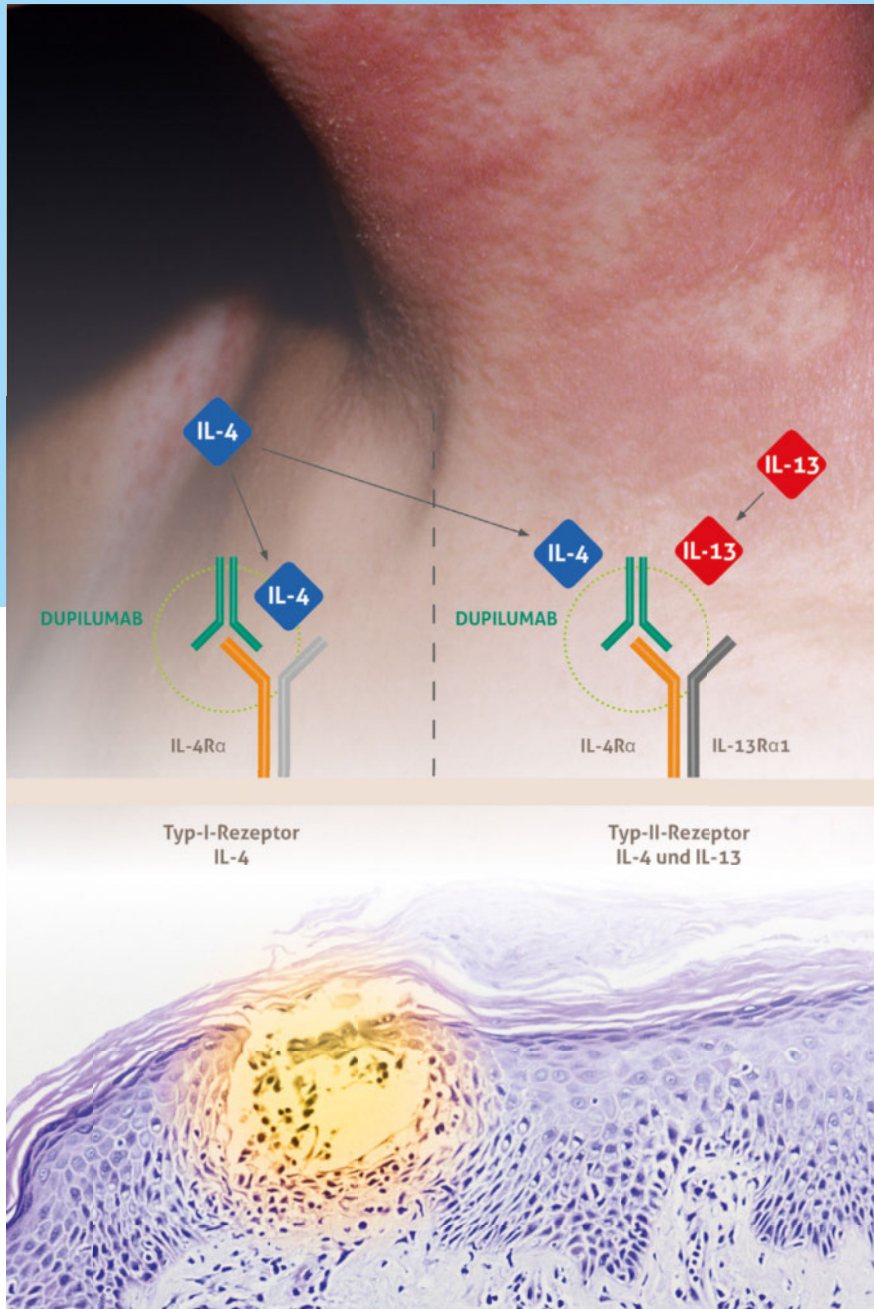


Drug Report

Nr. 5, 2018



Dupilumab bei atopischer Dermatitis

Erstes Biologikum bei Erwachsenen mit schwerer atopischer Dermatitis

SANOFI GENZYME 

 Thieme

Drug Report

Heft 5, 12. Jahrgang, Mai 2018,
ISSN 1865-2875

Dieser Drug Report ist der Zeitschrift Aktuelle Dermatologie beigelegt. Diese Ausgabe des Drug Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin.

Autor

Prof. Dr. med. Thomas Werfel
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Dermatologie, Allergologie und
Venereologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
E-Mail: werfel.thomas@mh-hannover.de

Für den Verlag

Joachim Ortleb, Lilian Seidt, Monika Walter
E-Mail: joachim.ortleb@thieme.de

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Layout

Fotosatz Buck, Kumhausen
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

Titelbild

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Verlag

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
www.thieme.de

Druck

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,
Augsburger Str. 722, 70329 Stuttgart

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Drug Report

5/2018

2 Impressum
3 Editorial

4 **Dupilumab bei atopischer Dermatitis**
11 Literatur



Prof. Dr. med.
Thomas Werfel,
Hannover

Die atopische Dermatitis kann die Lebensqualität der Betroffenen erheblich einschränken, besonders der oft quälende Juckreiz kann zahlreiche Bereiche des Lebens negativ beeinflussen. Während eine gering ausgeprägte atopische Dermatitis meist gut mit Basistherapeutika und der zeitlich befristeten Anwendung von topischen Kortikosteroiden und/oder topischen Calcineurin-Inhibitoren kontrolliert werden kann, war das bisherige Armamentarium für schwer betroffene Patienten sehr eingeschränkt. Es bestand daher ein erheblicher medizinischer Bedarf an neuen Behandlungsmöglichkeiten für die Versorgung dieser Patientenpopulation.

Mit Dupilumab steht jetzt erstmals ein zielgerichteter Ansatz zur systemischen Behandlung der atopischen Dermatitis zur Verfügung, der eine nachhaltige Kontrolle bei mittelschwerer bis schwerer Ausprägung der Erkrankung ermöglichen kann. In klinischen Studien konnte unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der typischen Symptome – einschließlich des Juckreizes – gezeigt werden. Gleichzeitig besserte sich die Lebensqualität der behandelten Patienten. Dupilumab kann damit die Situation insbes. von schwer betroffenen Menschen mit atopischer Dermatitis erheblich verbessern. Es stellt einen Meilenstein in der Therapie der chronisch-entzündlichen Hauterkrankung dar.

Dupilumab liegt ein dualer Wirkmechanismus zugrunde, der die überaktiven Signalwege von Interleukin-4 und Interleukin-13 normalisiert. Dieser duale Ansatz wird derzeit in unterschiedlichen klinischen Studien für weitere Patientengruppen und Indikationen des atopischen Formenkreises untersucht. Es wird sich zeigen, für welche Indikationen die IL-4/IL-13-Signalnormalisierung weiterhin zum Tragen kommen kann.

Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, kann Dupilumab seit dem 01. Dezember 2017 verordnet werden.

Dupilumab bei atopischer Dermatitis

Erstes Biologikum bei Erwachsenen mit schwerer atopischer Dermatitis

Herausgeber: Prof. Dr. med. Thomas Werfel

Institut:

Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

ZUSAMMENFASSUNG

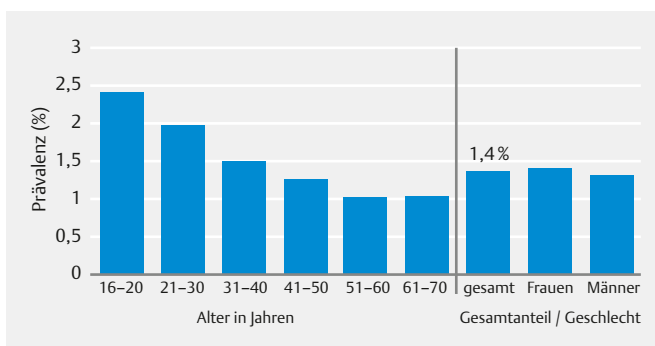
Die atopische Dermatitis (AD) ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die das Leben von Betroffenen stark einschränken kann [1]. Mit Dupilumab ist seit Dezember 2017 eine neue Option – die bisher erste und einzige ihrer Klasse – zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis verfügbar. Der rekombinante, vollständig humane, monoklonale IgG4-Antikörper hemmt die Signalwege von Interleukin-4 (IL-4) und Interleukin-13 (IL-13) [2]. In den Zulassungsstudien SOLO 1 und SOLO 2 war eine Dupilumab-Monotherapie gegenüber Placebo bei zahlreichen klinischen Parametern klinisch relevant und statistisch signifikant überlegen – u. a. bei Verbesserungen von Ausmaß und Schwere der Hautläsionen, Reduktion des Juckreizes, Verbesserung der Lebensqualität sowie Anzeichen von Angst und Depression [3]. Die auf 52 Wochen angelegte CHRONOS-Studie bestätigte die Wirksamkeit von Dupilumab auch in Kombination mit topischen Kortikosteroiden und topischen Calcineurin-Inhibitoren. Die positiven Effekte auf den Hautzustand, den Juckreiz und die Lebensqualität blieben dabei über den gesamten Studienzeitraum erhalten [2–4].

Die atopische Dermatitis wird häufig als Kinderkrankheit betrachtet. Zwar nimmt die Prävalenz mit steigendem Alter ab, dennoch persistiert die Erkrankung häufig bis ins Erwachsenenalter [5]. Verschiedenen epidemiologischen Studien zufolge liegt die Einjahresprävalenz der AD unter Erwachsenen in Deutschland bei ca. 1,4%, wobei jüngere Erwachsene deutlich häufiger betroffen sind als Menschen über 40 Jahre (► **Abb. 1**) [6]. Insgesamt wird die Zahl der erwachsenen AD-Patienten in Deutschland auf etwa 1,5 Mio. geschätzt [5].

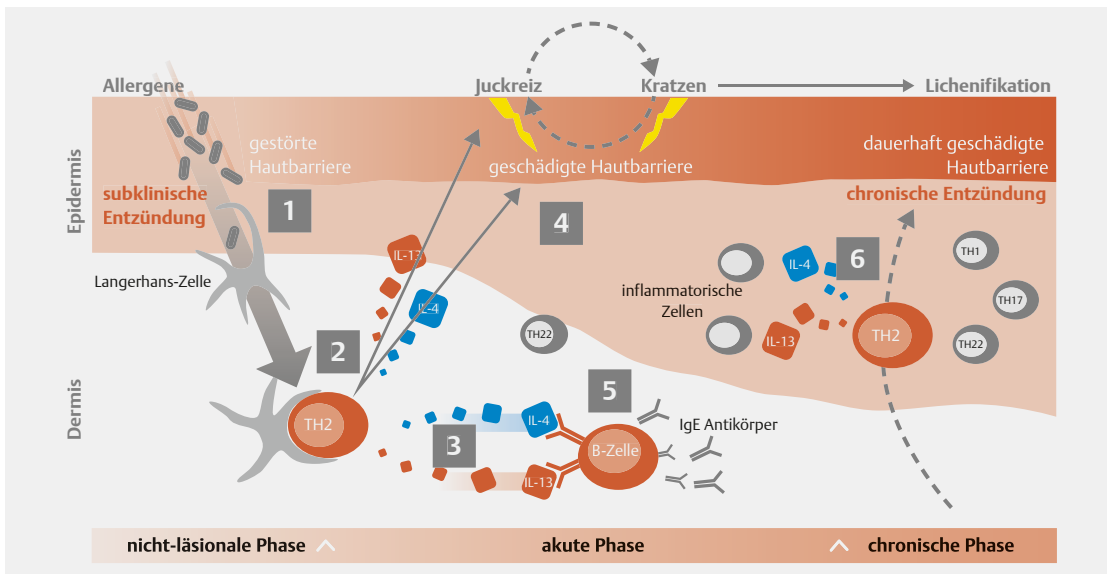
Pathogenese: Barrierefunktion und Immunologie

Die AD hat eine multifaktorielle Ätiologie, bei der genetische Faktoren und Umwelteinflüsse durch vielschichtige Interaktionen auf die epidermale Struktur und Funktion ebenso einwirken wie auf das Immunsystem (► **Abb. 2**) [7]: Durch die gestörte Hautbarriere können Allergene eindringen (► **Abb. 2 – 1**) [8], die in Folge eine natürliche Abwehr durch die TH2-Zellen aktivieren (► **Abb. 2 – 2**). Diese Zellen schütten die Zytokine IL-4 und IL-13 aus (► **Abb. 2 – 3**), wodurch die Integrität der Hautbarriere verringert wird (► **Abb. 2 – 4**). Es kommt zum Juckreiz und verstärkter Hautdurchlässigkeit, wodurch weitere Allergene von außen eintreten können. Zusätzlich wird die IgE-Produktion durch die beiden Interleukine angetrieben (► **Abb. 2 – 5**). In der chronischen Phase nimmt die Hyperplasie zu. Die Entzündung weitet sich aus, es werden weitere TH2- aber auch TH22-, TH1- und TH17-Zellen aktiviert (► **Abb. 2 – 6**). Typisch ist eine geringere Hydratation des Stratum corneum, ein erhöhter transepidermaler Wasserverlust (TEWL), ein erhöhter Haut-pH sowie ein verändertes Hautmikrobiom [9, 10].

Ein weiterer zentraler Aspekt der Pathogenese sind T-Zell-vermittelte Entzündungsreaktionen der Haut,



► **Abb. 1** Prävalenz der AD in Deutschland nach Alter: Besonders häufig betroffen sind junge Erwachsene; mod. nach [6].



► **Abb. 2** Der AD liegt eine vielschichtige Pathogenese zugrunde, bei der bereits in nicht-läsionaler Haut immunologische Profile und die Barrierefunktion gestört sind. (1) Gestörte Hautbarriere, Allergene dringen ein. (2) TH2-Zellen werden aktiviert. (3) TH2-Zellen schütten u.a. die Zytokine IL-4 und IL-13 aus. (4) IL-4/13 verringern die Integrität der Hautbarriere durch Beeinflussung der Genexpression. (5) IL-4/13 führen zur IgE-Produktion. (6) Im chronischen Stadium nimmt die Hyperplasie zu. Die Entzündung weitet sich aus, es werden weitere TH2- aber auch TH22-, TH1- und TH17-Zellen aktiviert; mod. nach [1, 11, 13, 14].

die insbes. durch Typ-2-Zytokine wie Interleukin-4 und Interleukin-13 angetrieben werden [11]. Eine Reihe von Studienergebnissen sprechen dafür, dass bereits nicht-läsionale Haut bei Patienten mit atopischer Dermatitis eine Th2/Th22-dominierte subklinische Entzündung zeigt, die im Schub expandiert und die Barriere weiter schädigt. Bei einer chronischen Entzündung werden zusätzlich Th1-Signalwege aktiviert [12].

Typische Symptome der Hautentzündung sind bspw. Wunde bzw. aufgekratzte und/oder lichenifizierte Ekzeme sowie häufiger und starker Juckreiz. Weitere charakteristische Symptome einer AD bei Erwachsenen sind trockene Haut, diffuse erythematöse Hautstellen und nässende Papulovesikel. Besonders oft betroffen sind Gelenkbeugen/Hautfalten, Handgelenke, Knöchel und Augenlider sowie oberer Rumpf, Schultern und Kopfhaut [12, 15].

AD-Patienten haben darüber hinaus ein deutlich höheres Risiko, weitere atopische Erkrankungen wie z. B. Asthma zu entwickeln als Menschen ohne AD [16]. Insgesamt leiden ca. zwei Drittel der erwachsenen AD-Patienten – unabhängig vom Schweregrad der AD – unter mind. einer atopischen Komorbidität. Dazu zählen z. B. allergisches Asthma und allergische Rhinitis [17, 18].

Quälender Juckreiz beeinträchtigt die Lebensqualität

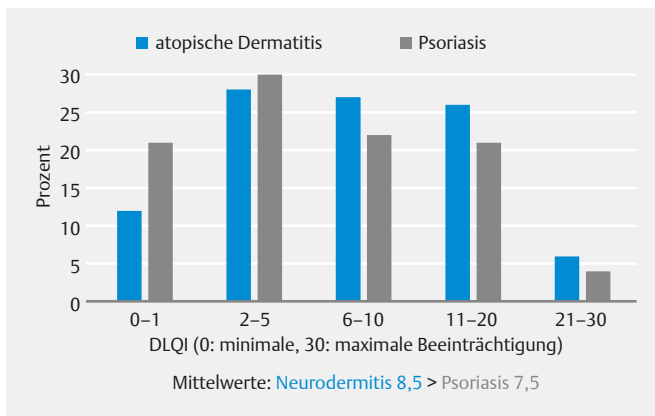
Der für die AD typische und wiederkehrende starke Juckreiz kann die Patienten massiv in ihrem Alltag einschränken und einen hohen Leidensdruck sowie eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) zur Folge haben [1, 18]:

- 68 % der AD-Patienten leiden unter 5 oder mehr Juckanfällen pro Tag, bei einer durchschnittlichen Juckreiz-Intensität (Likert-Skala) von 8,3 von 10 [19].
- 86 % der Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD (n = 379) berichten über täglichen Juckreiz. Dieser ist bei 46 % der Betroffenen schwer ausgeprägt und hält bei 30 % den ganzen Tag über an [20].
- Zwei Drittel der mittelschwer bis schwer betroffenen Patienten leiden an Einschlaf- und gelegentlich bis häufig an Durchschlafstörungen (5-D Pruritus Scale) [20].

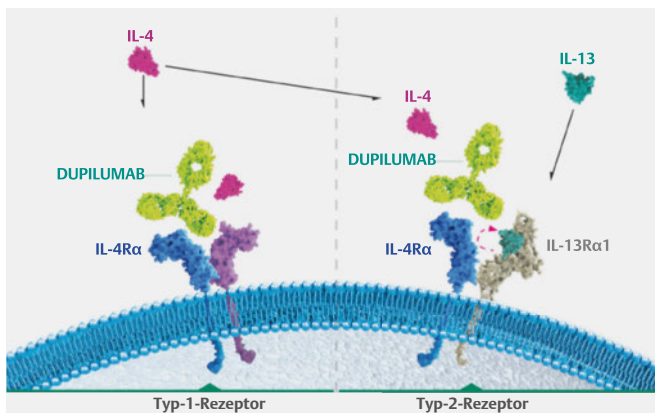
Die Auswirkungen einer mittelschweren bis schweren AD erstrecken sich häufig auf den gesamten Alltag der Betroffenen: Die Patienten fühlen sich müde, haben Konzentrations- und Gedächtnisprobleme [21]. Dies kann die Arbeitsleistung verringern und Alltagsaktivitäten wie Haushaltsführung erschweren [20], aber auch die aktive Gestaltung von Freizeit kann beeinträchtigt sein [21]. Insbesondere bei starker Aus-

prägung der Erkrankung leiden die Betroffenen zusätzlich häufig unter Angst und Depressionen [20, 22].

Eine in Deutschland durchgeführte Versorgungsforschungsstudie (AtopicHealth) unterstreicht die hohe Belastung der Patienten: Trotz Einschluss von Patienten mit allen AD-Schweregraden, lag der Mittelwert des SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis, 0–103) im mittelschweren bis schweren Bereich bei $42,3 \pm 18,6$, der Dermatology Life Quality Index (DLQI) lag bei $8,5 \pm 6,5$. Die Lebensqualität der AD-Patienten ist diesen Daten zufolge ähnlich stark eingeschränkt wie bei einer Psoriasis (► **Abb. 3**) [18]. Bei mehr als der Hälfte der AD-Patienten besteht deshalb ein hoher therapeutischer Handlungsbedarf. Mit den bis dato verfügbaren Behandlungsoptionen konnte bei sehr vielen Patienten das gewünschte Therapieziel – eine verbesserte Lebensqualität – allerdings nicht erreicht werden.



► **Abb. 3** Lebensqualität im DLQI (n = 1673). Bei mehr als der Hälfte der Erwachsenen mit AD besteht hoher therapeutischer Handlungsbedarf; mod. nach [18].



► **Abb. 4** Über die Bindung an die Rezeptortypen I und II schirmt Dupilumab den gemeinsamen Signalweg von IL-4 und IL-13 ab.

Wenig systemische Optionen gemäß Leitlinie

Die aktuelle S2k-Leitlinie zur Behandlung der AD sieht eine an die Ausprägung der Erkrankung adaptierte 4-stufige Therapie vor. Basis in allen Schweregraden ist eine topische Therapie mit Emollientien [1]. Diese kann jedoch insbes. bei schweren Formen der AD mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden sein und so eine eigenständige Belastung darstellen. Bei zunehmender Schwere der AD wird die Basistherapie mit topischen Kortikosteroiden (TCS) und/oder topischen Calcineurin-Inhibitoren eskaliert. Für Patienten mit persistierenden und schwer ausgeprägten Symptomen sah die Leitlinie bisher nur orale Kortikosteroide und Ciclosporin A als zugelassene systemische Therapieoptionen vor, wobei orale Kortikosteroide nur kurzzeitig zur Unterbrechung von akuten Schüben eingesetzt werden sollten [1]. Die Behandlung von schwerer AD mit Ciclosporin A ist laut Leitlinie mit Therapiepausen nach 4–6 Monaten empfohlen; die Therapie sollte i. d. R. nach einem Jahr beendet bzw. unterbrochen werden. Für ähnliche immunologische Hauterkrankungen wie der Psoriasis, für die es mittlerweile viele therapeutische Alternativen gibt, ist die Ciclosporin A-Langzeittherapie aufgrund des Sicherheitsprofils der Substanz nicht mehr Bestandteil der aktuellen Leitlinien [1, 23].

Dupilumab: Monoklonaler Antikörper blockiert IL-4- und IL-13-Signalwege

Seit Dezember 2017 ist Dupilumab auf dem deutschen Markt verfügbar und bietet erstmals einen zielgerichteten Ansatz zur Therapie der AD: Der rekombinante, vollständig humane, monoklonale IgG4-Antikörper hemmt über den Typ-I-Rezeptor (IL-4Rα/γc) den Signalweg von IL-4 und über den Typ-II-Rezeptor (IL-4Rα/IL-13Rα1) sowohl den IL-4- als auch den IL-13-Signalweg (► **Abb. 4**) [2]. Dupilumab kann laut EU-Zulassung zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, angewandt werden.

Dupilumab wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm an erwachsenen AD-Patienten untersucht (► **Abb. 5**). Fünf abgeschlossene Phase-II-Studien zeigen über Beobachtungszeiträume zwischen 4 und 12 Wochen rasche und signifikante Verbesserungen bei Pruritus, Läsionen und Lebensqualität [24–27]. Darüber hinaus zeigte sich ein Rückgang der Th2/Typ-2-Entzündungsmarker im Serum und dosisabhängige Umkehrungen im Gen-Expressionsprofil der AD [25, 28]. Dupilumab war dabei insges. gut ver-

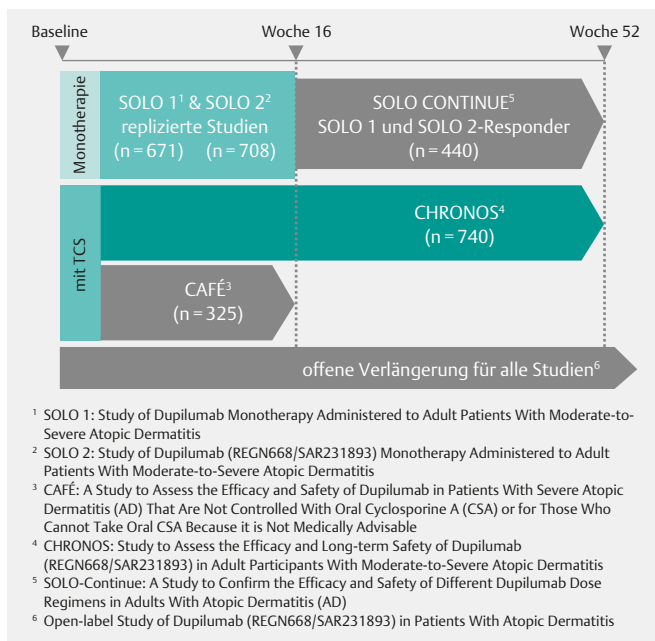
träglich, es gab keine dosislimitierenden Nebenwirkungen [24–27].

Zulassungsstudien SOLO 1 und SOLO 2: Alle primären Endpunkte erreicht

Die Zulassung von Dupilumab basiert hauptsächlich auf den Daten von 3 randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien namens SOLO 1, SOLO 2 und CHRONOS mit insges. 2119 erwachsenen Patienten. Die Studien sind Teil des weltweiten klinischen LIBERTY AD-Entwicklungsprogramms. Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die auf topische Therapien nicht ausreichend ansprachen, wurden im Rahmen der Studien mit Dupilumab entweder als Monotherapie (SOLO 1 oder SOLO 2) oder in Kombination mit TCS (CHRONOS) behandelt. Darüber hinaus wurde in der Studie CAFÉ Dupilumab bei Ciclosporin A vorbehandelten erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD untersucht. In allen Studien erreichte Dupilumab die primären sowie die wichtigsten sekundären Endpunkte [3, 29–31].

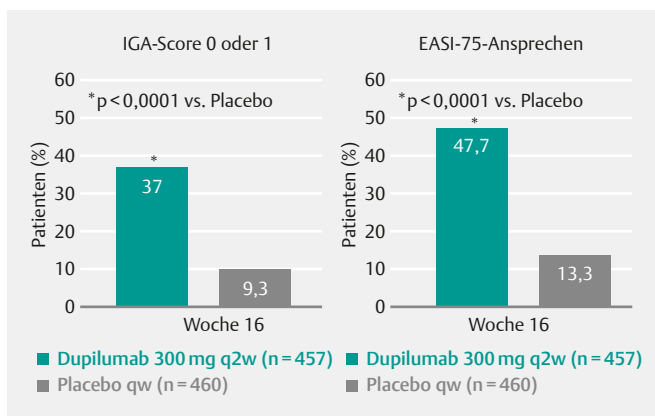
In die beiden Studien SOLO 1 und SOLO 2, die ein identisches Design aufwiesen, wurden insges. 1379 erwachsene Patienten eingeschlossen – 671 in SOLO 1 und 708 in SOLO 2. Beide Studien mündeten in der Verlängerungsstudie SOLO CONTINUE. In die CHRONOS-Studie wurden 740 Patienten eingeschlossen. In allen Studien wiesen sie zur Baseline eine hohe Krankheitslast auf: Sie waren seit über 25 Jahren an AD erkrankt (SOLO 1, SOLO 2 und CHRONOS). In SOLO 1 und SOLO 2 lag der mediane EASI (Eczema Area and Severity Index; 0–72) zu Studienbeginn zwischen 32,4 (Dupilumab 300 mg q2w alternierend mit Placebo q2w) und 34 (Placebo qw). In CHRONOS lag der mediane EASI zu Beginn zwischen 29,6 (Placebo qw) und 30,9 (Dupilumab 300 mg q2w + TCS).

In SOLO 1 und SOLO 2 wurden die Patienten in 3 Gruppen randomisiert und über 16 Wochen mit Placebo bzw. 300 mg Dupilumab pro Woche (qw) oder 300 mg Dupilumab alle 2 Wochen (q2w alternierend mit Placebo q2w) jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie mit Emollentien behandelt. Primäre Studienendpunkte waren der Anteil an Patienten, die in Woche 16 einen IGA-Score (Investigator's Global Assessment; 0–4) von 0 oder 1 (erscheinungsfrei bzw. fast erscheinungsfrei) und eine Reduktion um ≥ 2 Punkte im Vergleich zu Baseline erreichten, sowie der Anteil an Patienten mit einer Reduktion des EASI um 75 % (EASI-75) in Woche 16 (co-primärer Endpunkt) [29]. Im Folgenden werden die Studiendaten der zugelassenen Dupilumab



- SOLO 1: Study of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis
- SOLO 2: Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis
- CAFÉ: A Study to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Atopic Dermatitis (AD) That Are Not Controlled With Oral Cyclosporine A (CSA) or for Those Who Cannot Take Oral CSA Because it is Not Medically Advisable
- CHRONOS: Study to Assess the Efficacy and Long-term Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Adult Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis
- SOLO-Continue: A Study to Confirm the Efficacy and Safety of Different Dupilumab Dose Regimens in Adults With Atopic Dermatitis (AD)
- Open-label Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients With Atopic Dermatitis

► **Abb. 5** Dupilumab wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm untersucht.



► **Abb. 6** Beide co-primären Endpunkte IGA (0,1) und EASI-75-Verbesserung wurden unter Dupilumab-Monotherapie erreicht; mod. nach [3].

Dosierung (300 mg alle zwei Wochen; q2w) näher beschrieben.

In SOLO 1 und SOLO 2 wiesen jeweils 49 % (sowohl Placebo als auch Dupilumab 300 mg q2w) einen IGA-Score von 4 auf. In der CHRONOS-Studie hatten 47 % (Placebo qw + TCS) und 50 % (Dupilumab q2w + TCS) einen IGA-Score von 4. Der Juckreiz betrug auf der Pruritus Numerical Rating Scale (NRS, die von Patienten berichtete Juckreiz-Intensität; 0–10) im Median zwischen 7,3 und 7,4; der mediane SCORAD lag zwischen 67,1 und 68,8. Die Therapie mit Dupilumab 300 mg q2w führte in SOLO 1 und SOLO 2 zu einem raschen

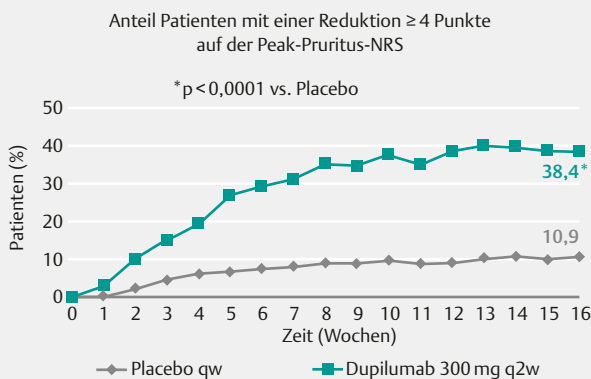
und effektiven Rückgang des Juckreizes (► **Abb. 7**) [3, 29].

In SOLO 1 und SOLO 2 verbesserten sich unter der Monotherapie mit Dupilumab die flächenhafte Ausdehnung und der Schweregrad der Hautläsionen signifikant: Die gepoolte Analyse der beiden Studien zeigt, dass sich nach 16 Wochen bei 37 % der Patienten, die Dupilumab 300 mg q2w erhielten, die Hautläsionen vollständig oder fast vollständig zurückgebildet hatten (IGA-Score 0 oder 1). In den Placebogruppen waren es dagegen nur 9,3 % der Patienten ($p < 0,001$ vs. Placebo; ► **Abb. 6**). Einen EASI-75 erreichten 47,7 % der Patienten, die Dupilumab 300 mg q2w erhielten, unter Placebo waren es 13,3 % ($p < 0,001$ vs. Placebo; ► **Abb. 6**). Die Gabe von 300 mg

Dupilumab q2w führte darüber hinaus zu einer im Vergleich zu Placebo signifikanten SCORAD-Reduktion: ($p < 0,0001$) [3].

Auch der Juckreiz besserte sich unter der Dupilumab-Gabe in den SOLO-Studien rasch und effektiv: Patienten unter Dupilumab q2w erreichten in Woche 16 einen Rückgang des Peak-Pruritus-NRS* um 47,4 %, unter Placebo um 20,5 % ($p < 0,0001$) – der Unterschied zwischen Verum und Placebo war bereits nach 2 Therapiewochen signifikant [3].

Der Rückgang der AD-Symptomatik unter Dupilumab schlägt sich auch in einer besseren Lebensqualität gemessen am DLQI der Patienten nieder: Unter Dupilumab 300 mg q2w erreichten 68,8 % der Patienten eine Verbesserung des DLQI um mind. 4 Punkte, unter Placebo dagegen nur 29 % ($p < 0,0001$) [3].

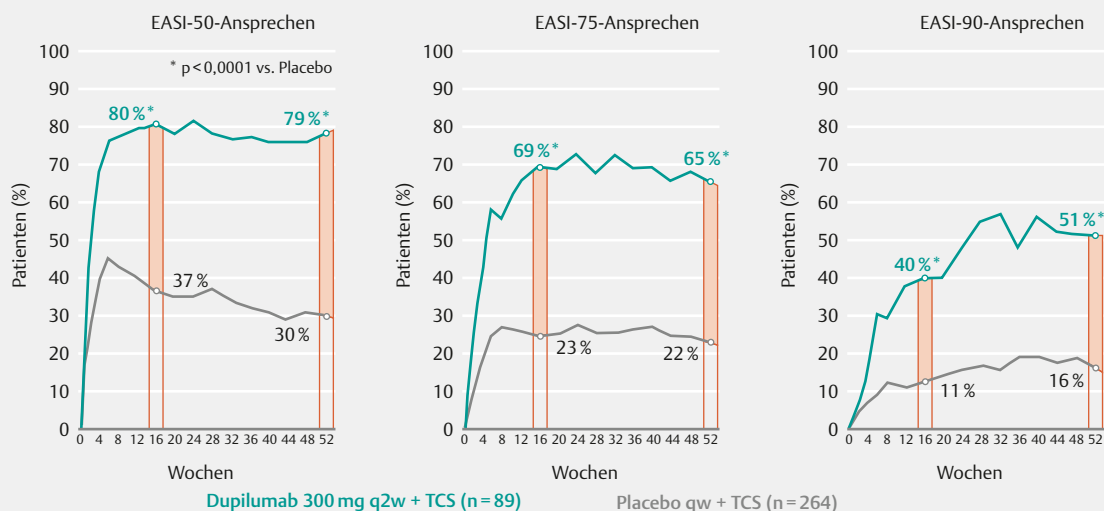


► **Abb. 7** Die Therapie mit Dupilumab 300 mg q2w führte in SOLO 1 und SOLO 2 zu einem raschen und effektiven Rückgang des Juckreizes; mod. nach [3].

CHRONOS: Lang anhaltendes Therapieansprechen über 52 Wochen

In der CHRONOS-Studie erhielten 740 erwachsene Patienten über insges. 52 Wochen doppelt verblindet Dupilumab (300 mg qw bzw. q2w) oder Placebo zusätzlich zu TCS. Bei der Begleitbehandlung mit TCS

* Peak-Pruritus-NRS ist ein Patienten-basiertes Instrument zur Messung des Juckreizes. Auf einer Skala von 0 bis 10, wobei 0 kein Juckreiz ist und 10 der schlimmste vorstellbare Juckreiz, bewerten die Patienten den Juckreiz rückblickend für die letzten 24 Stunden.



► **Abb. 8** Unter Dupilumab 300 mg q2w erreichen in der CHRONOS Studie etwa 80 % der Patienten einen EASI-50, 65 % einen EASI-75 und etwa 50 % einen EASI-90; mod. nach [31].

wurde ein „real world“ Ansatz verfolgt. Die topische Therapie konnte jederzeit an die individuellen Anforderungen der Patienten angepasst oder sogar abgesetzt werden. Die Einschlusskriterien und Endpunkte entsprachen denen der Studien SOLO 1 und SOLO 2. Auch die Krankheitslast bei Studienbeginn war vergleichbar mit SOLO 1 und SOLO 2. Zusätzlich wurde in CHRONOS über die Rate allergischer/atopischer Begleiterkrankungen berichtet. Es zeigte sich, dass Allergien bei rund zwei Drittel der Studienteilnehmer als Komorbidität vorlagen. Weiterhin litten rund 4 von 10 Teilnehmern unter allergischer Rhinitis oder Asthma. Lebensmittelallergien lagen bei einem Drittel der Patienten vor [31]. Dupilumab ist in der Dosierung 300 mg q2w zugelassen, sodass der Fokus im Folgenden auf den Studiendaten dieser Dosierung liegt.

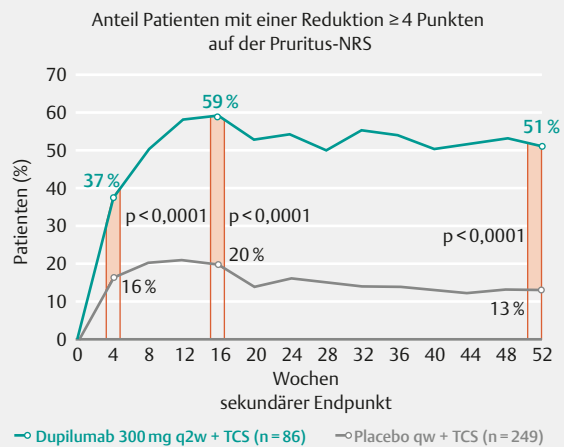
Die Ergebnisse der CHRONOS-Studie zeigen, dass sich die Wirksamkeit von Dupilumab in Kombination mit TCS im Vergleich zur Monotherapie noch etwas erhöht. Außerdem belegt die Studie, dass Dupilumab lang anhaltend über 52 Wochen wirkt: In Woche 52 waren 36% der Patienten weitgehend beschwerdefrei (IGA 0 oder 1 und bei gleichzeitiger Reduktion um ≥ 2 Punkte). In der Placebogruppe waren es im Vergleich 13%.

Den wichtigen co-primären Endpunkt EASI-75 erreichten 69% der Patienten in Woche 16 unter Dupilumab 300 mg q2w in Kombination mit TCS, unter Placebo 23% [4, 31].

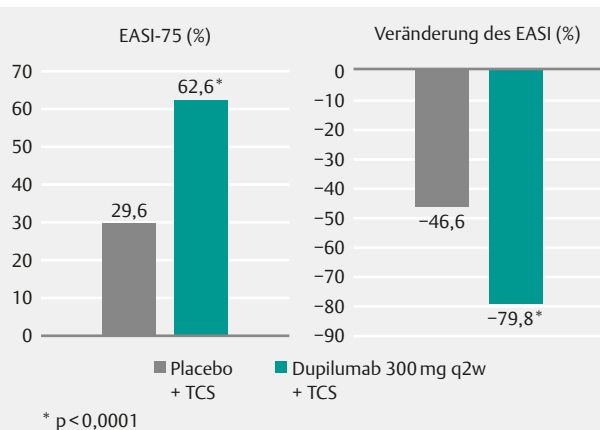
Die Studienergebnisse sind beschrieben für die zugelassene Dosierung q2w. Die Wirkung war bereits ab Woche 2 signifikant und hielt nach 52 Wochen an. Rund 80% der Patienten zeigten nach 52 Wochen eine EASI-50-Verbesserung, 65% eine EASI-75-Verbesserung. Fast erscheinungsfrei war rund die Hälfte der Patienten nach 52 Wochen (► **Abb. 8**) [31].

Schnelle und starke Reduktion des Juckreizes durch Dupilumab

Neben den Hauterscheinungen verbesserte sich auch der quälende Juckreiz bereits nach 3 Tagen signifikant [32]. Rund ein Fünftel der Patienten, die Dupilumab 300 mg q2w in Kombination mit TCS erhielten, erreichten nach 2 Wochen eine Verbesserung des Juckreizes von mehr als 4 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert (Peak-Pruritus-NRS). In der Placebogruppe waren es rund 8%. Insgesamt war der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung des Juckreizes vorwies ab Woche 16 bis Woche 52 4-mal höher als in der Placebogruppe (► **Abb. 9**) [4].



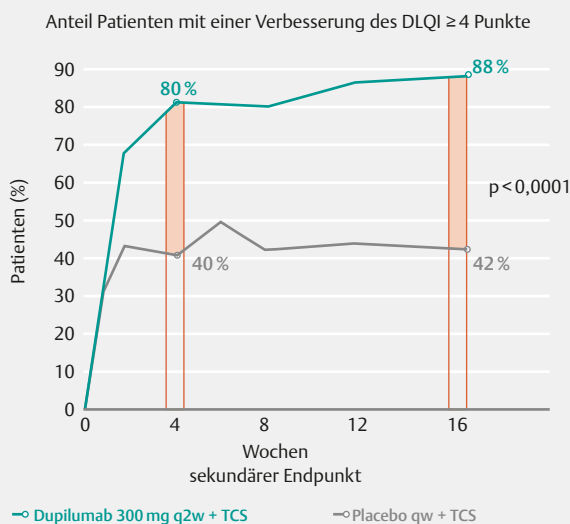
► **Abb. 9** Unter Dupilumab (q2w) in Kombination mit TCS verbesserte sich der Juckreiz bereits ab Woche 2 signifikant. Nach 16 Wochen lag bereits eine 4-fache Verbesserung der Dupilumab (q2w)+TCS-Gruppe gegenüber der Placebogruppe+TCS vor. Dieses Ergebnis hielt bis Woche 52 an; mod. nach [4].



► **Abb. 10** Signifikant mehr Patienten der CAFÉ-Studie erreichten unter Dupilumab plus TCS eine 75%ige Verbesserung des EASI im Vergleich zu Placebo plus TCS; mod. nach [33].

CAFÉ: Starkes Ansprechen auch bei Ciclosporin-A-vorbehandelten Patienten

In die CAFÉ-Studie wurden 325 AD-Patienten eingeschlossen, die auf eine Ciclosporin-A-Therapie nicht ausreichend angesprochen hatten, bzw. die das Immunsuppressivum nicht vertrugen oder denen von der Behandlung ärztlich abgeraten wurde. Die medianen EASI-Werte lagen in den 3 Studienarmen zu Studienbeginn zwischen 31,1 und 31,7, der SCORAD lag im Median zwischen 66,1 und 67,5 und der DLQI zwischen 13 und 14. Etwa 70% der Studienteilnehmer waren mit Ciclosporin A vorbehandelt [33].



► **Abb. 11** Unter Dupilumab 300 mg q2w zeigten sich nach 16 Wochen signifikante Verbesserungen der Lebensqualität bei Patienten mit AD, die zu 70 % eine Vorbehandlung mit Ciclosporin A hatten; mod. nach [33].

Nach 16-wöchiger Therapie konnte bei 62,6 % der Patienten unter 300 mg Dupilumab q2w in Kombination mit TCS eine mindestens 75 %ige Reduktion des EASI erreicht werden, unter Placebo waren es 29,6 % ($p < 0,0001$; ► **Abb. 10**) [33].

Wie auch in den anderen Studien des LIBERTY AD-Programms zeigten die mit Dupilumab behandelten Patienten auch in der CAFÉ-Studie signifikante Verbesserungen des Juckreizes, bestimmt mittels Peak-Pruritus-NRS, und der Lebensqualität, bestimmt mit dem DLQI ($p < 0,0001$; ► **Abb. 11**) [33]. Rund 88 % der Patienten gaben nach 16 Wochen eine Verbesserung um

mind. 4 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert in der Lebensqualität an. In der Placebogruppe waren es 44,2 % der Patienten [33].

Dupilumab: Gute Sicherheit und Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil für Dupilumab war in allen Studien – unabhängig von der Studiendauer – vergleichbar: Unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse traten mit vergleichbar geringer Inzidenz unter Dupilumab und Placebo auf. Es gab keine Unterschiede bei den Behandlungsabbruchraten in den verschiedenen Studiengruppen bei SOLO 1 und SOLO 2, bei CHRONOS war die Abbruchrate im Placeboarm im Vergleich zum Dupilumabarm (qw oder q2w) erhöht [2, 29, 31]. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Dupilumab waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Herpesbläschen im Mund oder an den Lippen sowie Konjunktivitis [2].

Die Konjunktivitis trat unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo in klinischen Studien häufiger auf. Es kam zu Entzündungen der Augen und der Augenlider, zu trockenem Auge einschließlich Rötungen, Schwellung und Juckreiz. Die Konjunktivitis unter Dupilumab war meist mild oder moderat ausgeprägt und ging im Verlauf der Therapie zurück [31, 34]. Häufiger betroffen waren Patienten mit einer bereits in der Vergangenheit aufgetretenen co-existierenden allergischen Konjunktivitis. Der Mechanismus ist unbekannt und könnte spezifisch für eine AD sein, da sich der Effekt nicht in Studien zu Dupilumab in anderen Indikationen zeigte [34].

► **Tab. 1** Liste der Nebenwirkungen; mod. nach [2].

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	häufig	Konjunktivitis oraler Herpes
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	häufig	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	sehr selten	Serumkrankheit/Serumkrankheitähnliche Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	häufig	Konjunktivitis allergisch Augenjucken Blepharitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle

FAZIT

Als neue Option für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, steht seit Dezember 2017 der monoklonale IgG4-Antikörper Dupilumab zur Verfügung. In den Zulassungsstudien war eine Dupilumab-Therapie Placebo (jeweils alleine oder in Kombination mit TCS) u. a. bei der Verbesserung der Hautläsionen, dem Rückgang von Juckreiz sowie von Ausmaß und Schwere der Erkrankung signifikant überlegen.

Literatur

- [1] Werfel T, Aberer W, Frank A. S2k – Kurzversion der Leitlinie Neurodermitis J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14: 91–106
- [2] Fachinformation Dupixent. Stand Januar 2018
- [3] Ferrandiz C. Präsentation FC07.09 EADV Genf, Schweiz (2017)
- [4] Blauvelt A. Präsentation FC03.09 EADV Genf, Schweiz (2017)
- [5] Augustin M et al. *Dermatology* 2015; 231: 35–40
- [6] Augustin M et al. *Br J Dermatol* 2011; 165: 865–873
- [7] Hoffjan S, Stemmler S. *Arch Dermatol Res* 2015; 307: 659–670
- [8] Pellerin L et al. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1094–1102
- [9] Visser MJ et al. *Br J Dermatol* 2013; 168: 326–332
- [10] Jungersted JM et al. *Allergy* 2010; 65: 911–918
- [11] Kim BE. *Clin Immunol* 2008; 126: 332–337
- [12] Weidinger S, Novak N. *Lancet* 2016; 387: 1109–1122
- [13] Esaki H et al. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1639–1651
- [14] Werfel T et al. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 509–520
- [15] Ring J et al. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2012; 26: 1045–1060
- [16] Suh DC et al. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 778–789
- [17] Zeppa L, Bellini V, Lisi P. *Dermatitis* 2011; 22: 40–46
- [18] Langenbruch A et al. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2014; 28: 719–726
- [19] Dawn A et al. *Br J Dermatol* 2009; 160: 642–644
- [20] Simpson EL et al. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 491–498
- [21] Yu SH et al. *Dermatitis* 2016; 27: 50–58
- [22] Guttman-Yassky E. EADV, Wien Österreich (2016)
- [23] Nast A et al. *JDDG* 2011; 9: 1–104;
- [24] Beck LA et al. *N Engl J Med* 2014; 371: 130–139
- [25] Guttman-Yassky E et al. *J Invest Dermatol* 2016; 136: S224
- [26] Simpson E et al. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: AB167
- [27] Thaci D et al. *Lancet* 2016; 387: 40–52
- [28] Hamilton JD et al. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1293–1300
- [29] Simpson EL et al. *N Engl J Med* 2016; 375: 2335–2348
- [30] Simpson EL. Präsentation D3T01.1C EADV 2016, Wien
- [31] Blauvelt A et al. *Lancet* 2017; 389: 2287–2303
- [32] Silverberg JI et al. Poster 7414 AAD, San Diego, USA (2018)
- [33] de Bruin-Weller M. Präsentation D3T01.1B. EADV 2017, Genf
- [34] Simpson EL. *N Engl J Med* 2017; 376: 1090–1091

DUPIXENT 300 MG INJEKTIONSLösUNG

Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. **Wirkst.:** Dupilumab. **Zusammens.:** *Arzneil. wirks. Bestandt.:* Dupilumab (vollst. humaner monoklon. Antikörper). *Sonst. Bestandt.:* Argininhydrochlorid, Histidin, Polysorbat 80, Natriumacetat, Essigsäure, Sucrose, Wasser f. Injektionszw. **Anw.-geb.:** Mittelschw. bis schw. atopische Dermatitis (AD) b. Erwachs., die für system. Therapie i. Betracht kommen. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. geg. d. Wirkst. o. e. d. sonst. Bestandt.

Warnhinw. u. Vorsichtsm.: Falls nach 16 Wo. kein Therapieerfolg nachzuw. ist, beenden d. Behandlg. i. Betr. ziehen. Sicherh. u. Wirksamk. <18 J. ist nicht erwiesen. B. jeder Injekt. and. Injektionsstelle wählen. Darf nicht in empfindl., verletzte, vernarbte Hautstellen od. blaue Flecken injiziert werden. B. Auftr. system. Überempfindlichk. Anwdg. beenden u. entspr. Therap. einleiten. Sehr selt. v. Serumkrankh./Serumkrankh. ähnl. Reakt. berichtet. Vorbesteh. Helminthose vor Therapiebeg. behandeln. B. Auftr. u. nicht abklingen einer Helminthose währ. d. Anwdg. Behandlg. aussetzen. B. Auftr. einer Konjunktivitis u. nicht abklingen nach Standardbehandlg. ophthalmolog. untersuchen. Sicherh. u. Wirksamk. b. Asthma nicht erwiesen. Asthmabehandlg. b. komorbidem Asthma nicht o. Absprache anpassen od. absetzen. Nach Absetzen Pat. sorgf. überw. Nicht m. and. AM mischen. Lsg. nur bei Raumtemp. anw. Enthält <1 mmol Na (23 mg) pro 300 mg, d. h. nahezu „natriumfrei“. **Fertilit., Schwangersch. u. Stillz.:** I. d. Schwangersch. nur n. Nutzen-Risiko-Abwäg. I. d. Stillz. Abbruch d. Stillens od. d. Therapie abwäg. **Nebenw.:** In klin. Studien beobachtet: *Infekt./parasit. Erkrank.:* Häufig Konjunktivitis, oraler Herpes. *Blut/Lymphe:* Häufig Eosinophilie. *Immunsyst.:* Sehr selt. Serumkrankh./Serumkrankh. ähnl. Reakt. *Nerven:* Häufig Kopfschm. *Augen:* Häufig allerg. Konjunktivitis, Augenjucken, Blepharitis. *Allgem./Beschw. a. Verabreichungsort:* Sehr häufig Reakt. a. d. Injektionsst. Hinweis: Lagerung! **Verschreibungspflichtig.**

Pharmazeutischer Unternehmer: **sanofi-aventis groupe**, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankreich.
Örtlicher Vertreter d. Zulassungsinhabers: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**, 65926 Frankfurt am Main.
Stand: Januar 2018 (SADE.DUP.18.02.0394)

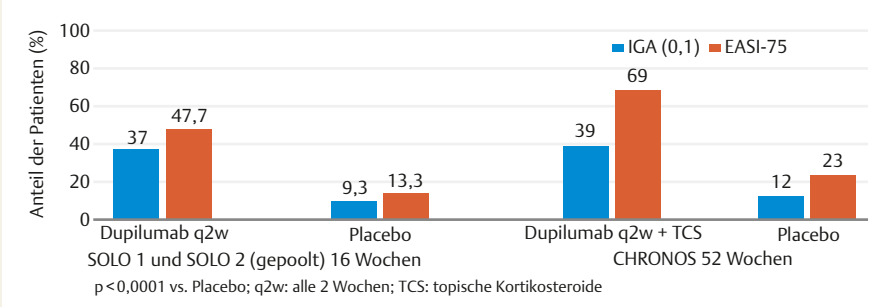
Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

therapie card

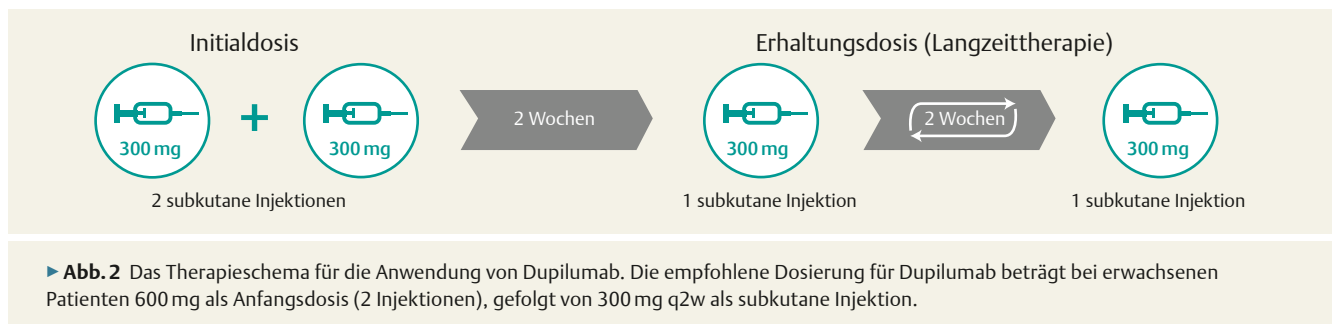
Dupilumab (Dupixent®) bei atopischer Dermatitis

IL-4/IL-13-Signalblockade mit Dupilumab bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis

► **Tab. 1** Dupilumab – ein Überblick.

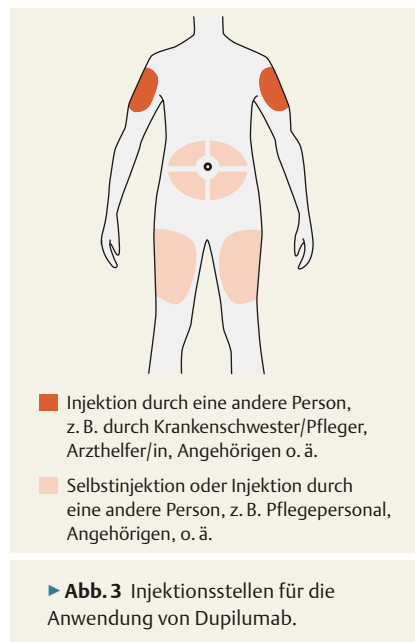
Dupilumab – Indikation [1]	Dupilumab – die Wirksamkeit auf einen Blick [2, 3]
Dupilumab ist der erste rekombinante, vollständig humane, monoklonale Antikörper, der sowohl den IL-4- als auch den IL-13-Signalweg hemmt. Diese beiden Interleukine gelten als wichtige Treiber des anhaltenden Entzündungsprozesses bei der AD sowie bestimmter anderer allergischer oder atopischer Erkrankungen [1, 2].	Dupilumab zeigte in den zulassungsrelevanten Studien SOLO 1, SOLO 2 und CHRONOS rasche und nachhaltige Verbesserungen der untersuchten AD-Anzeichen wie Läsionen, Symptome (z. B. Pruritus) und Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD. Die primären und co-primären Endpunkte IGA (0,1) und EASI-75 wurden nach Woche 16 und nach Woche 52 für Dupilumab 300 mg q2w (alle 2 Wochen) bzw. Dupilumab 300 mg q2w + TCS erreicht.
Dupilumab ist zur Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zugelassen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1].	 <p>Abb. 1 Wirksamkeit: Ergebnisse SOLO 1, SOLO 2 und CHRONOS.</p>

Dupilumab – Dosierung [1]



Dupilumab – Einfache Anwendung, auch für den Patienten [1]

- Dupilumab steht als Fertigspritze mit automatischem Sicherheitssystem zur subkutanen Injektion zur Verfügung.
- Nach der Entnahme der Fertigspritze aus dem Kühlschrank ist Dupilumab erst nach 45 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur angenommen hat.
- Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszierend und farblos bis blassgelb sein. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält.
- In Absprache mit dem Arzt kann Dupilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson – nach vorheriger Unterweisung – injiziert werden (Injektionsstellen ► **Abb. 3**).
 - Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen.
 - Dupilumab darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit blauen Flecken injiziert werden.



Dupilumab – das Sicherheitsprofil auf einen Blick [1]

► **Tab. 2** Liste der Nebenwirkungen.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	häufig	Konjunktivitis; oraler Herpes
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	häufig	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	sehr selten	Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	häufig	Konjunktivitis allergisch; Augenjucken; Blepharitis
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle

- Dupilumab war in den Studien gut verträglich und weist ein günstiges Sicherheitsprofil über 52 Wochen auf.
- Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle, Konjunktivitis, Blepharitis und oraler Herpes.

Dupilumab – Weitere Hinweise

- Unter Dupilumab sind keine weiteren Voruntersuchungen, Laborkontrollen oder eine gewichtsadaptierte Dosierung notwendig.
- Anwendung mit oder ohne TCS möglich.
- Topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI) können mit Beschränkung auf Problemzonen (Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche, Genitalbereich) angewendet werden.
- Eine versäumte Dosis sollte möglichst bald nachgeholt und die Dosierung zum regulären planmäßigen Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.
- Bei Patienten, die nach 16 Behandlungswochen kein Ansprechen aufweisen, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen.
- Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

Literatur

- [1] Fachinformation Dupixent. Stand Januar 2018
- [2] Simpson EL et al. N Engl J Med 2016; 375: 2335–2348
- [3] Blauvelt A et al. Lancet 2017; 389: 2287–2303

Impressum

therapie • card Dupilumab

Redaktion: Lilian Seidt, Stuttgart

Eine Sonderpublikation unterstützt von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2018 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart