

## Phase-III-Studien prüfen Hemmung von Typ-2-Zytokinen bei atopischer Dermatitis

Simpson EL et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. NEJM 2016; 375: 2335 – 2348

**Die atopische Dermatitis (AD) ist gekennzeichnet durch eine beeinträchtigte Hautbarriere, eine erhöhte Besiedelung der Haut mit *Staphylokokkus aureus* und eine Hochregulation der Typ-2-Immunantwort. Die inflammatorischen Typ-2-Zytokine Interleukin (IL)-4 und IL-13 können durch den Anti-Interleukin-4-Rezeptor- $\alpha$ -Antikörper Dupilimumab gehemmt werden – ein potenziell wirksames Prinzip zur Therapie verschiedener atopischer Erkrankung und eben auch der AD.**

Zwei identisch aufgebaute Phase-III-Studien SOLO 1 und SOLO 2 prüften randomisiert und placebo-kontrolliert die Wirksamkeit und Sicherheit des humanen monoklonalen Antikörpers Dupilumab zur Therapie der mittelschweren bis schweren AD. Die erwachsenen Studienteilnehmer erhielten nach einer 1:1:1-Randomisierung für 16 Wochen entweder zweiwöchentlich eine subkutane Injektion von 300 mg Dupilumab und dazwischen eine Placeboinjektion oder wöchentlich eine subkutane Injektion von 300 mg Dupilumab oder wöchentlich eine Placeboinjektion. An SOLO 1 nahmen 671 Patienten, an SOLO 2 708 Patienten teil. Bei allen war die AD bis dahin durch topische Therapien nicht ausreichend kontrolliert. Bereits 7 Tage vor Randomisierung und die gesamte Studiendauer hindurch wurden die Patienten angewiesen, Moisturizer anzuwenden. Bei Auftreten nicht akzeptabler Symptome konnte nach Entscheidung des Studienarztes eine topische oder systemische Rescue-Therapie eingesetzt werden. Bei systemischer Therapie wurde die Studienmedikation dann ausgesetzt.

Als primären Endpunkt der Studie werteten die Wissenschaftler den Anteil der Patienten aus, der nach der Einschätzung des Studienarztes nach dem Investigator's Global Assessment (IGA) symptomfrei oder fast symptomfrei war (Wert von 0 oder 1) und bei dem sich der IGA-Wert von Studienbeginn bis Woche 16 um 2 Punkte oder mehr reduziert hatte.

### Ergebnisse

Diesen primären Endpunkt erreichten in SOLO 1 bei Therapie mit Dupilumab alle 2 Wochen 85 Patienten (38%) und bei wöchentlicher Dupilumab-Therapie 83 Patienten (37%). Demgegenüber lag der Anteil in der Placebogruppe nur bei 23 Patienten (10%;  $p < 0,001$  für beide Verumgruppen im Vergleich zu Placebo). In der Studie SOLO 2 fielen die Ergebnisse ganz ähnlich aus mit einem Anteil von jeweils 36% der Patienten, die den primären Endpunkt in den beiden Dupilumab-Gruppen erreichten – ebenfalls signifikant mehr als im Placeboarm mit 8% ( $p < 0,001$  für beide Vergleiche).

Das klinische Bild nach dem EASI-Score (Eczema Area and Severity Index) verbesserte sich in den Gruppen, die mit dem Antikörper behandelt worden waren, ebenfalls signifikant häufiger um mindestens 75% als Placebo ( $p < 0,001$  bei allen Vergleichen mit den Verumgruppen). Auch andere klinische Endpunkte wie die Reduktion des Pruritus nach einer numerischen Analogskala und die Symptome von Angst und Depression nach der HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) sowie die Lebensqualität nach dem DLQI (Dermatology Life Quality Index) verbesserten sich bei Behandlung mit Dupilumab signifikant deutlicher als in den Placebogruppen. Alle genannten Parameter zeigten auch dann eine Überlegenheit von Dupilumab, wenn die Patienten, die eine systemische Rescue-Therapie benötigt hatten, mit berücksichtigt wurden. Das war im Placeboarm deutlich häufiger der Fall gewesen als im Verumarm.

Unerwünschte Wirkungen waren in allen Gruppen vergleichbar häufig. Bei Dupilumab-Behandlung traten häufiger als in den Placeboarmen Reaktionen an der Einstichstelle sowie Konjunktivitiden auf.

### FAZIT

Die 2 Studien zeigen übereinstimmend und in gleichem Ausmaß eine Verbesserung von Symptomen der atopischen Dermatitis und damit assoziierte klinische Beschwerden wie Pruritus, Angst und Depression sowie der Lebensqualität bei Behandlung der mittelschweren bis schweren, topisch nicht ausreichend kontrollierten AD im Vergleich zu Placebo. Die Extension der Studien sowie andere Langzeitstudien müssen zeigen, ob Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie der AD mit Dupilumab über 16 Wochen hinaus gegeben sind.

Friederike Klein, München