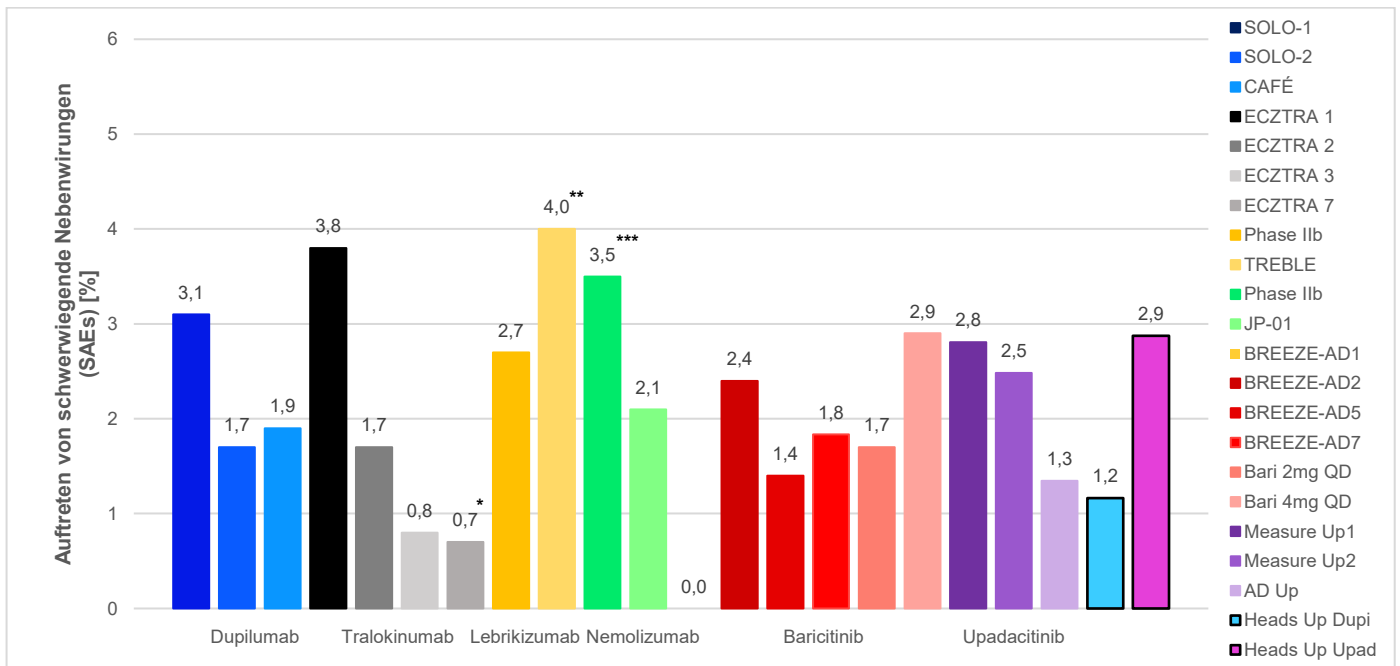


Abbildung 13: Anteil an Patient*innen unter der Standardtherapie mit Dupilumab, unter neuen Biologika Tralokinumab, Lebrikizumab, Nemolizumab und unter JAK Inhibitoren Baricitinib, Upadacitinib bei denen in den ersten 16 Wochen zumindest eine SAE auftrat. Sicherheit von Dupilumab 300mg Q2W: SOLO-1 (123), SOLO-2 (123), CAFÉ (126); Tralokinumab 300mg Q2W: ECZTRA 1 (136), ECZTRA 2 (136), ECZTRA 3 (137), ECZTRA 7 (138), Lebrikizumab 125mg Q4W: Phase IIb (141), TREBLE (140), Nemolizumab: Phase IIb 30mg Q4W (131), JP-01 60mg Q4W (132), Baricitinib 2mg QD: BREEZE-AD1 (150), -AD2 (150), -AD5 (151), -AD7 (155), Bari 2mg bzw. 4mg QD (157), Upadacitinib 30mg QD: Measure Up1 (161), Measure Up2 (161), AD Up (162), Heads Up Dupi (163); SAE = serious adverse event; Bari = Baricitinib; Dupi = Dupilumab; Upad = Upadacitinib; QD = täglich; Q2W = alle 2 Wochen, Q4W = alle 4 Wochen.

* Sicherheit von Tralokinumab in ECZTRA 7 bis zur 26. Beobachtungswoche

** Sicherheit von Lebrikizumab in TREBLE bis zur 20. Beobachtungswoche

*** Sicherheit von Nemolizumab in der Phase IIb Studie bis zur 12. Beobachtungswoche

Bis zur 16. Beobachtungswoche war das Auftreten von SAEs unter allen betrachteten Wirkstoffen sehr selten (<5%). Bei der Therapie mit Lebrikizumab und Nemolizumab wurden im Schnitt die meisten SAEs gemeldet. Bei den neuen systemischen Biologika wurde bei Tralokinumab die niedrigste Häufigkeit von SAEs beobachtet, die im Bereich der derzeitigen Standardtherapie mit Dupilumab liegt. Beim Einsatz von selektiven JAK-Inhibitoren als neuen Ansatz zur Therapie der Symptome der AD wurde im Vergleich zu Dupilumab ein leicht erhöhter Anteil an Patient*innen mit SAEs im Zeitraum von 16 Wochen beobachtet. Dies spiegelt sich in der direkten Vergleichsstudie der Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib und Dupilumab wider, wobei bei den meisten beobachteten SAEs kein direkter Zusammenhang mit der Therapie mit dem jeweiligen Wirkstoff gefunden werden konnte.

5 SCHLUSSFOLGERUNG

In dieser Diplomarbeit wurden die Wirksamkeiten, Sicherheitsprofile sowie das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen (SAEs) von neuen Biologika (Nemolizumab, Tralokinumab, Lebrikizumab) und von selektiven JAK-Inhibitoren (Baricitinib, Upadacitinib) mit jenen von Dupilumab, dem Wirkstoff der derzeitigen systemischen Standardtherapie, verglichen. Die Wirksamkeit zur Linderung der Symptome der mittelschweren bis schweren AD wurde mithilfe des Investigator's Global Assessment Scores (IGA = 0,1) und einer Verbesserung im Eczema Area and Severity Index um $\geq 75\%$ (EASI-75) bewertet. Das Sicherheitsprofil der betrachteten systemischen Therapeutika wurde in Hinblick auf die Häufigkeit von bestimmten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (AEs) und dem Auftreten von SAEs evaluiert.

Im Vergleich der drei neuen Biologika Nemolizumab, Tralokinumab und Lebrikizumab wurden in den bisher durchgeführten klinischen Studien in Bezug auf ein positives EASI-75 Ansprechen und IGA-Ansprechen die besten Ergebnisse mit den IL-13 Antikörpern Tralokinumab in Kombination mit TCS und Lebrikizumab als Monotherapie und in Kombination mit TCS erzielt (Tralokinumab: ECZTRA 3 (137), ECZTRA 7 (138); Lebrikizumab: Phase IIb (141), TREBLE (140)).

Ein Vorteil der Anwendung der IL-13 Antikörper Tralokinumab und Lebrikizumab wäre die Verlängerung des Dosierungsintervalls von alle 2 Woche mit Dupilumab auf alle vier Wochen. Obwohl Tralokinumab bereits zur Therapie der mittelschweren bis schweren AD in Erwachsenen zugelassen wurde, zeigte sich im Vergleich mit Dupilumab in der Wirksamkeit (EASI-75, IGA=0,1) keine Vorteile. Lebrikizumab als weiterer Antikörper gegen IL-13 ist noch nicht zugelassen. Die derzeit verfügbaren Ergebnisse zur Wirksamkeit von Lebrikizumab wurden lediglich in Phase II Studien erzielt. Vor allem in Bezug auf das Erreichen eines klaren bis fast klaren Hautbildes (IGA = 0,1) zeigten sich mit Lebrikizumab vielversprechende Ergebnisse. Mehrere Phase III Studien zur Sicherheit und Wirkung von Lebrikizumab sind derzeit in Bearbeitung und werden in naher Zukunft die primären Ergebnisse verifizieren.

Als neuartiger Therapieansatz gilt die selektive Inhibierung von Januskinasen zur Hemmung der durch Zytokine und Wachstumsfaktoren ausgelösten entzündungsfördernden und zu Barrierestörungen führenden Signalwege. Ein entscheidender Vorteil der Anwendung von JAK-Inhibitoren ist die Möglichkeit der peroralen Applikation der Arzneimittel im Gegensatz zur subkutanen Verabreichung von Biologika wie Dupilumab und Tralokinumab. Die JAK-Inhibitoren Baricitinib und Upadacitinib wurden bereits 2020 und 2021 zur Therapie der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen zugelassen. Während die Anwendung von Baricitinib in Hinblick auf EASI-75 und IGA in der Wirksamkeit gegenüber Dupilumab deutlich unterlegen ist, haben sich in den bisher durchgeführten Phase III Studien und einer direkten Vergleichsstudie eine um 10% höhere positive Ansprechrate im EASI-75 und eine 20% höhere Ansprechrate im IGA unter Upadacitinib vs. Dupilumab bis Woche 16 gezeigt.

Im Wirkungsverlauf von Woche 0 bis Woche 16 hat sich gezeigt, dass Upadacitinib in Kombination mit TCS bereits ab Woche 2 ein deutlich besseres Ansprechen (EASI-75, IGA) im Vergleich mit allen anderen betrachteten Therapeutika aufweist. In der Langzeitbeobachtung bis einschließlich Woche 52 wurde jedoch ein geringfügiger Abfall der Wirksamkeit von Upadacitinib vermerkt, sodass die Anteile an Patient*innen mit EASI-75 und IGA = 0,1 mit jenen unter Dupilumab vergleichbar sind.

In Hinblick auf die Sicherheit der Anwendung von neuen Biologika und selektiven JAK-Inhibitoren konnten durch Beobachtung von am häufigsten auftretenden AEs, Nebenwirkung von speziellem Interesse (adverse events of special interest, AESI) und SAEs folgende Erkenntnisse gewonnen werden. Bei der systemischen Therapie der AD mittels Dupilumab zählen Konjunktivitis, Reaktionen an der Injektionsstelle sowie die Häufigkeit einer Exazerbation der AD im Vergleich zur Placebo-Gruppe zu den wichtigsten AESIs. Inwiefern das Auftreten einer Konjunktivitis bzw. einer Infektion, Irritation oder Entzündung der Bindehaut mit der s.c. Anwendung von Dupilumab in Zusammenhang steht, ist derzeit noch ungewiss. Die Mechanismen der Wirkung von Biologika zur Entstehung einer Konjunktivitis müssen in speziell darauf ausgelegten Studien näher erforscht werden.

Bei der Anwendung von neuen Biologika blieb unter Nemolizumab die Häufigkeit des Auftretens einer Exazerbation der AD im Vergleich zur Placebo-Gruppe annähernd gleich, während unter Dupilumab, Tralokinumab und Lebrikizumab eine Verschlechterung der AD in weniger Patient*innen im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet wurde. In Bezug auf das Auftreten einer Reaktion an der Injektionsstelle wurde im Vergleich zur Standardtherapie (Dupilumab Q2W) mit Nemolizumab Q2W und Tralokinumab Q4W eine derartige AE weniger häufig beobachtet. Bei der Therapie mit Lebrikizumab 125mg Q4W traten in den Phase II Studien bei weniger Patient*innen eine Reaktion an der Injektionsstelle auf.

Wie auch bei der Standardtherapie mit Dupilumab wurde auch das Auftreten einer Konjunktivitis bei Tralokinumab und Lebrikizumab genau untersucht. In den präsentierten Studien zu Nemolizumab konnten keine Daten zur Häufigkeit einer Konjunktivitis gefunden werden. Unter Tralokinumab wurden bei vergleichbaren Anteilen der Patient*innen eine Konjunktivitis festgestellt wie unter Dupilumab. Auch hier zeigte sich ein geringfügiger Vorteil bei der Anwendung von Lebrikizumab gegenüber der Standardtherapie.

Bei der Analyse der Sicherheit von JAK-Inhibitoren Baricitinib und Upadacitinib waren eine Infektion, Irritation oder Entzündung der Bindehaut derart selten, dass diese AESI nicht mit der Therapie in Verbindung gebracht werden konnte. Zu den wichtigsten AESIs unter Baricitinib und Upadacitinib waren Akne, ein erhöhter Wert der Kreatinkinase im Blut und Kopfschmerzen. Unter Upadacitinib wurde ein ungewöhnlich häufiges Auftreten von Akne beobachtet.

Zusammenfassend kann man aus dieser Untersuchung der Wirksamkeiten und Sicherheiten neuer systemischer Therapeutika für die Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen ableiten, dass mit dem JAK-Inhibitor Upadacitinib die besten Ergebnisse in Hinblick auf EASI-75 und IGA = 0,1 erzielt werden konnten. Dieses Ergebnis wurde auch in einer direkten Vergleichsstudie von Upadacitinib vs. Dupilumab bestätigt. Bezüglich der Sicherheit wurden vielversprechende Ergebnisse bei der Anwendung von Lebrikizumab erreicht. Zur Verifizierung dieser Ergebnisse werden derzeit mehreren Phase III Studien durchgeführt. Eine Reaktion an der Injektionsstelle als wichtige AESI konnte durch die p.o. Applikation von JAK-Inhibitoren verhindert werden. Jedoch trat bei Upadacitinib Akne als häufigste AE auf.

Um die Wirksamkeiten und Sicherheiten der einzelnen Biologika und JAK-Inhibitoren noch besser mit jenen der systemischen Standardtherapie mit Dupilumab vergleichen zu können, sind direkte Vergleichsstudien wie bereits mit Upadacitinib durchgeführt, notwendig.

6 LITERATUR

1. Werfel (Deutsche Dermatologische Gesellschaft) et al. AMWF Leitlinie (S2k) Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]; 2015 [Stand: 11.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0271_S2k_Neurodermitis_2020-06-abgelaufen.pdf.
2. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005; 352(22):2314–24. doi: 10.1056/NEJMcp042803.
3. Christine E. Correale, Colleen Walker, Lydia Murphy, Timothy J. Craig. Atopic Dermatitis: A Review of Diagnosis and Treatment. *AFP* 1999; 60(4):1191. Verfügbar unter: <https://www.aafp.org/afp/1999/0915/p1191>.
4. Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113(5):651–7. doi: 10.1172/JCI21060.
5. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2010; 58(1):1–7. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.02.008.
6. 1.2 Geschichtlicher Rückblick. In: Ring J, Ring J, Hrsg. Neurodermitis – Atopisches Ekzem. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
7. Kramer ON, Strom MA, Ladizinski B, Lio PA. The history of atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology* 2017; 35(4):344–8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.03.005.
8. Moll I. Dermatologie. 8. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016. (Duale Reihe).
9. Ma CA, Stinson JR, Zhang Y, Abbott JK, Weinreich MA, Hauk PJ et al. Germline hypomorphic CARD11 mutations in severe atopic disease. *Nat Genet* 2017; 49(8):1192–201. doi: 10.1038/ng.3898.
10. Ring J, Möhrenschrager M, Weidinger S. Molecular Genetics of Atopic Eczema. In: Ring J, Darsow U, Behrendt H, Ring J, Hrsg. New trends in allergy and atopic eczema: 6 tables. Basel: KARGER; 2012. S. 24–9 (Chemical Immunology and Allergy; vol. 96).
11. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WHI, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(4):689–93. doi: 10.1016/j.jaci.2008.08.002.

12. Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129(8):1878–91. doi: 10.1038/jid.2009.71.
13. Fortson EA. *Management of Atopic Dermatitis: Methods and Challenges*. Cham: Springer International Publishing; 2017. (Advances in Experimental Medicine and Biology Serv.1027). Verfügbar unter: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=5110600>.
14. Bernhard Homey, Thomas Ruzicka, Andreas Wollenberg. *Atopisches Ekzem*. Springer Medizin Verlag GmbH & Springer Verlag GmbH, Teile von SpringerNature 15.11.2017 [Stand: 25.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.springermedizin.de/emedpedia/braun-falcos-dermatologie-venerologie-und-allergologie/atopisches-ekzem?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-49546-9_32.
15. 5.8 Systemische immunsuppressive Therapie. In: Ring J, Ring J, Hrsg. *Neurodermitis – Atopisches Ekzem*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
16. Yosipovitch G, Papoiu ADP. What causes itch in atopic dermatitis? *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8(4):306–11. doi: 10.1007/s11882-008-0049-z.
17. *Atopische Dermatitis - AMBOSS*; 2021 [Stand: 24.10.2021]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/A40RNT?q=atopische%20dermatitis#Zf03b3889239f489cf222e91bc4e4a79e>.
18. Sterry W. *Kurzlehrbuch Dermatologie: 94 Tabellen. 2., aktualisierte Auflage*. Stuttgart: Thieme; 2018. (Thieme eRef).
19. Sterry W, Burgdorf W, Worm M. *Checkliste Dermatologie. 7. Auflage. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2014. (Checklisten der aktuellen Medizin)*.
20. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *The Lancet* 2016; 387(10023):1109–22. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
21. Prof. Dr. med. Peter Altmeyer. *Glanznagel*. *Altmeyers Enzyklopädie* 15.05.2014 [Stand: 17.11.2021]. Verfügbar unter: <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/glanznagel-1504>.
22. Lübke J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(9):641–54. doi: 10.2165/00128071-200304090-00006.

23. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2):198–205. doi: 10.1067/S0190-9622(03)00896-X.
24. Ring J. Neurodermitis - Atopisches Ekzem: 5.3 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 2012.
25. Fritsch P. Dermatologie und Venerologie: Lehrbuch und Atlas. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg; 1998. (Springer Lehrbuch).
26. Götz H, Beyer U. Beobachtungen über Dermatophytenbefall bei der Neurodermitis constitutionalis. *Mycoses* 1977; 20(3):107–11. doi: 10.1111/j.1439-0507.1977.tb01518.x.
27. Ocular complications of atopic dermatitis; 2019. Verfügbar unter: <https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/hsu%20ct104003189.pdf>.
28. Dr. Ute Walliczek-Dworschak. Neurodermitis - Symptome, Diagnostik, Therapie. Vidal MMI Germany GmbH 06.12.2018 [Stand: 22.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/neurodermitis>.
29. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(29-30):509-20, i. doi: 10.3238/arztebl.2014.0509.
30. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis; 1980.
31. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; (92):44–7.
32. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br J Dermatol* 1996; 135(1):12–7.
33. Werfel T, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Kleine-Tebbe J, Lepp U et al. Approach to suspected food allergy in atopic dermatitis. Guideline of the Task Force on Food Allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the Medical Association of German Allergologists (ADA) and the German Society of Pediatric Allergology (GPA). *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2009; 7(3):265–71. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06901.x.

34. Dondi A, Ricci L, Neri I, Ricci G, Patrizi A. The switch from non-IgE-associated to IgE-associated atopic dermatitis occurs early in life. *Allergy* 2013; 68(2):259–60. doi: 10.1111/all.12070.
35. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007; 62(7):723–8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01429.x.
36. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(2):288–94. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.062.
37. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186(1):23–31. doi: 10.1159/000247298.
38. Moore RA, Waheed A, Burns B. StatPearls: Rule of Nines. Treasure Island (FL); 2021.
39. Wallace AB. THE EXPOSURE TREATMENT OF BURNS. *The Lancet* 1951; 257(6653):501–4. doi: 10.1016/S0140-6736(51)91975-7.
40. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2017; 177(5):1316–21. doi: 10.1111/bjd.15641.
41. Prof. Dr. med. Peter Altmeyer. EASI. Altmeyers Enzyklopädie 15.05.2014 [Stand: 27.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/easi-14842>.
42. Verweyen E, Ständer S, Kreitz K, Höben I, Osada N, Gernart M et al. Validation of a Comprehensive Set of Pruritus Assessment Instruments: The Chronic Pruritus Tools Questionnaire PRURITOOLS. *Acta Derm Venereol* 2019; 99(7):657–63. doi: 10.2340/00015555-3158.
43. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(5):657–82. doi: 10.1111/jdv.14891.

44. Chylla R, Schnopp C, Volz T. Basistherapie bei atopischer Dermatitis - Neues und Bewährtes. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2018; 16(8):976–80. doi: 10.1111/ddg.13594_g.
45. 4.3 Basistherapie der gestörten Hautbarrierefunktion. In: Ring J, Ring J, Hrsg. *Neurodermitis – Atopisches Ekzem*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
46. Schön MP, Buhl T. Symptome, Pathogenese und Therapie der Neurodermitis. *Pharmakon* 2019; (1):19–23. doi: 10.1691/pn.20190051.
47. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129(8):1892–908. doi: 10.1038/jid.2009.133.
48. GD_Stellungnahme_Basistherapie_bei_Neurodermitis_26_6_2019 [Stand: 28.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2019/GD_Stellungnahme_Basistherapie_bei_Neurodermitis_26_6_2019.pdf.
49. Die Barrierefunktion der Haut mit geeigneten Emollenzien unterstützen. [springermedizin.de](https://www.springermedizin.de) 03.11.2020 [Stand: 28.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.springermedizin.de/die-barrierefunktion-der-haut-mit-geeigneten-emollenzien-unterstuetzen/18227846>.
50. Grether-Beck S, Felsner I, Brenden H, Kohne Z, Majora M, Marini A et al. Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression. *J Invest Dermatol* 2012; 132(6):1561–72. doi: 10.1038/jid.2012.42.
51. Lodén M, Andersson A-C, Lindberg M. The effect of two urea-containing creams on dry, eczematous skin in atopic patients. II. Adverse effects. *Journal of Dermatological Treatment* 1999; 10(3):171–5. doi: 10.3109/09546639909056024.
52. Ring J, Ring J, Hrsg. *Neurodermitis – Atopisches Ekzem*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
53. Behr U. *Klinische Studie zur Validierung der Benefit/Risk Ratio von topisch appliziertem Hydrocortisonaceponat [Dissertation]*. Halle-Wittenberg: Martin-Luther-Universität; 2014.

54. Niedner R. Glukokortikosteroide in der Dermatologie: Kontrollierter Einsatz erforderlich. Dt Ärztebl 1996; (93):A-2868-2872.
55. Chi C-C, Kirtschig G, Aberer W, Gabbud J-P, Lipozenčić J, Kárpáti S et al. Updated evidence-based (S2e) European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31(5):761–73. doi: 10.1111/jdv.14101.
56. Gutermuth J, Engst R, Ring J. Glukokortikoide: Neubewertung eines Standards. Akt Dermatol 2003; 29(08/09):317–26 [Stand: 30.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-2003-41984.pdf>.
57. Topical corticosteroids: Use and adverse effects - UpToDate; 2021 [Stand: 29.10.2021]. Verfügbar unter: https://www-1uptodate-1com-1wwbz63pq17df.han.medunigraz.at/contents/topical-corticosteroids-use-and-adverse-effects?search=topical%20gluccocortikoids&source=search_result&selectedTitle=2~132&usage_type=default&display_rank=1#H2373266441.
58. Lagos BR, Maibach HI. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. Br J Dermatol 1998; 139(5):763–6. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02498.x.
59. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Glukokortikosteroide in der Dermatologie: Kontrollierter Einsatz erforderlich; 1996 [Stand: 30.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/3703/Glukokortikosteroide-in-der-Dermatologie-Kontrollierter-Einsatz-erforderlich>.
60. Feldmann RJ, Maibach HI. Regional variation in percutaneous penetration of 14C cortisol in man. Journal of Investigative Dermatology 1967; 48(2):181–3. doi: 10.1038/jid.1967.29.
61. Wollenberg A, Frank R, Kroth J, Ruzicka T. Proactive therapy of atopic eczema--an evidence-based concept with a behavioral background. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2009; 7(2):117–21. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06772.x.
62. Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. Ann Dermatol 2012; 24(3):253–60. doi: 10.5021/ad.2012.24.3.253.

63. 5.1 Glukokortikosteroide. In: Ring J, Ring J, Hrsg. Neurodermitis – Atopisches Ekzem. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
64. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4(37):1–191.
65. Irving Katz H, Prawer SE, Mooney JJ, Samson CR. Preatrophy: Covert sign of thinned skin. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(5):731–5. doi: 10.1016/S0190-9622(89)70082-7.
66. Davis MDP, el-Azhary RA, Farmer SA. Results of patch testing to a corticosteroid series: a retrospective review of 1188 patients during 6 years at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(6):921–7. doi: 10.1016/j.jaad.2006.11.012.
67. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; 100(6):2171–80. doi: 10.1210/jc.2015-1218.
68. Semiz S, Balci YI, Ergin S, Candemir M, Polat A. Two cases of Cushing's syndrome due to overuse of topical steroid in the diaper area. *Pediatric Dermatology* 2008; 25(5):544–7. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00735.x.
69. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(1):1-15; quiz 16-8. doi: 10.1016/j.jaad.2005.01.010.
70. Daniel BS, Orchard D. Ocular side-effects of topical corticosteroids: what a dermatologist needs to know. *Australas J Dermatol* 2015; 56(3):164–9. doi: 10.1111/ajd.12292.
71. Prof. Dr. med. Peter Altmeyer. Tacrolimus. *Altmeyers Enzyklopädie* 15.05.2014 [Stand: 02.11.2021]. Verfügbar unter: <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/tacrolimus-8524>.
72. Facharztmagazine R. Topischer Calcineurinhemmer zur Behandlung der atopischen Dermatitis. *MMW - Fortschritte der Medizin* 2021; 163(18):72. doi: 10.1007/s15006-021-0439-x.
73. Wollina U. The role of topical calcineurin inhibitors for skin diseases other than atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8(3):157–73. doi: 10.2165/00128071-200708030-00003.

74. 5.2 Topische Kalzineurininhibitoren. In: Ring J, Ring J, Hrsg. Neurodermitis – Atopisches Ekzem. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
75. Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *pdia* 2013; 30(3):165–9. doi: 10.5114/pdia.2013.35619.
76. CHMP. Protopic, INN-tacrolimus [Stand: 05.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/protopic-epar-product-information_de.pdf.
77. Schmitt J, Kobyletzki L von, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011; 164(2):415–28. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10030.x.
78. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T et al. S2k-Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem, atopische Dermatitis) – Kurzversion. *Allergo J* 2016; 25(3):36–51. doi: 10.1007/s15007-016-1060-7.
79. Milingou M, Antille C, Sorg O, Saurat J-H, Lübke J. Alcohol intolerance and facial flushing in patients treated with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2004; 140(12):1542–4. doi: 10.1001/archderm.140.12.1542-b.
80. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *PEDIATRICS* 2002; 110(1 Pt 1):e2. doi: 10.1542/peds.110.1.e2.
81. Papp KA, Breuer K, Meurer M, Ortonne J-P, Potter PC, Prost Y de et al. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(2):247–53. doi: 10.1016/j.jaad.2004.08.046.
82. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127(4):808–16. doi: 10.1038/sj.jid.5700622.
83. Thaçi D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2010; 28(1):52–6. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.04.001.

84. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS et al. Proteinase-Activated Receptor-2 Mediates Itch: A Novel Pathway for Pruritus in Human Skin. *J. Neurosci.* 2003; 23(15):6176–80. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-15-06176.2003.
85. Ständer S, Luger TA. Itch in atopic dermatitis - pathophysiology and treatment. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010; 18(4):289–96.
86. Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M. Management of itch in atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2011; 30(2):71–86. doi: 10.1016/j.sder.2011.05.002.
87. Sher LG, Chang J, Patel IB, Balkrishnan R, Fleischer AB. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(5):455–61. doi: 10.2340/00015555-1360.
88. Xie Z-Q, Yang G-Y, Jiang W, Xu M-L. Antipruritic mechanisms of pimecrolimus cream for facial dermatitis in adult women patients. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2009; 31(1):27–30.
89. Bigliardi PL, Stammer H, Jost G, Ruffli T, Büchner S, Bigliardi-Qi M. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(6):979–88. doi: 10.1016/j.jaad.2007.01.007.
90. Freitag G, Höppner T. Results of a postmarketing drug monitoring survey with a polidocanol-urea preparation for dry, itching skin. *Curr Med Res Opin* 1997; 13(9):529–37. doi: 10.1185/03007999709113326.
91. Hauss H, Proppe A, Matthies C. A Formulation for the Treatment of Dry, Itching Skin in Comparison - Results from Therapeutic Use. *Dermatosen in Beruf Und Umwelt* 1993; (41):184–8.
92. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] S2k 2015 [Stand: 05/2018]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0271_S2k_Neurodermitis_2020-06-abgelaufen.pdf.
93. Korting HC, Sterry W. *Therapeutische Verfahren in der Dermatologie*. 1. Aufl.: Thieme Verlag KG MVS Medizinverlage; 2001.

94. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, Ardern-Jones MR, Barbarot S, Deleuran M et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(4):623–33. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.042.
95. European Medicines Agency Science Medicines Health. Adtralza: EPAR-Product Information; 2021 [Stand: 13.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_en.pdf.
96. European Medicines Agency Science Medicines Health. Olumiant, INN-baricitinib [Stand: 13.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_de.pdf.
97. European Medicines Agency Science Medicines Health. Rinvoq (Upadacitinib); 2019 [Stand: 13.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rinvoq-epar-medicine-overview_de.pdf.
98. Safety and Efficacy of Lebrikizumab (LY3650150) in Combination With Topical Corticosteroid in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. - Full Text View - ClinicalTrials.gov; 2021 [Stand: 02.12.2021]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04250337?term=lebrikizumab&cond=A+topic+Dermatitis&draw=2&rank=8>.
99. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of atopic dermatitis for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies. *Br J Dermatol* 2021. doi: 10.1111/bjd.20873.
100. Murphy L-A, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002; 147(2):308–15. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04922.x.
101. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002; 147(2):324–30. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04989.

102. Prussick L, Plotnikova N, Gottlieb A. Mycophenolate Mofetil in Severe Atopic Dermatitis: A Review. *J Drugs Dermatol* 2016; 15(6):715–8.
103. Goujon C, Bérard F, Dahel K, Guillot I, Hennino A, Nosbaum A et al. Methotrexate for the treatment of adult atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2006; 16(2):155–8.
104. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A 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(6):850–78. doi: 10.1111/jdv.14888.
105. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T et al. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur S2k-Leitlinie Neurodermitis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2021; 19(1):151–69. doi: 10.1111/ddg.14371_g.
106. Major side effects of systemic glucocorticoids - UpToDate; 2021 [Stand: 07.11.2021]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids>.
107. Hirsch IB, Paauw DS. DIABETES MANAGEMENT IN SPECIAL SITUATIONS. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1997; 26(3):631–45. doi: 10.1016/S0889-8529(05)70271-1.
108. DocCheck Medical Services GmbH. Cushing-Syndrom - DocCheck Flexikon: DocCheck Medical Services GmbH; 2021 [Stand: 07.11.2021]. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Cushing-Syndrom>.
109. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14(7):1061–6. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.7.1061.
110. Wolkowitz OM, Burke H, Epel ES, Reus VI. Glucocorticoids. Mood, memory, and mechanisms. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009; 1179(1):19–40. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04980.x.
111. Long WF. A case of elevated intraocular pressure associated with systemic steroid therapy. *Am J Optom Physiol Opt* 1977; 54(4):248–52. doi: 10.1097/00006324-197704000-00010.

112. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, Baddley JW, Beukelman T, Winthrop KL et al. Initiation of tumor necrosis factor- α antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA* 2011; 306(21):2331–9. doi: 10.1001/jama.2011.1692.
113. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000; 47(2-3):119–25. doi: 10.1016/S0162-3109(00)00192-2.
114. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(3):317–28. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x.
115. Thomas Werfel, Annice Heratizadeh, Werner Aberer, Frank Ahrens. S2k-Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]; 2008.
116. Kim SW, Park YW, Kwon IH, Kim KH. Cyclosporin treatment of atopic dermatitis: is it really associated with infectious diseases? *Ann Dermatol* 2010; 22(2):170–2. doi: 10.5021/ad.2010.22.2.170.
117. PharmaWiki - Ciclosporin; 2021 [Stand: 13.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=ciclosporin>.
118. Bunikowski R, Mielke M, Bräutigam M, Renz H, Wahn U. Effect of oral cyclosporin A in children with *Staphylococcus aureus*-colonized vs *S aureus*-infected severe atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology* 2003; 14(1):55–9. doi: 10.1034/j.1399-3038.2003.02105.x.
119. Gooderham MJ, Hong HC-H, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(3 Suppl 1):S28-S36. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.022.
120. Gebrauchsinformation: Information für Anwender: Dupixent 300mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Dupilumab); 2021 [Stand: 08.01.2022]. Verfügbar unter: <https://mein.sanofi.de/produkte/Dupixent/Downloads?id=55705115-ef4e-48b8-8ab3-b94704b893f8>.
121. Wohlrab J, Mrowietz U, Weidinger S, Werfel T, Wollenberg A. Handlungsempfehlung zur Therapieumstellung von Immunsuppressiva auf Dupilumab bei Patienten mit atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 2021; 72(4):321–7. doi: 10.1007/s00105-020-04720-1.

122. Igelman S, Kurta AO, Sheikh U, McWilliams A, Armbrecht E, Jackson Cullison SR et al. Off-label use of dupilumab for pediatric patients with atopic dermatitis: A multicenter retrospective review. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(2):407–11. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.010.
123. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016; 375(24):2335–48. doi: 10.1056/NEJMoa1610020.
124. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour J-P, Beissert S et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2020; 156(2):131–43. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3617.
125. Blauvelt A, Bruin-Weller M de, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2017; 389(10086):2287–303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1.
126. Bruin-Weller M de, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol* 2018; 178(5):1083–101. doi: 10.1111/bjd.16156.
127. Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2016; 174(2):296–304. doi: 10.1111/bjd.14207.
128. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 117(2):411–7. doi: 10.1016/j.jaci.2005.10.033.

129. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A et al. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2017; 376(9):826–35. doi: 10.1056/NEJMoa1606490.
130. Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, Pulka G, Wollenberg A, Galus R et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142(4):1121–1130.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.018.
131. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz J-D, Wollenberg A et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145(1):173–82. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.013.
132. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med* 2020; 383(2):141–50. doi: 10.1056/NEJMoa1917006.
133. Tsoi LC, Rodriguez E, Degenhardt F, Baurecht H, Wehkamp U, Volks N et al. Atopic Dermatitis Is an IL-13-Dominant Disease with Greater Molecular Heterogeneity Compared to Psoriasis. *J Invest Dermatol* 2019; 139(7):1480–9. doi: 10.1016/j.jid.2018.12.018.
134. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy* 2020; 75(1):54–62. doi: 10.1111/all.13954.
135. Baverel P, She D, Piper E, Ueda S, Yoshioka T, Faggioni R et al. A randomized, placebo-controlled, single ascending-dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of subcutaneous tralokinumab in Japanese healthy volunteers. *Drug Metab Pharmacokinet* 2018; 33(3):150–8. doi: 10.1016/j.dmpk.2017.12.001.
136. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour J-P et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol* 2021; 184(3):437–49. doi: 10.1111/bjd.19574.

137. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol* 2021; 184(3):450–63. doi: 10.1111/bjd.19573.
138. Gutermuth J, Pink AE, Worm M, Soldbro L, Bjerregård Øland C, Weidinger S. Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of cyclosporine A: a placebo-controlled, randomized, Phase 3 clinical trial (ECZTRA 7). *Br J Dermatol* 2021. doi: 10.1111/BJD.20832.
139. Popovic B, Breed J, Rees DG, Gardener MJ, Vinall LMK, Kemp B et al. Structural Characterisation Reveals Mechanism of IL-13-Neutralising Monoclonal Antibody Tralokinumab as Inhibition of Binding to IL-13R α 1 and IL-13R α 2. *J Mol Biol* 2017; 429(2):208–19. doi: 10.1016/j.jmb.2016.12.005.
140. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taïeb A et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(5):863-871.e11. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.017.
141. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J 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* 2020; 156(4):411–20. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0079.
142. Eli Lilly and Company. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab When Used in Combination With Topical Corticosteroid Treatment in Japanese Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: NCT04760314, 17953; 2021 [Stand: 05.01.2022]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04760314>.
143. Evaluation of the Efficacy and Safety of Lebrikizumab (LY3650150) in Moderate to Severe Atopic Dermatitis (ADvocate1) - Full Text View - ClinicalTrials.gov; 2021 [Stand: 02.12.2021]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04146363?term=lebrikizumab&cond=A+topic+Dermatitis&draw=2&rank=6>.

144. Eli Lilly and Company, Dermira, Inc. A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: NCT04178967, 17802; 2021 [Stand: 05.01.2022]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04178967>.
145. Eli Lilly and Company, Dermira, Inc. A Long-term Study to Assess the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (ADjoin): NCT04392154, 17789; 2021 [Stand: 05.01.2022]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392154>.
146. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology* 2019; 58(6):953–62. doi: 10.1093/rheumatology/key339.
147. Alten R, Mischkewitz M, Stefanski A-L, Dörner T. Januskinase-Inhibitoren : State of the Art im klinischen Einsatz und Zukunftsperspektiven. *Z Rheumatol* 2020; 79(3):241–54. doi: 10.1007/s00393-020-00768-5.
148. Traidl S, Freimooser S, Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of atopic dermatitis. *Allergol Select* 2021; 5:293–304. doi: 10.5414/ALX02272E.
149. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(4):913-921.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.018.
150. Simpson EL, Lacour J-P, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R 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* 2020; 183(2):242–55. doi: 10.1111/bjd.18898.
151. Simpson EL, Forman S, Silverberg JI, Zirwas M, Maverakis E, Han G et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). *J Am Acad Dermatol* 2021; 85(1):62–70. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.028.
152. Wollenberg A, Nakahara T, Maari C, Peris K, Lio P, Augustin M et al. Impact of baricitinib in combination with topical steroids on atopic dermatitis symptoms, quality of life and functioning in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis from the BREEZE-AD7 Phase 3 randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35(7):1543–52. doi: 10.1111/jdv.17278.

153. Thyssen JP, Buhl T, Fernández-Peñas P, Kabashima K, Chen S, Lu N et al. Baricitinib Rapidly Improves Skin Pain Resulting in Improved Quality of Life for Patients with Atopic Dermatitis: Analyses from BREEZE-AD1, 2, and 7. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021; 11(5):1599–611. doi: 10.1007/s13555-021-00577-x.
154. Buhl T, Rosmarin D, Serra-Baldrich E, Fernandez-Peñas P, Igarashi A, Konstantinou MP et al. Itch and Sleep Improvements with Baricitinib in Patients with Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of 3 Phase 3 Studies. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021; 11(3):971–82. doi: 10.1007/s13555-021-00534-8.
155. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T 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* 2020; 156(12):1333–43. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3260.
156. Konrad RJ, Higgs RE, Rodgers GH, Ming W, Qian Y-W, Bivi N et al. Assessment and Clinical Relevance of Serum IL-19 Levels in Psoriasis and Atopic Dermatitis Using a Sensitive and Specific Novel Immunoassay. *Sci Rep* 2019; 9(1):5211. doi: 10.1038/s41598-019-41609-z.
157. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, Simpson EL, Katoh N, Torrelo A et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35(2):476–85. doi: 10.1111/jdv.16948.
158. King B, Maari C, Lain E, Silverberg JI, Issa M, Holzwarth K et al. Extended Safety Analysis of Baricitinib 2 mg in Adult Patients with Atopic Dermatitis: An Integrated Analysis from Eight Randomized Clinical Trials. *Am J Clin Dermatol* 2021; 22(3):395–405. doi: 10.1007/s40257-021-00602-x.
159. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Kabashima K, DeLozier AM et al. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol* 2021; 157(6):691–9. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.1273.

160. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, Hong HC-H, Papp KA, Reich K et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145(3):877–84. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.025.
161. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *The Lancet* 2021; 397(10290):2151–68. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2.
162. Reich K, Teixeira HD, Bruin-Weller M de, Bieber T, Soong W, Kabashima K et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2021; 397(10290):2169–81. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4.
163. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, Bruin-Weller M de, Barbarot S et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2021; 157(9):1047–55. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023.
164. Silverberg JI, Bruin-Weller M de, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Costanzo A et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol* 2021. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036.
165. Thaçi D, L Simpson E, Deleuran M, Kataoka Y, Chen Z, Gadkari A et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci* 2019; 94(2):266–75. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.02.002.
166. Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) [Stand: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_24_1_German.pdf
167. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet* 2000; 356(9237):1255–9. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600027999>.