

Stellungnahme der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V.

## Therapie der atopischen Dermatitis mit Biologika – Empfehlungen für die Patientenberatung in Klinik, Praxis und Apotheke

GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V.

Gustav-Heinemann-Ufer 92

D-50968 Köln

Tel.: +49/2162/67454

Fax: +49/2162/80589

E-Mail: webmaster@gd-online.de

26. August 2021

---

Die atopische Dermatitis (AD), auch atopisches Ekzem oder Neurodermitis genannt, ist mit einer geschätzten 12-Monatsprävalenz von circa vier Prozent bei Erwachsenen und sechs Prozent bei Kindern eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen [1, 2]. Unter allen nicht-tödlichen Hauterkrankungen ist sie diejenige mit der höchsten Krankheitslast [3]. Selbst Patienten mit milden Verlaufsformen sind durch die Erkrankung physisch und psychisch stark belastet, umso mehr gilt das für Patienten mit mittelschweren und schweren Verläufen. In einer multinationalen Umfrage berichtete fast die Hälfte der erwachsenen Patienten mit AD von moderaten bis schweren Krankheitsverläufen [1].

Die Therapieoptionen für schwer betroffene Patienten, bei denen die Erkrankung mithilfe topischer Therapien oft nur unzureichend kontrolliert werden kann, haben sich über viele Jahrzehnte nur wenig weiterentwickelt. Erst in jüngster Zeit eröffnen sich mit der Zulassung zielgerichteter Wirkstoffe, wie den Biologika Dupilumab und neuerdings auch Tralokinumab sowie den Januskinase (JAK)-Inhibitoren, innovative Behandlungsmöglichkeiten, die auch bei schweren Krankheitsverläufen und in der Langzeittherapie erhoffte Linderungen zeigen und die Motivation für die Erstellung dieser gemeinsam von drei Dermatologen und drei Apothekern erarbeiteten Stellungnahme waren.

### Klinisches Bild und Pathophysiologie der atopischen Dermatitis (AD)

Leitsymptome der AD sind starker Juckreiz und ekzematöse Hautläsionen, oft in alterstypischer Verteilung, sowie ein chronisch-rezidivierender oder chronisch-persistierender Verlauf. Die meisten Patienten zeigen einen frühen Krankheitsbeginn innerhalb der ersten Lebensjahre. Bei der Anamnese stellt sich häufig eine familiäre Veranlagung zu atopischen Erkrankungen wie Asthma, allergischer Rhinitis oder atopischer Dermatitis heraus [4].

Zur standardisierten ärztlichen Beurteilung des Aktivitätsgrades der AD werden in Europa der EASI (Eczema Area and Severity Index) und der SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) genutzt. Während der EASI lediglich klinische Zeichen erfasst, wird beim SCORAD zusätzlich das Ausmaß von Juckreiz und Schlafstörungen beim Patienten erfragt.

Die AD entsteht auf dem Boden einer genetischen Veranlagung und ist gekennzeichnet durch eine beeinträchtigte Barrierefunktion der Haut mit einem veränderten Mikrobiom sowie fehlgeleiteten Immunreaktionen mit einer initialen Typ-2-Entzündung [4, 5]. Mit dem gewachsenen Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen werden zunehmend zielgerichtete Therapeutika entwickelt, was zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung der mittelschweren bis schweren AD führt. Bei vielen

Patienten ist es heute mithilfe einer systemischen Therapie möglich, passgenau in die Entzündungsprozesse einzugreifen und die Erkrankung nachhaltig positiv zu beeinflussen.

### Tipp für die Beratung

AD-Patienten leiden oft an Komorbidität, insbesondere an anderen atopischen Erkrankungen wie Lebensmittelallergien, Asthma oder allergischer Rhinitis. Daneben können sich krankheitsbedingt psychosoziale Krankheitsbilder wie Schlafprobleme oder Angststörungen entwickeln. In der Beratung gilt es den Blick dafür zu schärfen, ob sich zu einer bestehenden AD eine Begleiterkrankung entwickelt und ob diese behandlungsbedürftig ist.

## Leitliniengerechte Therapie der AD

Konsentiierte Expertenempfehlungen zur Therapie der AD, die auch für die Patientenberatung in Klinik, Praxis und Apotheke genutzt werden können, geben eine von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und anderen deutschsprachigen Fachgesellschaften herausgegebene S2K-Leitlinie [6] sowie eine vom „European Dermatology Forum“ (EDF) und anderen europäischen Fachorganisationen in zwei Teilen veröffentlichte europäische S2k-Leitlinie [7, 8]. Gemäß dieser Leitlinien sind die wesentlichen Ziele der Behandlung die Linderung des quälenden Juckreizes, eine langfristige Kontrolle der Entzündungsreaktionen sowie die Verhinderung von Exazerbationen.

Die Behandlung schließt immer den Versuch einer Reduktion von Provokationsfaktoren und eine konsequente stadienabhängige topische Basistherapie mit rückfettenden und hydratisierenden Externa ein. Dazu kommen im Sinne eines Stufenplans je nach Schwere und Aktivität der Erkrankung weitere Interventionsmöglichkeiten (siehe Abbildung 1).

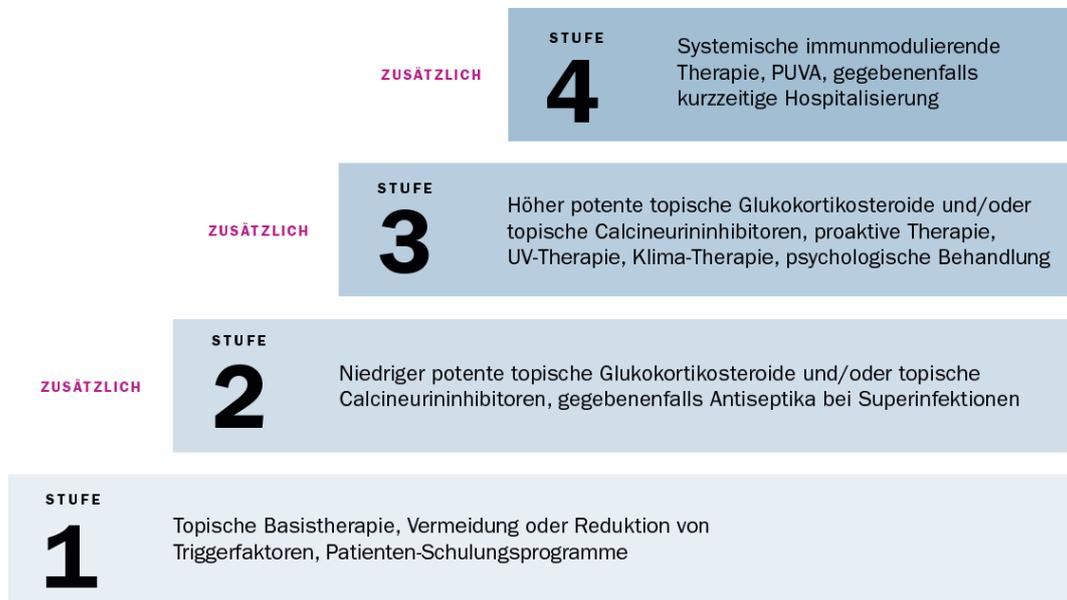


Abbildung 1: Stufentherapie der atopischen Dermatitis (adaptiert nach [6-8]). Für jede Stufe, die mit erhöhter Krankheitsaktivität einhergeht, werden zusätzliche therapeutische Optionen vorgeschlagen. Bei unzureichendem Ansprechen sollten die Diagnose und die Adhärenz überdacht werden.

### Topische Basistherapie

Die topische Basistherapie der AD besteht aus einer konsequenten und regelmäßigen Anwendung von Externa, die entweder keine oder keine nur für Arzneimittel zugelassene Wirkstoffe enthalten.

Regulatorisch kann es sich bei den betreffenden Produkten um Arzneimittel (Fertigarzneimittel oder Rezepturarzneimittel), stoffliche Medizinprodukte oder kosmetische Mittel (Kosmetika) handeln ([9] und dort zitierte Literatur).

Ziel der bei allen Schweregraden der AD empfohlenen topischen Basistherapie ist es, die Funktion der Hautbarriere zu verbessern. Die Galenik der verwendeten Produkte sollte auf den jeweiligen Hautzustand und auf unterschiedliche jahreszeitliche Anforderungen abgestimmt sein [9]. Durch eine konsequente Basistherapie können die Häufigkeit und Schwere von Krankheitsschüben reduziert werden, wodurch gleichzeitig der Bedarf an pharmakologisch stärker wirksamen Therapeutika abnimmt [10].

### **Tipps für die Beratung**

#### **Vermeidung von Triggerfaktoren**

Viele Faktoren können patientenindividuell eine Verschlechterung der Erkrankung bewirken, zum Beispiel Stress, Irritantien, wie Wolle oder Reinigungsmittel, und bei sensibilisierten Patienten Aeroallergene, Lebensmittel, Milbenkontakt und Kontaktallergene.

#### **Patienten-Schulungsprogramme**

Validierte, strukturierte Schulungsprogramme wie AGNES für Kinder und Jugendliche [11] oder ARNE für erwachsene Patienten [12] haben Eingang in die erwähnte DDG-Leitlinie [6] gefunden. Ziele der gruppenbasierten Patientenschulungen sind unter anderem eine positive Beeinflussung des Ekzemverlaufs, eine Verbesserung der Lebensqualität und ein besseres Krankheitsmanagement.

#### **Psychologische Behandlung**

Eine psychologische Therapie, beispielsweise eine Verhaltenstherapie, kann erwogen werden, wenn psychologische Faktoren als Trigger identifiziert wurden, Juckreizattacken bestehen oder die psychosozialen Folgen für Patient oder Familie eine solche Therapie erfordern.

### **Topische Glukokortikoide**

Der Wirkstoff, dessen Konzentration und die Grundlage werden je nach Lokalisation, Akuität und Schwere der Entzündung sowie dem Patientenalter ausgewählt. Die Anwendung erfolgt in der Regel ein- bis zweimal täglich und gilt – insbesondere bei Einsatz von Wirkstoffen mit hohem therapeutischem Index (TIX > 1) – als sicher.

### **Topische Calcineurininhibitoren**

Topische Calcineurininhibitoren gelten als sicher und sind besonders zur Anwendung bei milden Ekzemen und an sensitiven Hautarealen wie dem Gesicht geeignet.

### **Proaktive Therapie**

Die proaktive Therapie ist definiert als langfristige, niedrig dosierte, vorbeugende, entzündungshemmende Behandlung von häufig zu Rezidiven neigenden Hautarealen [13]. Diese werden patientenindividuell zweimal wöchentlich auch bei weitgehender Beschwerdefreiheit topisch behandelt mit dem Ziel, ein erneutes Aufflammen der Entzündung zu verhindern [14].

Zugelassen für die proaktive Therapie ist bislang nur der topische Calcineurininhibitor Tacrolimus. Doch auch die proaktive Anwendung von topischen Glukokortikoiden der Klassen 2 und 3 gilt als gut etabliert und sicher.

### **Antiseptika und topische Antibiotika**

Bei klinischen Zeichen einer Superinfektion kann eine kurzzeitige Zusatztherapie mit Antiseptika oder topischen Antibiotika erwogen werden (zum Beispiel mit Chlorhexidindigluconat, Octenidin oder Fusidinsäure enthaltenden Zubereitungen).

### **UV-Therapie**

Wenn sich mit äußerlichen Maßnahmen allein keine ausreichende Krankheitskontrolle der AD erreichen lässt, kann eine adjuvante Phototherapie eingesetzt werden. Empfohlen werden eine UVB-Therapie bei mittelgradig ausgeprägter AD sowie eine Hochdosis-UVA-1-Therapie im akuten schweren Schub [6-8]. In besonders schweren Fällen kann auch eine PUVA-Therapie, also eine UVA-Bestrahlung nach vorhergehender oraler oder topischer Exposition mit dem photosensibilisierenden Wirkstoff Psoralen, in Frage kommen.

### **Klima-Therapie**

Natürliche Sonneneinstrahlung und See- beziehungsweise Höhenklima sind Faktoren der Klima-Therapie.

### **Systemische immunmodulierende Therapie**

Bei Patienten mit hohem objektiven Schweregrad der Erkrankung und hoher subjektiver Belastung, die auf eine Lokal- oder eine Phototherapie nur ungenügend ansprechen, ist eine immunmodulierende Systemtherapie indiziert. Nachdem für diese Indikation lange Zeit nur unspezifisch breit wirkende Immunsuppressiva, wie Glukokortikoide, Ciclosporin und bestimmte Off-label-Therapeutika eingesetzt werden konnten, stehen dafür heute mit den Biologika Dupilumab (Dupixent®) und Tralokinumab (Adtralza®) sowie den JAK-Inhibitoren Baricitinib (Olumiant®) und Upadacitinib (Rinvoq®) auch zugelassene Arzneimittel mit wesentlich spezifischeren Wirkprinzipien zur Verfügung (Näheres dazu siehe nachfolgendes Kapitel).

## **Aktuelle Therapieoptionen für besonders schwer betroffene Patienten**

Über viele Jahrzehnte haben sich die Therapieoptionen für Patienten, bei denen die Erkrankung mittels topischer Therapien nur unzureichend kontrolliert werden kann, nur wenig weiterentwickelt. Mit der Entwicklung und Zulassung neuer Systemtherapeutika eröffnen sich in jüngster Zeit jedoch innovative Behandlungsmöglichkeiten, die die Krankheitslast auch bei schweren Krankheitsverläufen und in der Langzeittherapie nachhaltig senken können.

Das erste zur Behandlung der moderaten bis schweren AD zugelassene Biologikum Dupilumab hat schon Eingang in verschiedene Leitlinien gefunden. Noch ohne Erwähnung in Leitlinien, inzwischen aber ebenfalls für die Behandlung der moderaten bis schweren AD zugelassen, sind das Biologikum Tralokinumab sowie die JAK-Inhibitoren Baricitinib und Upadacitinib.

#### **Tipp für die Beratung**

Um die Entscheidung für eine systemische Therapie der AD zu objektivieren und auch für Kostenträger nachvollziehbar zu machen, empfiehlt die deutsche S2k-Leitlinie, die Indikation für eine Systemtherapie mithilfe der dort veröffentlichten standardisierten Checkliste zu dokumentieren [6].

### **Biologika**

Die zugelassenen Biologika Dupilumab und Tralokinumab eröffnen aufgrund ihres günstigen Nebenwirkungsprofils interessante neue Perspektiven in der Langzeitbehandlung der AD und werden

deshalb in den folgenden Kapiteln genauer betrachtet. Mit Lebrikizumab und Nemolizumab befinden sich weitere Biologika in fortgeschrittenen Phasen der klinischen Prüfung.

### **Januskinase (JAK)-Inhibitoren**

JAK-Inhibitoren hemmen mit unterschiedlicher Selektivität die Signaltransduktion zahlreicher proinflammatorischer Zytokine. Mit Baricitinib und Upadacitinib, die zunächst als Antirheumatika in den Markt gebracht wurden, sind seit Ende 2020 beziehungsweise seit August 2021 die ersten oralen JAK-Inhibitoren für die Behandlung der mittelschweren bis schweren AD zugelassen. Auf der Basis entsprechender Zulassungsanträge könnten mit Abrocitinib bald ein weiterer oraler und mit Ruxolitinib auch ein topischer JAK-Inhibitor folgen.

Nach derzeitigem Kenntnisstand zeigen die JAK-Inhibitoren der zweiten Generation eine überzeugende Wirksamkeit bei der AD. Aufgrund der vielfältigen biologischen Wirkungen der Zytokin-Signale, die durch Januskinasen vermittelt werden, kann es bei der Anwendung von JAK-Inhibitoren jedoch zu unterschiedlichen Arten unerwünschter Wirkungen kommen [15, 16]. Die Anwendung insbesondere der oralen JAK-Inhibitoren wird deshalb vor allem durch deren Sicherheitsprofil bestimmt.

### **Systemische Glukokortikoide**

Aufgrund ihres kritischen Nutzen-Risiko-Profiles beschränkt sich der systemische Einsatz von Glukokortikoiden auf eine kurzzeitige Einnahme zur Unterbrechung eines akuten Schubs bei Erwachsenen (in Ausnahmefällen bei Kindern und Jugendlichen) [6, 15].

### **Ciclosporin**

Eine orale Behandlung mit Ciclosporin ist zur kurz- und mittelfristigen Therapie der chronischen, schweren AD bei Patienten ab 16 Jahren zugelassen. Im Einzelfall kann auch ein Einsatz bei Kindern erwogen werden.

Ein engmaschiges Monitoring ist unerlässlich, da Ciclosporin unter anderem strukturelle und funktionelle Schäden der Nieren hervorrufen kann. Unerwünschte Wirkungen wie Hypertonie, Hypertrichose und Gingivahyperplasie sind nicht selten, nach Absetzen aber meist rückläufig. Aufgrund des klinisch signifikant erhöhten Photokarzinogenese-Risikos ist ein wirksamer Sonnenschutz unabdingbar. Außerdem ist die Kombination mit einer Phototherapie zu vermeiden [6, 15]. Die Therapiedauer sollte ein bis zwei Jahre nicht überschreiten. Kontraindikationen sind zu beachten.

### **Off-label-Präparate**

Ein Off-label-Einsatz von Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder Methotrexat kann erwogen werden [7, 8], erscheint jedoch vor dem Hintergrund der inzwischen verfügbaren therapeutischen Alternativen kaum noch sinnvoll. Zu beachten sind bei diesen Arzneimitteln die relativ hohe Rate an unerwünschten Wirkungen und die Notwendigkeit engmaschiger Laborkontrollen.

## **Pharmakologie und Studiendaten zu den auf Wirksamkeit bei AD geprüften Biologika**

Die Interleukine (IL)-4 und -13 sind zentrale Zytokine der Typ-2-Erkrankung, die vor allem für die Entstehung, aber auch für die Unterhaltung der AD wichtig sind. Während IL-4 eher zu Immunantworten in den Lymphknoten (humorale Immunität) beiträgt, ist IL-13 das Schlüsselzytokin, das die Entzündungsreaktion in der Peripherie (das heißt in der Haut) auslöst und unterhält. Schon in nicht-läsionaler und noch deutlich stärker in läsionaler Haut von Patienten mit AD wird IL-13 stark überexprimiert [17].

Die Überexpression von IL-13 aktiviert Entzündungszellen, hat negative Auswirkungen auf Funktionen der Hautbarriere, vermindert die Expression antimikrobieller Peptide, befördert die Dysbiose, beeinflusst den Kollagenstoffwechsel und trägt zum fibrotischen Remodelling der Haut bei [18].

Abbildung 2 veranschaulicht die Angriffspunkte von Dupilumab und Tralokinumab an den IL-4- und IL-13-Signalwegen.

### Dupilumab

Dupilumab hemmt über die IL-4 $\alpha$ -Untereinheit der Typ-1- und Typ-2-Rezeptoren die Signalwege sowohl von IL-4 (IL-4 $\alpha$ / $\gamma$ c-Rezeptor, IL-4 $\alpha$ /IL-13 $\alpha$ -Rezeptor) als auch von IL-13 (IL-4 $\alpha$ /IL-13 $\alpha$ -Rezeptor) und schwächt damit wichtige humorale und gewebständige Mechanismen der Typ-2-Inflammation ab.

In den zulassungsrelevanten klinischen Phase-3-Studien zu Dupilumab (SOLO 1, SOLO 2 und CHRONOS) [19, 20] lagen die Responderraten (EASI 75) nach 16 Wochen bei 51,3 und 44,2 Prozent (als Monotherapie) beziehungsweise bei 68,9 Prozent (als Kombinationstherapie mit einem topischen Glukokortikoid). Der Pruritus verbesserte sich im gleichen Zeitraum bei 40,8, 12,3 beziehungsweise 58,8 Prozent der Patienten um mindestens vier Punkte auf einer Skala von null bis zehn.

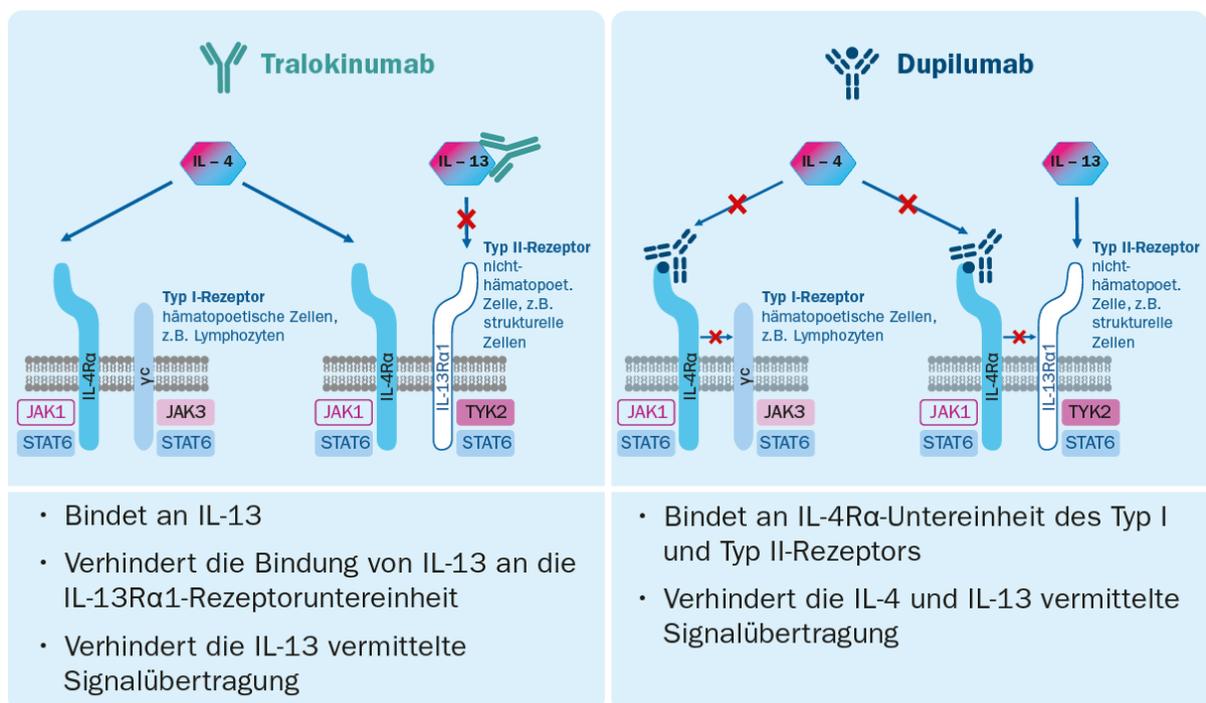


Abbildung 2: Angriffspunkte der Biologika Dupilumab (rechts) und Tralokinumab (links) an den IL-4- und IL-13-Signalwegen (adaptiert nach [21, 22])

Auch beim SCORAD konnten in allen drei Studien Verbesserungen erreicht werden (-51,0, -44,3 beziehungsweise -63,9 Prozent). Der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen als „erscheinungsfrei“ beziehungsweise „fast erscheinungsfrei“ eingeschätzt wurden, lag in den jeweiligen Verum-Gruppen bei 37,9, 36,1 beziehungsweise 38,7 Prozent.

Langzeitdaten in der Kombinationstherapie mit einem topischen Glukokortikoid zeigten bei 65,2 Prozent der Patienten ein Ansprechen (EASI 75) und bei 51,2 Prozent eine klinisch relevante Verbesserung des Juckreizes. Beobachtungen aus großen realen Patientenpopulationen, wie dem Deutschen Neurodermitis-Register TREATgermany, bestätigen weitgehend die Wirksamkeitsdaten aus den erwähnten klinischen Studien [23, 24].

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab ist günstig, wobei Lokalreaktionen an der Injektionsstelle sowie Augenbeschwerden (insbesondere Bindehautentzündungen) die häufigsten Nebenwirkungen sind. Sie

wurden in klinischen Studien [25] bei bis zu 28 Prozent und in einzelnen „Real-Life-Studien“ [23] bei bis zu 38,2 Prozent der mit Dupilumab behandelten Patienten beobachtet.

### **Tralokinumab**

Tralokinumab neutralisiert die biologische Aktivität von IL-13, dem Schlüsselzytokin der Typ-2-Entzündung in der Haut, indem es dessen Bindung an IL-13R $\alpha$ 1 und IL-13R $\alpha$ 2 verhindert. In-vitro-Studien an Keratinozyten und Fibroblasten konnten zeigen, dass Tralokinumab die IL-13-stimulierte verminderte Expression von Markern der Hautbarriere und erhöhte Expression proentzündlicher Marker inhibieren kann [26].

In zwei Phase-3-Monotherapie-Studien mit 300 Milligramm Tralokinumab sowie einer Phase-3-Kombinationstherapiestudie mit der gleichen Wirkstoffmenge und einem begleitend angewendeten topischen Glukokortikoid der Klasse-3 (ECZTRA 1-3) erreichten nach 16 Wochen 25,0, 33,2 beziehungsweise 56,0 Prozent der Patienten einen EASI 75 gegenüber 12,7, 11,4 und 35,7 unter Placebo beziehungsweise unter topischem Glukokortikoid ohne Tralokinumab. Eine völlige oder fast völlige Erscheinungsfreiheit erreichten 15,8, 22,2, 38,9 Prozent der Patienten unter Tralokinumab und 7,1, 10,9 und 26,2 Prozent in der Vergleichsgruppe [27, 28].

Das Ansprechen auf Tralokinumab erhöhte sich in der Kombinationstherapiestudie stetig bis Woche 32 auf 70 Prozent (EASI 75) [29]. Dies traf auch für 55,8 Prozent der Patienten zu, die nach 16 Wochen noch kein ausreichendes Therapieansprechen im Sinne der primären Endpunkte erreicht hatten. In den beiden Monotherapiestudien erreichten 53,2 Prozent der Patienten mit einem noch ungenügenden Ansprechen nach 16 Wochen unter fortgesetzter Behandlung mit Tralokinumab in Woche 52 einen EASI 75 [30].

In der Kombinationstherapiestudie wurden Patienten, die bereits nach 16 Wochen ein gutes Ansprechen gezeigt und die primären Endpunkte erreicht hatten, bis Woche 32 entweder alle zwei oder alle vier Wochen mit 300 Milligramm Tralokinumab weiter behandelt. In beiden Gruppen wurde das Ansprechen (EASI 75) von einem gleich hohen Anteil an Patienten gehalten (92,5 beziehungsweise 90,8 Prozent) [28].

Auch hinsichtlich aller wichtigen sekundären Endpunkte, wie Abnahme des Juckreizes und Verbesserung der Lebensqualität, zeigte sich in den drei genannten Studien eine Überlegenheit gegenüber Placebo [27, 28]. Außerdem wurden eine Reduktion der Expression von Typ-2-Entzündungsbiomarkern in der Haut sowie eine Abnahme der Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* um das Zehnfache registriert [31].

In der anfänglichen 16-wöchigen Behandlungsperiode war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen zwischen Tralokinumab und Placebo in allen drei Studien ähnlich. Eine Nebenwirkung von besonderem Interesse ist die Konjunktivitis, die häufig bei der Verwendung von Dupilumab auftritt und auch in allen Studien unter Tralokinumab häufiger als unter Placebo registriert wurde (7,1, 3,0 und 11,1 gegenüber 2,0, 1,5 und 3,2 Prozent). Die meisten dieser Fälle (98 Prozent) waren jedoch leicht oder moderat. Ansonsten wurden unter der Tralokinumab-Therapie, außer Reaktionen an der Injektionsstelle, keine klaren Signale für klinisch relevante Nebenwirkungen beobachtet [27, 28, 32].

### **Lebrikizumab**

Neben Dupilumab und Tralokinumab werden zukünftig voraussichtlich noch andere Biologika für die Therapie der AD zur Verfügung stehen. Ein weiterer monoklonaler Antikörper gegen IL-13 ist Lebrikizumab, der selektiv die Bildung des IL-13R $\alpha$ 1/IL-4R $\alpha$ -Heterodimer-Rezeptor-Signalkomplexes verhindert. Da Lebrikizumab anders am Rezeptor bindet als Tralokinumab, bleibt abzuwarten, ob dies auch Auswirkungen auf die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Tralokinumab hat [33].

In einer doppelblinden Phase-2-Kombinationsstudie mit einem topischen Glukokortikoid an Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD, bei der alle vier Wochen 125 Milligramm Lebrikizumab appliziert wurden, war nach 12 Wochen bei signifikant mehr Patienten als unter Placebo der sekundäre Endpunkt EASI 75 erreicht (54,9 gegenüber 34,0 Prozent) [34].

In einer Phase-2-Studie mit Lebrikizumab als Monotherapie zeigte sich eine dosisabhängige Verbesserung des EASI von 62,3 bis 72,1 Prozent gegenüber 41,1 unter Placebo [35]. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden in den Lebrikizumab-Gruppen nur geringfügig häufiger als unter Placebo registriert. Eine Konjunktivitis trat nur bei 2,6 Prozent der mit Lebrikizumab behandelten Patienten gegenüber null Prozent unter Placebo auf [35]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab werden derzeit in mehreren Phase-3-Studien weiter untersucht.

### **Nemolizumab**

Nemolizumab richtet sich gegen die Alpha-Untereinheit des IL-31-Rezeptors und hemmt dadurch die pruritogenen, die proinflammatorischen und die Barriere deregulierenden Einflüsse von IL-31. In einer 12-wöchigen Phase-2-Studie zeigte sich unter Nemolizumab eine dosisabhängig stärkere Reduktion des Juckreizes im Vergleich zu Placebo (43,7 bis 63,1 gegenüber 20,9 Prozent). Als sekundärer Endpunkt zeigte sich eine Reduktion des EASI um 26,6 Prozent in der Placebo-Gruppe und um bis zu 42,3 Prozent unter Nemolizumab [36].

In einer anderen Placebo-kontrollierten Phase-2-Studie wurden Patienten mit moderater bis schwerer AD über 24 Wochen mit 10, 30 oder 90 Milligramm Nemolizumab bei gleichzeitiger Anwendung von topischen Glukokortikoiden behandelt [37]. Die Dosis von 30 Milligramm erwies sich als die effektivste. Die EASI-Reduktion lag hier bei 68,8 Prozent gegenüber 52,1 Prozent unter Placebo. Der besonders stark ausgeprägte Juckreiz („Spitzen-Juckreiz“) war in der mit 30 Milligramm behandelten Nemolizumab-Gruppe nach 24 Wochen um 67,3 Prozent vermindert.

Nemolizumab erwies sich in den beiden erwähnten Studien als insgesamt gut verträglich. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Nasopharyngitis und Infekte der oberen Atemwege [37]. Aktuell werden Phase-3-Studien durchgeführt.

### **Welche AD-Patienten kommen für eine Biologika-Therapie in Frage?**

Bei gegebener Indikation können grundsätzlich alle Patienten mit Biologika behandelt werden. Dies gilt insbesondere für die Langzeittherapie. Das Patienten-Monitoring ist einfach zu handhaben. Es sind weder vor noch während der Behandlung Laboruntersuchungen notwendig. Selbst bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist in der Regel keine Dosisanpassung notwendig, wobei zur Behandlung von Patienten mit stark eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nur begrenzte Daten vorliegen. Relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt.

Tierexperimentelle Studien und erste Daten zur Anwendung von Dupilumab in der Schwangerschaft zeigen keine Hinweise auf eine direkte oder indirekte Reproduktionstoxizität [38]. Vorsichtshalber sollte jedoch die Anwendung von Biologika während der Schwangerschaft vermieden beziehungsweise ausreichend lange vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden [39]. Da nicht bekannt ist, in welcher Menge Biologika in die Muttermilch übergehen, ist vor der Behandlung Stillender eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen. Ein Abstillen vor Beginn der Biologika-Therapie wird empfohlen [38, 40].

Da durch Hemmung der IL-4-/IL-13-Signalwege die Immunantwort auf eine Helminthose beeinflusst werden kann, sollten Patienten, die an einer Helminthose leiden, vor der Behandlung mit Anti-Typ-2-Biologika die Parasitenbehandlung erfolgreich abgeschlossen haben. Asthmatiker sollten unter der Behandlung mit Dupilumab oder Tralokinumab gut überwacht werden. Es könnte zu einer Verbesserung des Asthmas kommen, jede Veränderung der Asthma-Medikation muss in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt erfolgen.

Bei der Frage, welche Patienten mit Dupilumab oder Tralokinumab behandelt werden können, spielen auch der Schweregrad der Erkrankung und das Lebensalter eine Rolle. Dupilumab ist aktuell zur Behandlung von schwerer AD bei Kindern ab sechs Jahren und einem Körpergewicht von mehr als 15 Kilogramm zugelassen. Bei Kindern ab 12 Jahren sowie bei Erwachsenen kann Dupilumab gemäß Zulassung auch bei mittelschwerer AD eingesetzt werden.

Tralokinumab ist zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei Erwachsenen zugelassen. Zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen für Tralokinumab noch keine Daten vor.

Auch ältere Patienten über 65 Jahre können von einer Therapie mit Dupilumab oder Tralokinumab profitieren, eine Dosisanpassung ist hier nicht erforderlich. Zur Therapie von Patienten, die älter als 75 Jahre sind, liegen jedoch nur begrenzte Daten vor.

#### **Tipp für die Dokumentation bei der Abgabe von Biologika in der Apotheke**

Obwohl es dafür bislang zumindest in Deutschland keine gesetzliche Verpflichtung gibt, ist in den Fachinformationen biologischer Arzneimittel vermerkt, dass zur Verbesserung der Rückverfolgbarkeit des angewendeten Arzneimittels dessen Bezeichnung und die jeweilige Chargennummer eindeutig dokumentiert werden sollten. Im Sinne der Arzneimittelsicherheit wird empfohlen, diese Forderung auch ohne gesetzliche Verpflichtung umzusetzen. Dazu sollte die Apotheke bei der Abgabe eines Biologikums dessen Chargennummer dokumentieren und an die Arztpraxis beziehungsweise Klinik, von der die Verordnung ausgestellt wurde, weiterleiten, damit sie dort in die jeweilige Patientenakte eingetragen werden kann. Bei Meldungen unerwünschter Wirkungen sollte ebenfalls in allen Fällen neben der Bezeichnung des Arzneimittels die jeweilige Chargennummer mit angegeben werden.

### Wie werden die für die AD zugelassenen Biologika dosiert?

#### **Dupilumab**

Erwachsene Patienten erhalten zu Therapiebeginn einmalig 600 Milligramm und anschließend 300 Milligramm im Zwei-Wochen-Rhythmus. Für Kinder gibt es ein besonderes Dosierungsschema, das in der Fachinformation beschrieben ist [38]. Bei Patienten mit nur partiellem Ansprechen sollten die Triggerfaktoren geprüft und gegebenenfalls die begleitende Lokaltherapie optimiert werden. Das Absetzen von Dupilumab sollte erwogen werden, wenn Patienten nach 16 Wochen keinerlei Ansprechen zeigen.

#### **Tralokinumab**

Zu Therapiebeginn erhalten erwachsene Patienten eine Tagesdosis von 600 Milligramm, die aufgeteilt auf vier Injektionen zu je 150 Milligramm subkutan appliziert werden. Nach zwei Wochen und ab dann in einem 14-tägigen Rhythmus werden 300 Milligramm, aufgeteilt auf zwei Injektionen zu je 150 Milligramm, verabreicht. Bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, kann im Ermessen des behandelnden Arztes eine reduzierte Dosierung von 300 Milligramm alle vier Wochen erwogen werden.

Bei nur partiellem Ansprechen sollten, wie bei Dupilumab, zunächst die begleitende topische Therapie optimiert und gegebenenfalls mögliche Triggerfaktoren erneut eruiert werden. Zudem könnten die betreffenden Patienten von der Fortsetzung der zweiwöchigen Gabe profitieren. Das Gleiche gilt für Patienten mit einem Körpergewicht von über hundert Kilogramm [40].

Das Ansprechen auf Tralokinumab scheint, wie die oben erwähnte Kombinationsstudie mit einem topischen Glukokortikoid gezeigt hat [29], typisch für eine Langzeittherapie und, anders als bei Dupilumab der Fall ist, eher kontinuierlich und stetig zu erfolgen. Wenn Patienten nach 16 Wochen noch kein Ansprechen zeigen, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

**Tipp für die Beratung**

Zeigt sich unter der Behandlung mit Tralokinumab nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut, kann der behandelnde Arzt das Dosierungsintervall von zwei auf vier Wochen verlängern.

## Was müssen Patienten bei der Anwendung von Dupilumab und Tralokinumab beachten?

Empfohlene Injektionsstellen für die Applikation von Dupilumab und Tralokinumab sind der Oberschenkel oder der Bauch (außerhalb eines fünf Zentimeter großen Bereichs um den Bauchnabel und außerhalb von Narbengewebe oder Hämatomen) oder bei Injektion durch eine andere Person auch der Oberarm. Sind mehrere Injektionen notwendig, werden diese nacheinander an unterschiedlichen Stellen durchgeführt. Die Gebrauchsinformation zu Tralokinumab weist darauf hin, dass weitere Injektionen im selben Körperbereich mit einem Abstand von mindestens drei Zentimeter erfolgen sollen.

Von Dupilumab steht für die Behandlung von Patienten über 12 Jahren ein Fertigpen zur Verfügung, für jüngere Patienten ist die Fertigspritze vorgesehen. Von Tralokinumab wird zur Behandlung aller zugelassenen Altersgruppen die Fertigspritze verwendet. Die erste Applikation sowohl von Dupilumab als auch von Tralokinumab sollte in der Arztpraxis oder der Klinik in Anwesenheit von geschultem Personal erfolgen.

Dupilumab und Tralokinumab werden im Kühlschrank bei 2-8 °C gelagert (nicht einfrieren, da sonst das Arzneimittel zerstört wird!). Um Raumtemperatur annehmen zu können, sollten die Präparate gemäß Herstellerangaben etwa 30 (Tralokinumab) beziehungsweise 45 Minuten (Dupilumab) vor der Applikation aus dem Kühlschrank entnommen werden. Die Tralokinumab-Fertigspritzen dürfen nicht in den Kühlschrank zurückgelegt werden, wenn sie einmal Raumtemperatur erreicht haben.

Für beide Substanzen gilt, dass die Spritze beziehungsweise der Pen nicht geschüttelt werden dürfen. Die herstellerseitig in der Lösung enthaltene Luftblase verbleibt in der Spritze beziehungsweise im Pen und muss, anders als bei der Applikation von Insulin, nicht vertrieben werden.

**Tipps für die Beratung**

Zu Schulungszwecken in der Arztpraxis, Klinik oder Apotheke sollten wirkstofffreie Fertigspritzen beziehungsweise Pens beim jeweiligen Hersteller angefordert werden. Auf den Internetseiten der Hersteller sowie auf YouTube finden sich Anwendungsvideos, die Patienten bei Unsicherheiten in der Anwendung zusätzlich unterstützen.

Die topische Basistherapie muss unter einer Biologika-Therapie, ebenso wie unter jeder anderen topischen und/oder systemischen Therapie, stets weitergeführt werden. Eine Kombination mit topischen Glukokortikoiden und/oder Calcineurininhibitoren ist möglich.

## Welche Maßnahmen sind bei bestimmten unerwünschten Wirkungen von Dupilumab und Tralokinumab einzuleiten?

Das Sicherheitsprofil der Biologika Dupilumab und Tralokinumab ist gut. Neben den Angaben in den Fachinformationen treten jedoch im Vergleich zu Placebo bestimmte unerwünschte Wirkungen unter der Behandlung häufiger auf.

## Allergische Reaktionen

Berichten nach Markteinführung zufolge, traten anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme unter Dupilumab mit unbekannter Häufigkeit sowohl innerhalb von Minuten als auch noch bis zu sieben Tage nach der Injektion auf [38]. Bei Anzeichen einer anaphylaktischen Reaktion muss die Injektion der Biologika sofort beendet und unverzüglich eine Gegenmaßnahme eingeleitet werden.

## Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei der Injektion jeglicher Biologika kann es an der Einstichstelle zu Reaktionen wie Rötung, Schwellung und Jucken kommen. Das Kühlen der Einstichstelle kann Erleichterung bringen.

## Entzündliche Augenerscheinungen

Unter der Behandlung mit Th2-blockierenden Biologika wird immer wieder das Auftreten entzündlicher Augenerscheinungen beobachtet. Meist handelt es sich dabei um eine Konjunktivitis oder eine Blepharokonjunktivitis mit entzündlichen Veränderungen am Lidrand, eine Beteiligung der Limbus-Region ist beschrieben [41]. Die Schwere der Entzündung wird meist als mild bis moderat, in Einzelfällen aber auch als schwerwiegend empfunden. Auffällig ist ein beidseitiger Befund, der sich unter Umständen auch erst nach längerer Behandlung einstellen kann [42].

In Studien mit Tralokinumab berichteten durchschnittlich 5,4 Prozent der Probanden in den initialen 16 Wochen der Behandlung von einer Konjunktivitis [40], während in Studien mit Dupilumab durchschnittlich 10,9 Prozent der Patienten von dieser unerwünschten Wirkung betroffen waren [25, 43]. Eine Metaanalyse von Real-Life-Daten aus dem deutschen Neurodermitis-Register TREAT*germany* zeigte, dass Konjunktivitis unter der Behandlung mit Dupilumab sogar bei rund 26 Prozent der Patienten auftritt [23].

### Tipps für die Beratung

Als Maßnahmen gegen die durch Dupilumab oder Tralokinumab verursachten Konjunktividen beziehungsweise Blepharitiden sind die Pflege des Lidrands mit Wärme, Massage und Reinigung sowie die Verwendung von befeuchtenden Augentropfen auf der Basis von Hyaluronsäure oder mit Inhaltsstoffen wie Carbomer, Hypromellose, Dexpanthenol oder Povidon geeignet. Im Lidkantenbereich – und bei Blepharitis auch auf dem Augenlid – kann Tacrolimus-Salbe angewendet werden [44].

Tritt nach vier bis sechs Wochen keine Besserung ein, können nach Ausschluss infektiöser Ursachen kurzzeitig glukokortikoidhaltige Augentropfen und unter Umständen ciclosporinhaltige Ophthalmika in Abstimmung mit einem Augenarzt erwogen werden [42].

Eine vorbeugende Anwendung von hyaluronsäurehaltigen Augentropfen oder anderen Tränenersatzmitteln bei Patienten, die zu trockenen Augen, allergischen Konjunktividen oder rezidivierenden Konjunktividen neigen, ist plausibel. Wissenschaftliche Daten zur Evidenz der prophylaktischen Anwendung bei einer Biologika-Therapie liegen jedoch noch nicht vor.

## Welche Fragen zur Biologika-Therapie der AD ergeben sich relativ häufig?

### Sind bei der Therapie relevante Wechselwirkungen zu beachten?

Im Gegensatz zu vielen anderen systemischen Wirkstoffen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD, sind bei den Biologika Dupilumab und Tralokinumab keine Wechselwirkungen bekannt. Dies ist vor allem bei der Langzeittherapie multimorbider älterer Patienten vorteilhaft. Auch auf CYP-Enzyme ist kein klinisch relevanter Einfluss vorhanden.

### **Was muss bei der Therapieeinstellung und einer Therapieumstellung beachtet werden?**

Vor der Einleitung einer Therapie mit den aktuell verfügbaren Biologika Dupilumab und Tralokinumab sind keine Laborscreening-Untersuchungen notwendig. Zudem sind unter der Therapie regelmäßige Laborkontrollen nicht zwingend erforderlich. Die Patienten sollten sich nach Therapieeinstellung in der Regel aber mindestens einmal im Quartal bei ihrem Arzt vorstellen [45].

Da bei der Anwendung von Dupilumab keine direkten Arzneimittelinteraktionen zu erwarten sind, bestehen aus pharmakologischer Sicht keine Bedenken gegen eine unmittelbare, indikationsgerechte Anschlusstherapie beziehungsweise eine kombinierte Anwendung mit einem konventionellen Immunsuppressivum oder einem kleinmolekularen Wirkstoff. Tralokinumab ist diesbezüglich vergleichbar einzuschätzen. Bei einer Therapieumstellung auf Dupilumab oder Tralokinumab können Immunsuppressiva oder -modulatoren bis zum vollen Wirkeintritt daher bei Bedarf auch überlappend ausgeschlichen werden [46].

Bei einer Therapieumstellung von einem Biologikum auf ein anderes sind in der Regel keine Auswaschphasen notwendig. Das neue Biologikum sollte mit der zugelassenen Induktionsdosis zum nächsten Applikationszeitpunkt des vorherigen Biologikums verabreicht werden. Bei Therapieumstellungen aus Sicherheitsgründen werden eine Therapiepause und eine Auswaschphase empfohlen, bis sich die Komplikationen normalisiert oder stabilisiert haben [47].

### **Sind unter der Therapie mit Dupilumab und Tralokinumab Laborkontrollen notwendig?**

Nein, es sind keine Laborkontrollen notwendig, lediglich eine Schwangerschaft muss vor der Behandlung sicher ausgeschlossen sein.

### **Können auch Krebspatienten Biologika zur Behandlung der AD erhalten?**

Grundsätzlich spricht nichts gegen eine Therapie mit Biologika bei Patienten mit malignen Erkrankungen, vorwiegend dann, wenn die Diagnose und Therapie in der Vergangenheit liegen. Die Entscheidung für eine Systemtherapie ist individuell und interdisziplinär je nach Erkrankungsstadium, Komorbidität und Komedikation zu treffen und bedarf der Abstimmung mit dem behandelnden Onkologen.

### **Was muss im Zusammenhang mit Operationen beachtet werden?**

Biologika können grundsätzlich das Risiko für Infektionen erhöhen, was im Zusammenhang mit Operationen bedeutsam sein kann. Andererseits kann eine Therapieunterbrechung zu einem neuen Entzündungsschub der AD führen. In klinischen Studien gab es keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hautinfektionen oder schwere systemische Infektionen unter therapeutischer Inhibierung von IL-4 beziehungsweise IL-13 [23, 48-50]. Zu Dupilumab und Tralokinumab liegen jedoch im Kontext operativer Eingriffe erst wenige Erfahrungen vor.

Aus Erfahrungen der Psoriasis-Therapie leitet sich die Empfehlung ab, dass Behandlungen mit Biologika im Rahmen von Operationen mit geringem Risiko fortgesetzt werden können. Operationen mit geringem Risiko sind definiert als Eingriffe ohne Unterbrechung der Steriltechnik, bei denen die Atemwege, der Magen-Darm-Trakt und der Urogenitaltrakt nicht betreten werden.

Operationen mit mittlerem oder hohem Risiko erfordern eine Einzelfallentscheidung. Bei der Risikobewertung sollten die individuellen Risikofaktoren und die Komorbidität des Patienten berücksichtigt werden. Falls dies als notwendig erachtet wird, kann das Biologikum etwa drei bis vier Halbwertszeiten vor und spätestens ein bis zwei Wochen nach der elektiven Operation abgesetzt werden, sofern keine postoperativen Komplikationen vorliegen [51].

### **Hat die Therapie Auswirkungen auf Impfungen?**

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Anwendung von Biologika und Lebendimpfstoffen wurden nicht untersucht. Deshalb ist es sinnvoll, den Impfstatus vor Beginn der Behandlung zu prüfen und gegebenenfalls auf den neuesten Stand zu bringen. Sollte eine Impfung mit Lebendimpfstoffen während der Behandlung unbedingt erforderlich sein, sollte das Biologikum etwa drei bis vier

Halbwertszeiten vor und ein bis zwei Wochen nach der Impfung abgesetzt werden. Eine individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung durch einen Spezialisten ist sinnvoll.

Während konventionelle Immunsuppressiva und JAK-Inhibitoren die Impfantwort abschwächen können, wurde in kontrollierten Studien mit Totimpfstoffen unter Dupilumab und Tralokinumab keine Abschwächung beobachtet [52]. Eine Impfung mit inaktivierten Impf- oder Totimpfstoffen ist daher unter einer Therapie mit Dupilumab oder Tralokinumab möglich [38, 40]. Auch für eine Impfung mit den gegenwärtig verfügbaren SARS-CoV-2-Impfstoffen stellen weder die AD noch eine Behandlung mit Dupilumab oder Tralokinumab eine Kontraindikation dar [53, 54].

### **Was ist im Zusammenhang mit der Corona-Pandemie oder einer COVID-19-Erkrankung zu beachten?**

Weder für Dupilumab noch für Tralokinumab gibt es zuverlässige Sicherheitsdaten bezüglich der Frage, ob diese einen Einfluss auf die Empfänglichkeit für eine Infektion mit SARS-CoV-2 oder auf den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung haben. Da Th2-gerichtete immunologische Prozesse jedoch keine entscheidende Rolle in der Virusabwehr einnehmen und unter einer Behandlung mit diesen Biologika in kontrollierten Studien keine erhöhte systemische Infektanfälligkeit, sondern sogar ein selteneres Auftreten von Hautinfektionen beobachtet wurde, schätzt die „European Task Force on Atopic Dermatitis“ (ETFAD) den Einsatz dieser Biologika im Hinblick auf die Corona-Pandemie für unbedenklich ein und empfiehlt die Fortführung laufender Behandlungen [53].

Die gebotenen Corona-Schutzmaßnahmen sollten auch von Patienten mit AD befolgt werden – bei gleichzeitiger Beibehaltung der jeweiligen Therapie. Trotz der möglicherweise ungünstigen Auswirkungen auf die Funktion der Hautbarriere sind sowohl konsequentes Händewaschen als auch Handdesinfektionen angeraten. Nach jedem Waschen und Desinfizieren der Hände sollte jedoch prophylaktisch eine für Patienten mit gestörter Hautbarriere geeignete Handpflegecreme benutzt werden. Kommt es trotzdem zu einem Handekzem vor, ist dieses adäquat zu behandeln [55].

#### **Tipp für die Beratung**

Eine COVID-19-Impfung unter der Anwendung von Tralokinumab sollte möglichst in der Mitte des Intervalls zwischen zwei Injektionen erfolgen.

### **Was wird häufig von Patienten zur Biologika-Therapie der AD gefragt?**

#### **Was muss ich tun, wenn ich eine Injektion vergessen habe?**

Wenn eine Dosis versäumt wurde, ist die Injektion so schnell wie möglich nachzuholen. Sollte das Versäumnis mehr als die Hälfte der Zeit des Behandlungszyklus zurückliegen, kann die Dosis entfallen. Die folgende Dosierung wird dann wieder nach regulärem Plan injiziert [38, 40].

#### **Was passiert, wenn ich versehentlich zwei Injektionen appliziert habe?**

In diesem Fall besteht weder ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen noch die Notwendigkeit für die Durchführung von Gegenmaßnahmen. Trotzdem sollten sich die betroffenen Patienten sofort bei ihrem behandelnden Arzt melden. Treten keine besonderen Ereignisse auf, wird die auf die Doppelinjektion folgende Dosierung wieder nach regulärem Plan appliziert [38, 40].

#### **Was passiert, wenn meine Therapie unterbrochen wurde?**

Sowohl für Dupilumab als auch für Tralokinumab gilt, dass auch bei einer Therapieunterbrechung eine erfolgreiche Behandlung möglich ist. Mit welcher Dosierung die Therapie nach einer Unterbrechung fortgesetzt werden soll, muss individuell je nach Dauer des Unterbrechungszeitraums entschieden werden [38, 40].

### Was muss ich beachten, wenn ich verreisen möchte?

Auf Flugreisen gehören die Fertigspritzen beziehungsweise Pens ins Handgepäck und sind mit Akkus zu kühlen. Die Vorkühlung der Akkus sollte im Kühlschrank und nicht im Gefrierfach erfolgen. Der Transport von Spritzen im Handgepäck ist zulässig, wenn eine ärztliche Bescheinigung über die Therapie mitgeführt wird.

Die Applikation von Tralokinumab kann bei Bedarf für die Dauer der Reise auf einen vierwöchentlichen Injektions-Rhythmus umgestellt werden [40].

#### Tipp für die Beratung

Dupilumab und Tralokinumab können im Bedarfsfall auch bis zu 14 Tage bei einer Raumtemperatur von maximal 25 °C aufbewahrt werden. Sobald die Fertigspritzen beziehungsweise Pens aus dem Kühlschrank genommen wurden und Zimmertemperatur (bis 25 °C) erreicht haben, müssen sie entweder innerhalb von 14 Tagen verwendet oder verworfen werden.

### Darf ich unter der Therapie Auto fahren?

Dupilumab und Tralokinumab haben keinen oder nur einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen [38, 40].

### Ausblick

Das Patientenmanagement der mittelschweren bis schweren AD wird sich in den nächsten Jahren weiter deutlich verbessern. Aufgrund der Heterogenität des Erkrankungsbildes und des Pathomechanismus sind personalisierte Therapieoptionen wünschenswert.

Nachdem mit Baricitinib und Upadacitinib die ersten JAK-Inhibitoren für die Therapie der AD zugelassen sind, wird in Kürze die Zulassung weiterer Vertreter aus dieser Substanzklasse erwartet. Auch die Klasse der Biologika wird zukünftig um Wirkstoffe mit neuen Zielstrukturen erweitert, die die therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung der AD bereichern könnten. In späteren Phasen der klinischen Prüfung beziehungsweise schon im Zulassungsverfahren befinden sich Nemolizumab und Lebrikizumab. Darüber hinaus sind andere Biologika mit neuen Wirkprinzipien in der klinischen Entwicklung.

Neben der Option auf den Einsatz neuer Wirkstoffe sind auch bei den bereits zugelassenen Substanzen Neuerungen zu erwarten. Durch eine Gesetzesänderung in den letzten Jahren werden heute für alle neuen Therapieoptionen auch Studien für Kinder gefordert. Solche Studien führen zu mehr Sicherheitsdaten und eröffnen zudem die Möglichkeit, Biologika auch im Kindesalter einzusetzen. Dupilumab ist schon jetzt für Kinder ab dem sechsten Lebensjahr zugelassen, während zu Tralokinumab in Kürze die Publikation einer Studie zur Anwendung an Jugendlichen von 12 bis 18 Jahren zu erwarten ist. Weitere Kinderstudien sind in der Planung.

### Literatur

- [1] Barbarot S, Auziere S, Gadkari A et al: Epidemiology of atopic dermatitis in adults – Results from an international survey. *Allergy* 73 (2018) 1284-1293
- [2] Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A et al: Atopic dermatitis in the pediatric population – A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 126 (2021) 417-428
- [3] Hay RJ, Johns NE, Williams HC et al: The global burden of skin disease in 2010 – An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol* 134 (2014) 1527-1534

- [4] Langan SM, Irvine AD, Weidinger S: Atopic dermatitis. *Lancet* 396 (2020) 345-360
- [5] Weidinger S, Beck LA, Bieber T et al: Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 4 (2018) 1-20
- [6] Werfel T, Aberer W, Ahrens F et al: Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem; atopische Dermatitis). Entwicklungsstufe: S2k. Stand: 29.02.2020. [www.awmf.org](http://www.awmf.org)
- [7] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children – Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32 (2018) 657-682
- [8] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children – Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32 (2018) 850-878
- [9] Kresken J, Wollenberg A, Hünnerbein A et al: Topische Basistherapie bei Neurodermitis – Evidenzbasierte Beratung in der Apotheke. Stellungnahme der GD Gesellschaft für Dermopharmazie. Stand: 26.06.2019. [www.gd-online.de](http://www.gd-online.de)
- [10] Schön MP, Bühl T: Symptome, Pathogenese und Therapie der Neurodermitis. *Pharmakon* 7 (2019) 19-23
- [11] Staab D, Diepgen TL, Fartasch M et al: Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents – Multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 332 (2006) 933-938
- [12] Heratizadeh A, Werfel T, Wollenberg A et al: Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis – Multicenter randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 140 (2017) 845-853
- [13] Wollenberg A, Frank R, Kroth J et al: Proactive therapy of atopic eczema – An evidence-based concept with a behavioral background. *J Dtsch Dermatol Ges* 7 (2009) 117-121
- [14] Wollenberg A, Ehmann LM: Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol* 24 (2012) 253-260
- [15] Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A et al: ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34 (2020) 2717-2744
- [16] Fachinformation Olumiant®, Lilly Deutschland GmbH. Stand: Dezember 2020
- [17] Tsoi LC, Rodriguez E, Degenhardt F et al: Atopic dermatitis is an IL-13-dominant disease with greater molecular heterogeneity compared to psoriasis. *J Invest Dermatol* 139 (2019) 1480-1489
- [18] Bieber T: Interleukin-13 – Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy* 75 (2020) 54-62
- [19] Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al: Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 375 (2016) 2335-2348
- [20] Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M 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. *Lancet* 389 (2017) 2287-2303
- [21] Popovic B, Breed J, Rees DG et al: Structural characterisation reveals mechanism of IL-13-neutralising monoclonal antibody Tralokinumab as inhibition of binding to IL-13R $\alpha$ 1 and IL-13R $\alpha$ 2. *J Mol Biol* 429 (2017) 208–219
- [22] Awosika O, Kim L, Mazhar M et al: Profile of dupilumab and its potential in the treatment of inadequately controlled moderate-to-severe atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 11 (2018) 41–49

- [23] Halling AS, Loft N, Silverberg J et al: Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events – A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 84 (2021) 139-147
- [24] Abraham S, Haufe E, Harder E et al: Implementation of dupilumab in routine care of atopic eczema – Results from the German national registry TREATgermany. *Br J Dermatol* 183 (2020) 382-384
- [25] Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M et al: Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol* 181 (2019) 459-473
- [26] Tollenaere M, Litman T, Moebus L et al: Skin barrier and inflammation genes associated with atopic dermatitis are regulated by interleukin-13 and modulated by tralokinumab in vitro. *Acta Derm Venereol* 101 (2021) adv00447
- [27] Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E 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* 184 (2021) 437-449
- [28] Silverberg JI, Toth D, Bieber T 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* 184 (2021) 450-463
- [29] Alexis AF, Zirwas M, Pinter A et al: Progressive and sustained improvements in the extent and severity of atopic dermatitis with tralokinumab in combination with topical corticosteroids as needed in moderate-to-severe atopic dermatitis. 3rd Revolutionizing Atopic Dermatitis, RAD Virtual Conference, 13-14 December 2020
- [30] Simpson E, Blauvelt A, Guttman Yassky E et al: Efficacy and safety of tralokinumab monotherapy in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis – Results from two 52 week phase 3 trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). American Academy of Dermatology, AAD Annual Meeting, 12-14 June 2020
- [31] Bieber T, Beck LA, Pink A et al: Impact of targeting interleukin-13 on *Staphylococcus aureus* colonization – Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tralokinumab in adult patients with atopic dermatitis. 29th EADV Congress, EADVIRTUAL, 29-31 October 2020
- [32] Simpson E, Merola JF, Silverberg JI et al: Safety of specifically targeting interleukin-13 with tralokinumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis – Pooled analysis of five randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 and phase 2 trials. 29th EADV Congress, EADVIRTUAL, 29-31 October 2020
- [33] Worm M, Francuzik W, Kraft M et al: Moderne Therapie der atopischen Dermatitis – Biologika und kleinmolekulare Medikamente. *J Dtsch Dermatol Ges* 18 (2020) 1085-1093
- [34] Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF 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* 78 (2018) 863-871
- [35] Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF et al: Efficacy and safety of lebrikizumab, a high-affinity interleukin-13 Inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis – A phase 2b randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 156 (2020) 411-420
- [36] Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M et al: Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 376 (2017) 826-835
- [37] Silverberg JI, Pinter A, Pulka G et al: Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 145 (2020) 173-182
- [38] Fachinformation Dupixent®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Stand: Juni 2021

- [39] Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S et al: European task force on atopic dermatitis position paper – Treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 33 (2019) 1644-1659
- [40] Fachinformation Adtralza®, LEO Pharma GmbH. Stand: Juni 2021
- [41] Wollenberg A, Ariens L, Thureau S et al: Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab – Clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6 (2018) 1778-1780
- [42] Wohlrab J, Wollenberg A, Reimann H et al: Interdisziplinäre Handlungsempfehlungen bei Dupilumab-assoziierten entzündlichen Augenerkrankungen. *Hautarzt* 70 (2019) 64–67
- [43] Wohlrab J, Werfel T, Wollenberg A: Pathomechanism of dupilumab-associated inflammatory eye symptoms. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 33 (2019) 435-436
- [44] Aszodi N, Thureau S, Seegräber M et al: Management of dupilumab-associated conjunctivitis in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 17 (2019) 488-491
- [45] Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A et al: Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis – Results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol* 182 (2020) 1120-1135
- [46] Wohlrab J, Mrowietz U, Weidinger S et al: Handlungsempfehlung zur Therapieumstellung von Immunsuppressiva auf Dupilumab bei Patienten mit atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 72 (2021) 321-327
- [47] Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K et al: A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28 (2014) 438-453
- [48] Schneeweiss MC, Perez-Chada L, Merola JF: Comparative safety of systemic immunomodulatory medications in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 85 (2021) 321-329
- [49] Schneeweiss MC, Kim SC, Wyss R et al: Dupilumab and the risk of conjunctivitis and serious infection in patients with atopic dermatitis – A propensity score-matched cohort study. *Am Acad Dermatol* 84 (2021) 300-311
- [50] Beck LA, Thaçi D, Deleuran M et al: Dupilumab provides favorable safety and sustained efficacy for up to 3 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 21 (2020) 567-577
- [51] Menter A, Strober BE, Kaplan DH et al: Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 80 (2019) 1029-1072
- [52] Merola JF, Bagel J, Almgren P et al: Tralokinumab does not impact vaccine-induced immune responses – Results from a 30-week, randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 85 (2021) 71-78
- [53] Thyssen JP, Vestergaard C, Barbarot S et al: European Task Force on Atopic Dermatitis – Position on vaccination of adult patients with atopic dermatitis against COVID-19 (SARS-CoV-2) being treated with systemic medication and biologics. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 35 (2021) 308-311
- [54] Ring J, Worm M, Wollenberg A et al: Risk of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines among patients with allergic skin diseases – Practical recommendations. A position statement of ETFAD with external experts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 35 (2021) 362-365
- [55] Berthold E, Weisshaar E: Therapie des Handekzems. *Hautarzt* 70 (2019) 790-796

## Verfahren zur Konsensbildung

Die Stellungnahme richtet sich an Ärzte/Ärztinnen und Apotheker/-innen sowie an deren beratendes Personal. Sie wurde gemeinsam von drei Dermatologen und drei Apothekern, größtenteils aus dem Kreis der Mitglieder der GD Gesellschaft für Dermopharmazie, erarbeitet und vom Vorstand der GD zur Veröffentlichung freigegeben.

Autoren:

- Prof. Dr. Stephan Weidinger, Kiel (federführend)
- Dr. Joachim Kresken, Viersen
- Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavec, Frankfurt am Main
- Prof. Dr. Petra Staubach, Mainz
- Prof. Dr. Dr. Andreas Wollenberg, München
- Dr. Andreas Ziegler, Großhabersdorf

## Förderung der Stellungnahme

Die Erarbeitung und Bekanntmachung der Stellungnahme wurde von der Firma LEO Pharma GmbH, Neu-Isenburg, durch ein Sponsoring unterstützt.