

Neueinführung eines innovativen Biologikums

Der Antikörper Dupilumab erweitert die Therapieoptionen bei atopischer Dermatitis

Bericht von Dr. Claudia Bruhn, Schmölln, und Dr. Joachim Kresken, Viersen*

Nach der Psoriasis und der Urtikaria kann jetzt auch mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis zielgerichtet mit einem Biologikum behandelt werden. Dafür wurde am 1. Dezember 2017 der vollständig humane monoklonale Antikörper Dupilumab (Dupixent®) neu in den deutschen Markt eingeführt. Nachdem das Arzneimittel bereits im März 2017 in den USA zugelassen wurde, erhielt es Ende September 2017 auch die europäische Zulassung. Dupilumab unterbricht die für die Pathogenese der atopischen Dermatitis mit verantwortlichen Signalkaskaden der Zytokine Interleukin-4 und -13 und stellt damit ein innovatives Wirkprinzip dar, das insbesondere bei schweren und therapierefraktären Formen der Erkrankung neue therapeutische Perspektiven eröffnet. Näher vorgestellt wurde die Innovation bei einem von der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH unterstützten Seminar im Rahmen der 21. Jahrestagung der GD Gesellschaft für Dermopharmazie vom 20. bis 22. März 2017 in München.

Im ersten Vortrag des Seminars unter dem Vorsitz der Dermatologen Professor Dr. Diamant Thaçi, Lübeck, und Professor Dr. Dr. Andreas Wollenberg, München, gab Dr. Stephanie Rosenfeld von der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin, eine Übersicht über das komplexe Verfahren der frühen Nutzenbewertung und der Verhandlung des Erstattungspreises von innovativen Arzneimitteln für gesetzlich versicherte Patienten. Dieses Verfahren steht nun auch für den neu eingeführten Antikörper Dupilumab an.

Die atopische Dermatitis muss kombiniert behandelt werden

Im klinischen Teil des Seminars fasste Professor Wollenberg von der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München den Stand des Wissens zur atopischen Entzündungsreaktion, deren Sekundärfolgen und die derzeit etablierten topischen Therapieansätze zusammen. Die Therapie, so Wollenberg, müsse sich an der komplexen Pathogenese der Erkrankung orientieren.

Wollenbergs Angaben zufolge liegt bei der atopischen Dermatitis praktisch immer ein Defekt in der Hautbarriere vor – und zwar sowohl im Stratum corneum als auch an den „Tight Junctions“, den Schlussleisten am Übergang vom Stratum corneum zum Stratum granulosum. Aufgrund dieses Defektes kommt es zu Trockenheit, Schuppung und einer erhöhten Durchlässigkeit der Haut für Wasser und Allergene.

Weitere Ursachen der atopischen Dermatitis sind die abgeschwächte angeborene Immunität, die virale Hautinfektionen und bakterielle Kolonisationen begünstigt, sowie eine fehlgeleitete erworbene Immunität, die zu einer Sensibilisierung gegen Proteine, einer T-Zell-Aktivierung, einer IgE-Bildung und zu TH2-dominanten Autoimmunreaktionen führt. Als Konsequenz dieser vielfältigen Mechanismen empfiehlt Wollenberg deshalb eine Kombinationstherapie, die sich auf die folgenden fünf Säulen stützt:

1. Stabilisierung der Hautbarriere
2. Juckreizlinderung
3. Keimreduktion
4. Entzündungshemmung
5. Immunmodulation

Basispflege und proaktive Therapie versprechen Erfolg

Eine wichtige Rolle im Therapiekonzept der atopischen Dermatitis spielt eine konsequente Basispflege, die, so Wollenberg, regelmäßig und mindestens einmal täglich durchgeführt werden sollte. Bei familiär vorbelasteten Kindern sollte sie als Primärprävention bereits nach der Geburt beginnen. Wie zwei unabhängige Studien [1, 2] nahegelegt haben, könnte so das Risiko für die Entwicklung einer atopischen Dermatitis deutlich reduziert werden.

Als sinnvolle Therapieform nannte Wollenberg die sogenannte proaktive topische Therapie – das Gegenteil der reaktiven Therapie, bei der erst behandelt wird, wenn das Ekzem auftritt. Bei der proaktiven Therapie bekomme der Patient das Ekzem „nicht mehr zu sehen“, so Wollenberg. Er setze damit seiner Erkrankung Schranken, was nach Erfahrung des Referenten psychologisch sehr wertvoll ist.

Auch bei der proaktiven Therapie wird die Basispflege täglich durchgeführt. Treten trotz der Basispflege Ekzeme auf, so

* Mit freundlicher Unterstützung der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH



sollten diese täglich mit einem topischen Glukokortikoid oder einem topischen Calcineurin-Inhibitor behandelt werden. Nach Abklingen des Ekzemschubs sollte die Behandlung dann noch zweimal wöchentlich fortgeführt werden. Auf diese Weise könne die Entzündung im Zaum gehalten werden.

In der Systemtherapie führte Dupilumab zum Durchbruch

Während für leichte bis mittelschwere Ausprägungen der atopischen Dermatitis eine Reihe von medikamentösen Optionen zur Verfügung steht, ist die Auswahl bei mittelschweren bis schweren oder therapierefraktären Formen der Erkrankung begrenzt. So gab es bis zur Markteinführung des Antikörpers Dupilumab mit dem Immunsuppressivum Ciclosporin nur ein einziges Arzneimittel, das für die Systemtherapie der atopischen Dermatitis zugelassen war.

Wie Professor Thaçi vom Institut für Entzündungsmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, im abschließenden Vortrag des Symposiums berichtete, sind zahlreiche, für andere Indikationen etablierte Biologika (zum Beispiel Etanercept) ohne Erfolg bei atopischer Dermatitis getestet worden. Erst mit Dupilumab sei hier ein Durchbruch gelungen.

Bei Dupilumab handelt es sich um einen vollständig humanen monoklonalen Antikörper gegen die alpha-Untereinheit des Interleukin (IL)-4-Rezeptors. Da die alpha-Untereinheit von IL-4 mit der von IL-13 identisch ist, können somit beide Signalkaskaden parallel gehemmt werden. IL-4 und IL-13 sind Typ-2-Zytokine, die in der Pathogenese der ato-

pischen Dermatitis eine wichtige Rolle spielen.

Die Studiendaten zu Dupilumab sind viel versprechend

Die Zulassung von Dupilumab beruht unter anderem auf zwei im Studiendesign gleichen Phase III-Studien [3], bei denen insgesamt 1.380 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis in drei Studienarme aufgeteilt wurden: Die erste Gruppe erhielt wöchentlich 300 Milligramm Dupilumab, die zweite Gruppe alle zwei Wochen 300 Milli-



Bei einem von der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH unterstützten Seminar im Rahmen der 21. GD-Jahrestagung informierten Professor Dr. Diamant Thaçi, Lübeck (links), und Professor Dr. Dr. Andreas Wollenberg, München, über Neuigkeiten zur Therapie der atopischen Dermatitis. Im Mittelpunkt stand dabei der monoklonale Antikörper Dupilumab, der inzwischen zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Formen der Erkrankung bei erwachsenen Patienten zugelassen ist und im Dezember 2017 in Deutschland in den Markt eingeführt wurde.

gramm Dupilumab und in den Zwischenwochen Placebo, während die dritte Gruppe durchgehend mit Placebo behandelt wurde.

Nach einer Behandlungszeit von 16 Wochen waren die Ergebnisse in beiden Studien sehr ähnlich. Das Verum führte bei 36 bis 38 Prozent der Patienten zu einer (fast) erscheinungsfreien Haut. Unter Placebo waren dagegen nur acht bis 10 Prozent erscheinungsfrei. Beim „Eczema Area and Severity Index“ (EASI) erreichten unter Dupilumab signifikant mehr Patienten als unter Placebo eine mindestens 75-prozentige Verbesserung ihres Hautzustands.

Auffallend positiv waren in den Studien auch die mithilfe von Fragebögen erfasste Verbesserung der Lebensqualität sowie der Rückgang von Angstgefühlen und Depressionen. Zudem erwies sich Dupilumab im Vergleich zu anderen Biologika als sehr sicher. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war in den Studien weitgehend vergleichbar mit der von Placebo, die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse lag sogar darunter. Als häufigste Nebenwirkungen traten Reaktionen an der Injektionsstelle, Konjunktivitis, Blepharitis und oraler Herpes auf.

Aufgrund dieser positiven Studiendaten stellt Dupilumab eine viel versprechende neue Therapieoption für mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei erwachsenen Patienten dar. Da gemäß Angabe von Professor Thaçi auch schon pädiatrische Studien durchgeführt werden, erscheint für die Zukunft eine Ausdehnung der Zulassung auf Kinder denkbar.

Literatur

- [1] Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM et al: Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 134 (2014) 818-823
- [2] Horimukai K, Morita K, Narita M et al: Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 134 (2014) 824-830
- [3] 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 □

